



Invita:
Comité de Educación
Dr. Horacio Giraldo, coordinador



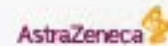
XVI CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA

10 Y 11 DE AGOSTO
2024

MEMORIAS

Lugar:
Club de Bridge
Cra. 16 # 84A-09 Piso 2
BOGOTÁ, D.C.

Patrocinan:





Invita:
Comité de Educación
Dr. Horacio Giraldo, coordinador



XVI

CURSO DE

ACTUALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA

10 Y 11 DE AGOSTO
2024

Lugar:
Club de Bridge
Cra. 16 # 84A-09 Piso 2
BOGOTÁ, D.C.

Patrocinan:





+

×

PROGRAMA

SÁBADO 10 DE AGOSTO		
7:30 - 8:00	Preparación de la transmisión	
8:00 - 8:15	Bienvenida e introducción al curso	<i>Horacio Giraldo</i>
8:15 - 9:00	TAC cuantitativo en evaluación de EPOC - Perspectivas	<i>Olga Milena García</i>
9:00 - 9:45	Hipertensión pulmonar - <i>State of the art</i> - HTP en enfermedad intersticial	<i>Jorge Luis Quintero</i>
9:45 - 10:30	Comorbilidades en EPOC: impacto y desenlaces	<i>Horacio Giraldo</i>
10:30 - 11:00	Receso - Videos de la industria farmacéutica	
11:00 - 11:45	Asbesto - Revisión	<i>Wendy Rubiano</i>
11:45 - 12:30	Sarcoidosis - Actualización	<i>Pablo Gil</i>
12:30 - 14:00	Almuerzo	
14:00 - 14:45	Micobacterias no tuberculosas	<i>Carlos Awad</i>
14:45 - 15:30	Efectos en pulmón de los tratamientos para enfermedades malignas	<i>Isabel Palacios</i>
15:30 - 16:00	Receso - Videos de la industria farmacéutica	
16:00 - 16:45	Importancia de la vacunación en EPOC	<i>Javier Enrique Fajardo</i>
16:45 - 17:15	Tratamiento de Esclerosis sistémica con EPID - Guías ATS - Guías de Sjögren con enfermedad pulmonar	<i>July Torres</i>



+

x

PROGRAMA

DOMINGO 10 DE AGOSTO		
8:15 - 9:00	Deficiencia de α 1-Anti-tripsina. Diagnóstico y tratamiento	<i>Abraham Alí Munive</i>
9:00 - 9:45	Esteroides en sepsis, neumonía y SDRA en UCI - Guía	<i>Fabio Varón</i>
9:45 - 10:15	Receso	
10:15 - 11:00	Interpretación de la función pulmonar: <i>statement</i> volúmenes pulmonares (ERS)	<i>Gustavo A. Hincapié</i>
11:00 - 11:45	Predictores para prescribir CPAP	<i>Luisa F. Enciso</i>
11:45 - 12:30	Asma: falla de la terapia biológica y necesidad de fenotipificar las exacerbaciones	<i>Luisa F. Manrique</i>
12:30 - 12:45	<i>Examen y evaluación del curso</i>	<i>Horacio Giraldo</i>

XV Curso de Actualización en Neumología 2023



- **Este año completamos 16 años del Curso de Actualización**
 - 1½ días de estudio
 - 14 temas de Actualización en forma interactiva
 - Interacción con los colegas
 - Preguntas
 - Dudas
 - Experiencias
 - Examen extraído de las preguntas discutidas en las conferencias
- Acreditación en Neumología (CAMEC)



XVI Curso de Actualización

- Diseñado por el Comité de Educación
 - Temas de interés para el Neumólogo
 - Independencia de Intereses de la Industria
 - Asistencia presencial
 - Transporte, estadía, almuerzo y refrigerios
 - Memorias en PDF y Video (quedará en la página de la Asociación: www.asoneumocito.org)
- Apoyado por la Industria Farmacéutica en forma irrestricta



Dra. Milena García Morales

**Tema: TAC cuantitativo en evaluación de la EPOC
Perspectivas**

Jefe de neumología de la Fundación Santafé
Profesora de los posgrados de Neumología de la
universidad de los Andes





TAC cuantitativo en evaluación de la EPOC Perspectivas

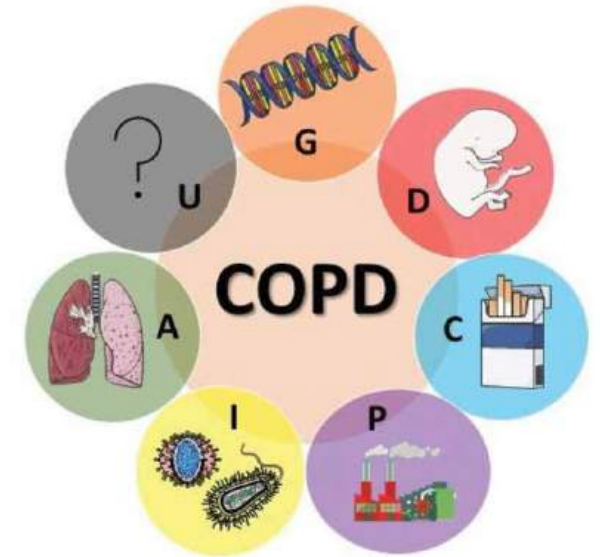
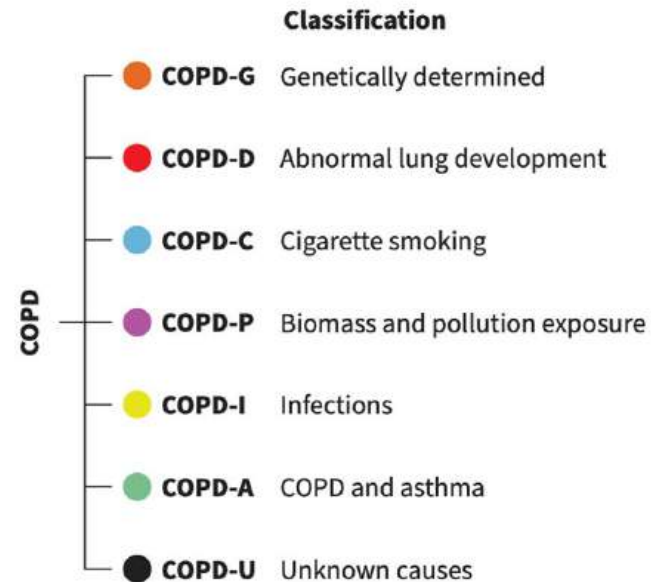
Milena García Morales

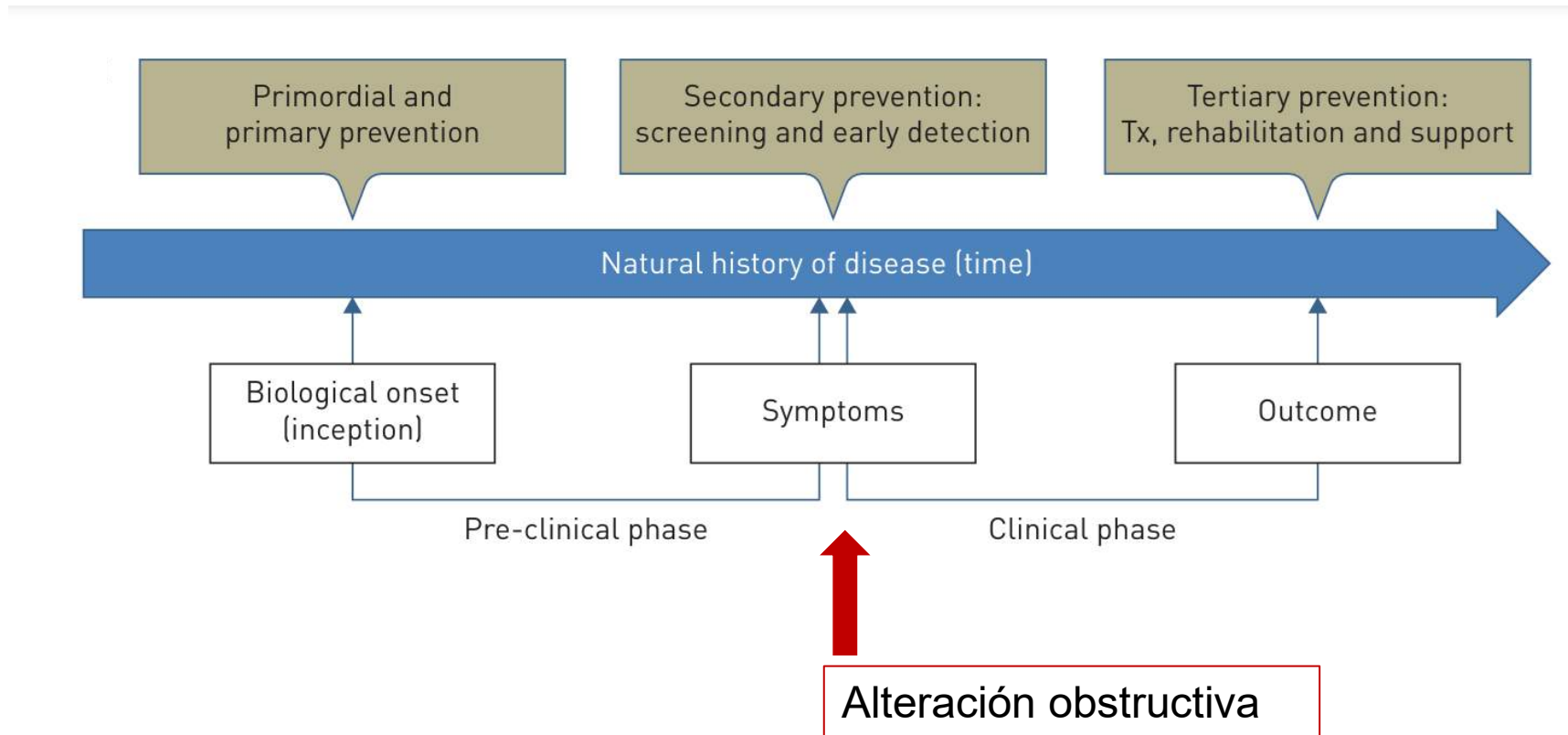
Jefe sección neumología FSFB

Profesora de posgrados de epidemiología U. Andes

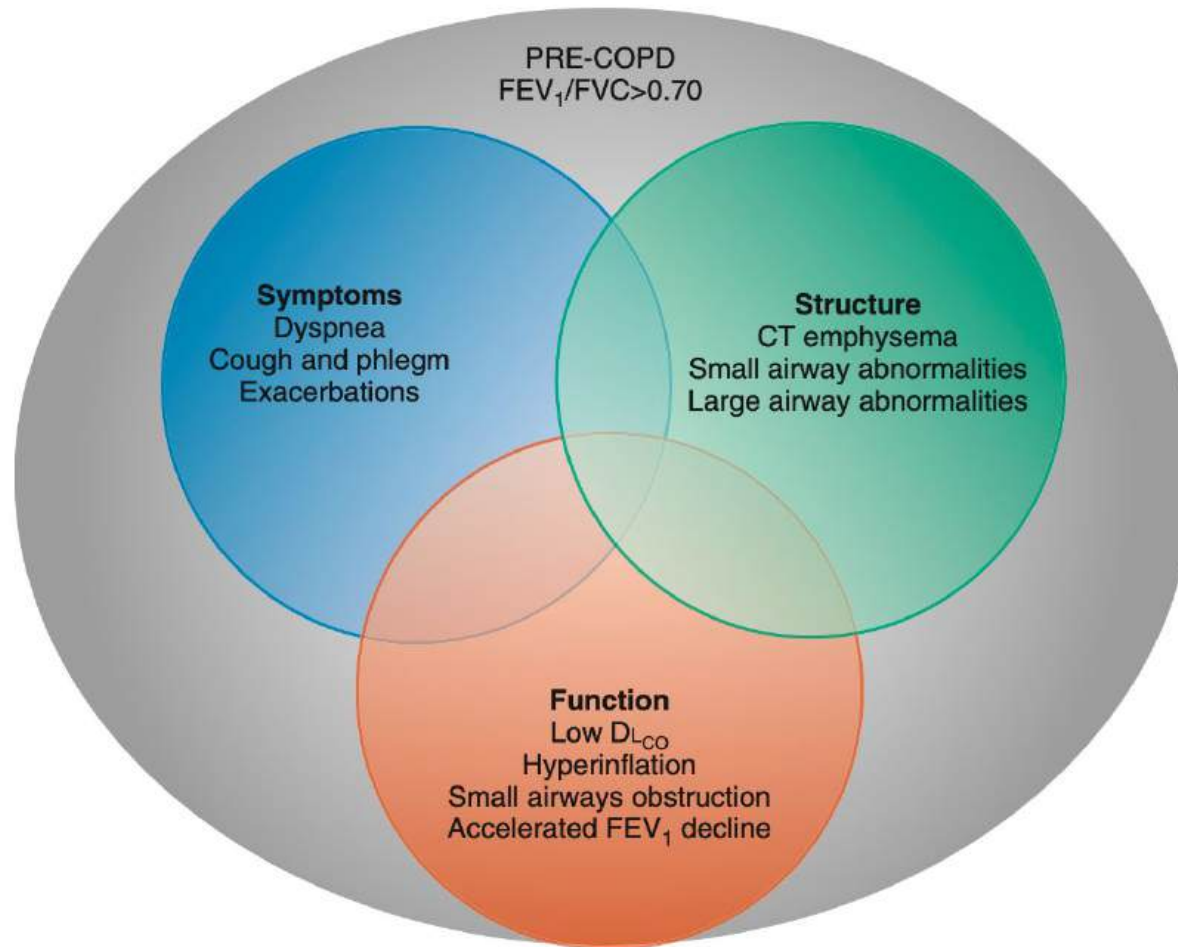
Generalidades

- EPOC problema de salud pública
- Limitaciones para el control de la enfermedad y desarrollo de nuevas terapias:
 - Diferentes expresiones fenotípicas y mecanismos patogénicos
 - Síndrome más que enfermedad





Pre-EPOC



Tac de Tórax



Técnica evaluar y cuantificar in vivo la presencia, patrón y extensión del enfisema y el engrosamiento de la pared bronquial, los cuales son determinantes independientes del grado de obstrucción y riesgo de exacerbaciones de la EPOC.



La Quantitative Imaging Biomarkers Alliance definió la imagen cuantitativa como la extracción de características cuantificables de enfermedades a partir de imágenes médicas que reflejan la gravedad, el estado de cambio o el estado de una enfermedad.

Tc de Tórax Cuantitativo

Utilidad

- Diferentes expresiones estructurales de la EPOC
 - Genética: Enfisema panacinar- deficiencia de alfa 1 anti tripsina
- Cambios estructurales tempranos (previo al desarrollo de alteración obstructiva irreversible de la vía aérea)
- Enfisema y alteraciones de la vía aérea: factor predictor

- Cohortes multicentricas: COPDGene, ECLIPSE, SPIROMICS, CanCOLD:
Fuentes de variabilidad
 - Protocolo de adquisición
 - Reconstrucciones
 - Unidades Hounsfield (HU)
 - Densidad de la Tomografía
- No se ha aceptado ningún estándar para la adquisición de imágenes

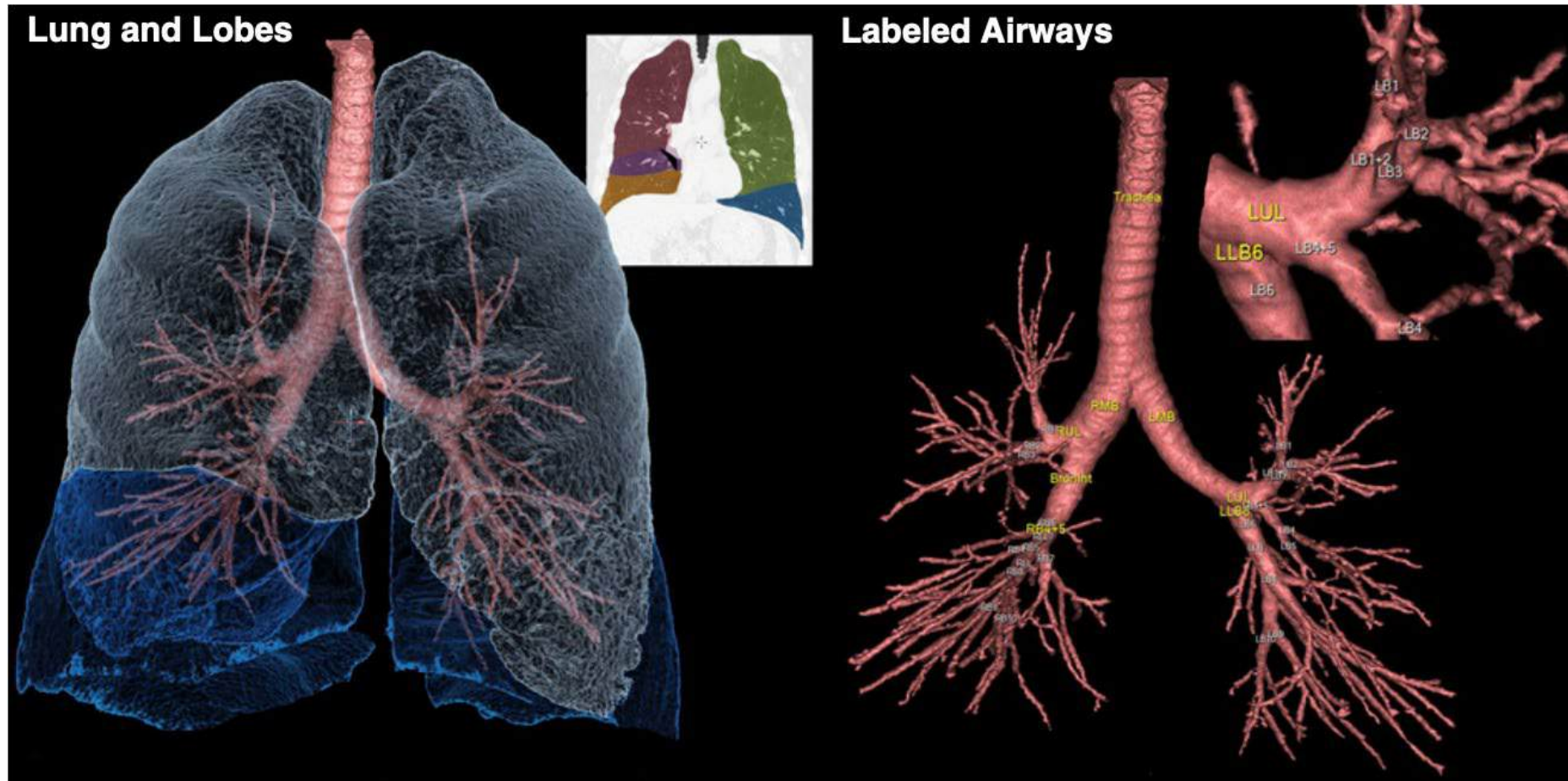
CT Techniques Used for Visual and Quantitative Evaluation of COPD

Parameter	Value
Detector configuration	≥ 16 detectors
Pitch	1–1.4
Acquisition collimation (mm)	≤ 1
Kilovolt peak	120
Effective milliamperere second	40–200
Reconstruction algorithms	Smooth and sharp
Reconstruction section thickness (mm)	0.625–1
Reconstruction interval (mm)	0.5–0.9
Reconstruction field of view	Lungs only

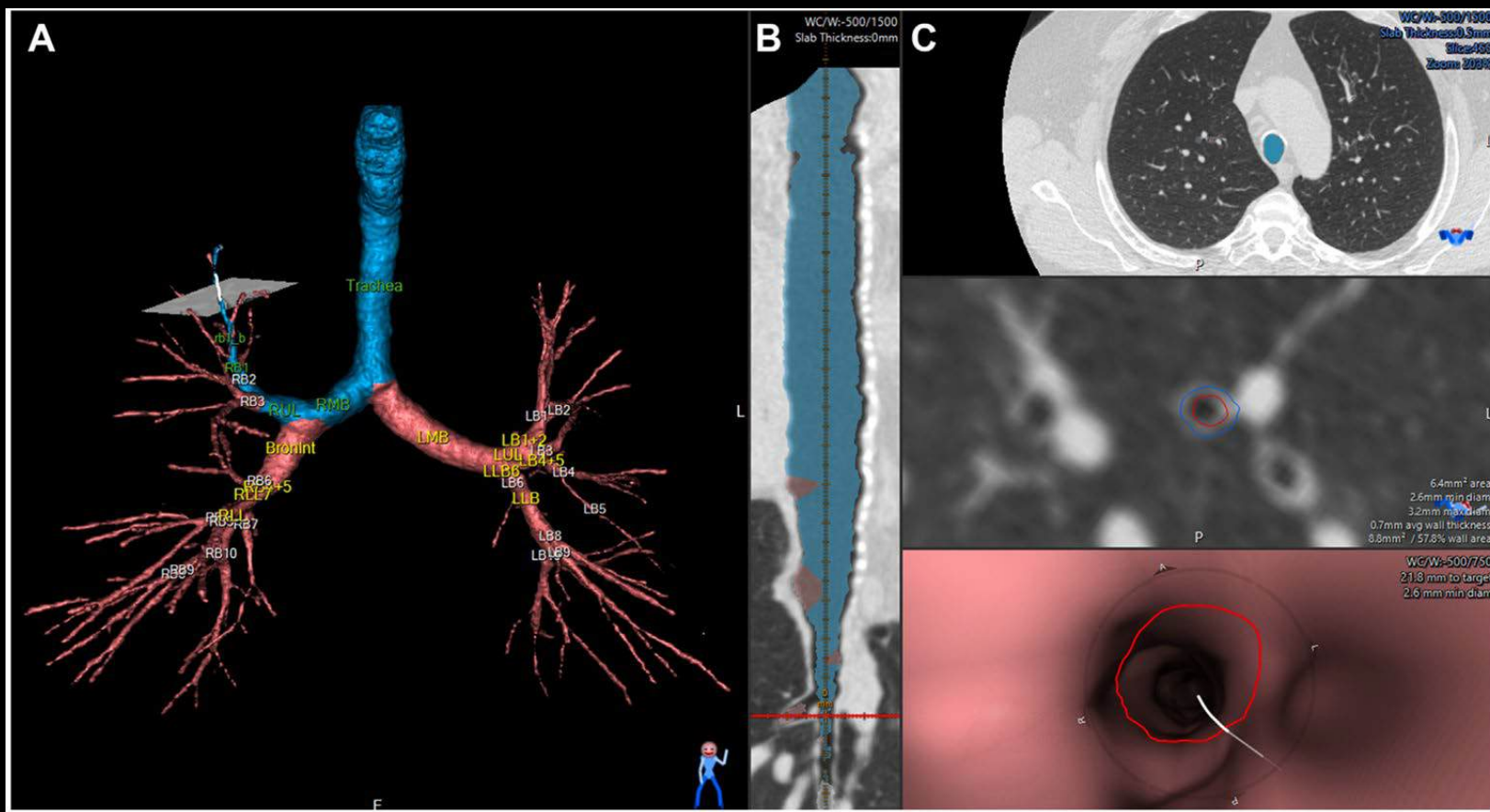


QIBA Profile:
Computed Tomography: Lung
Densitometry

Análisis de la vía aérea



Mediciones en la vía aérea



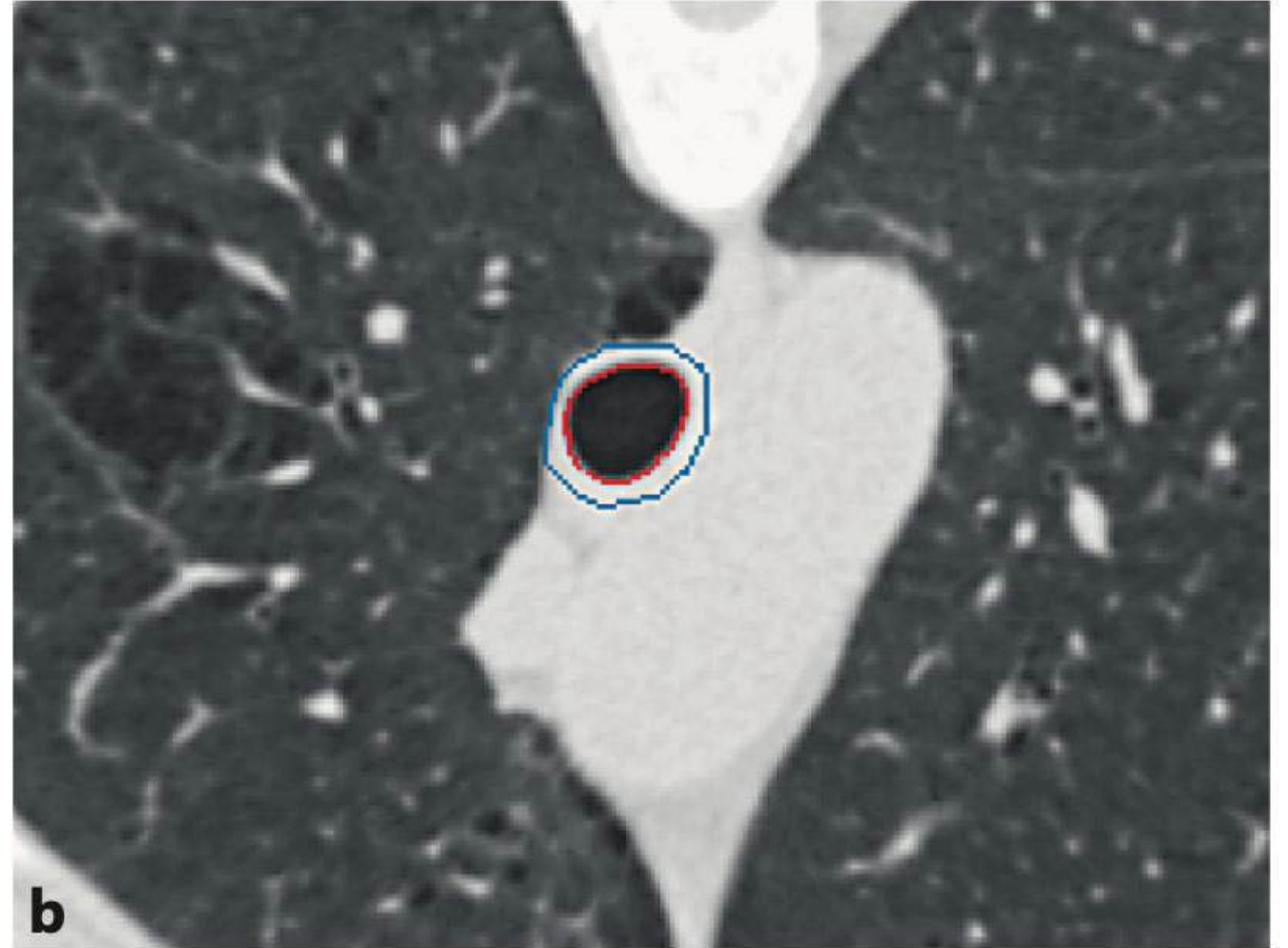
- Área del lumen
- Grosor de la pared externa

Medición de la vía área

Engrosamiento de la pared de la vía área

- Medición indirecta del remodelado de la vía área

Airway wall dimensions

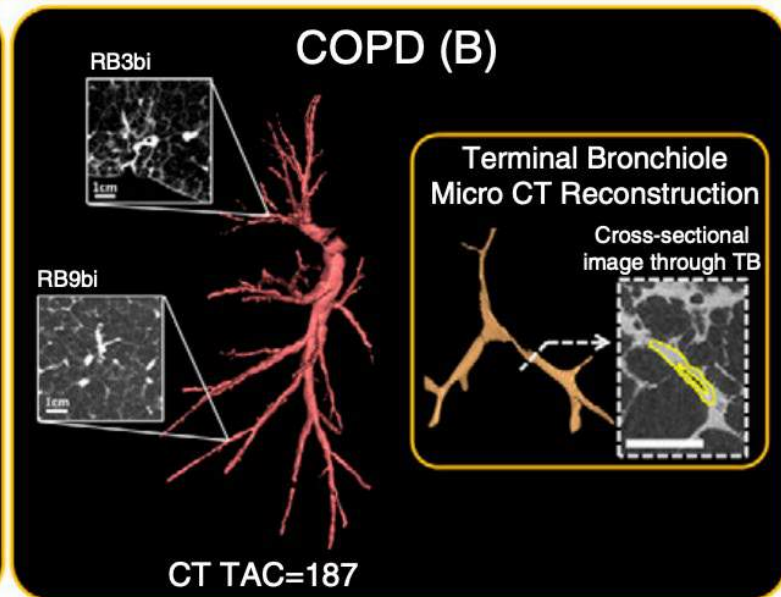
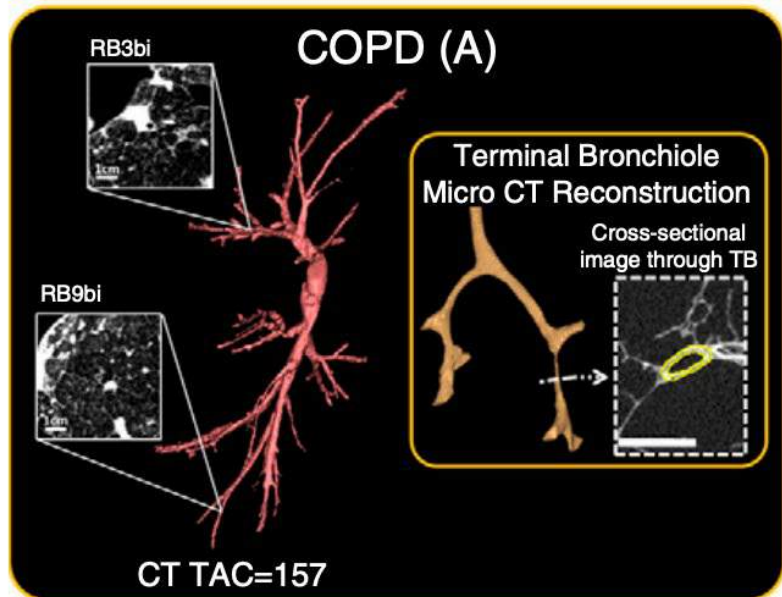
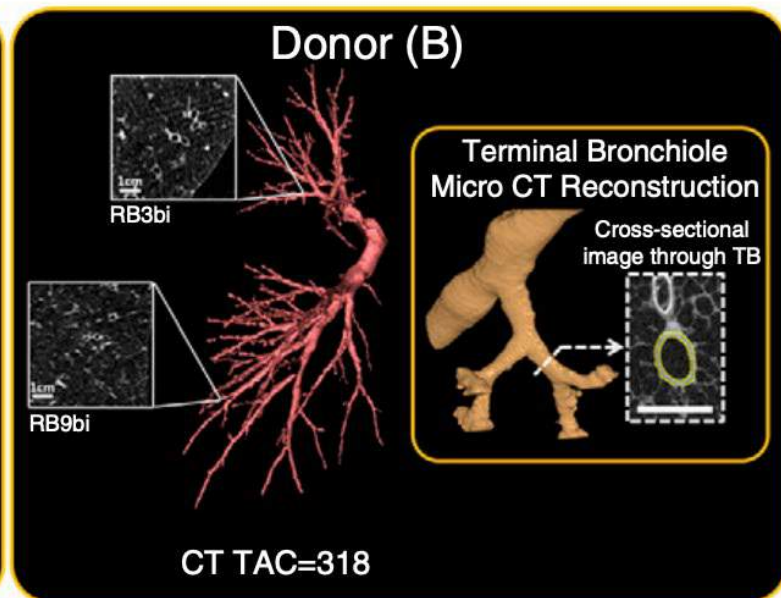
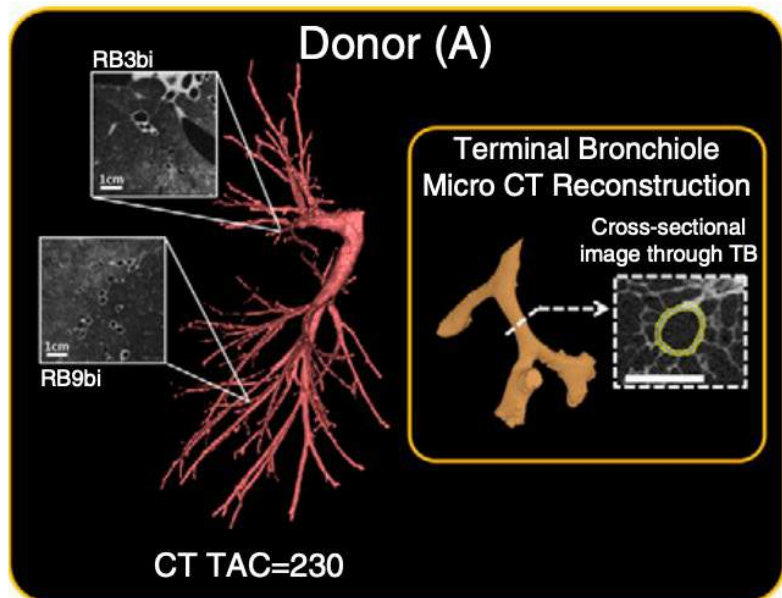


Computed Tomography Total Airway Count Is Associated with the Number of Micro-Computed Tomography Terminal Bronchioles

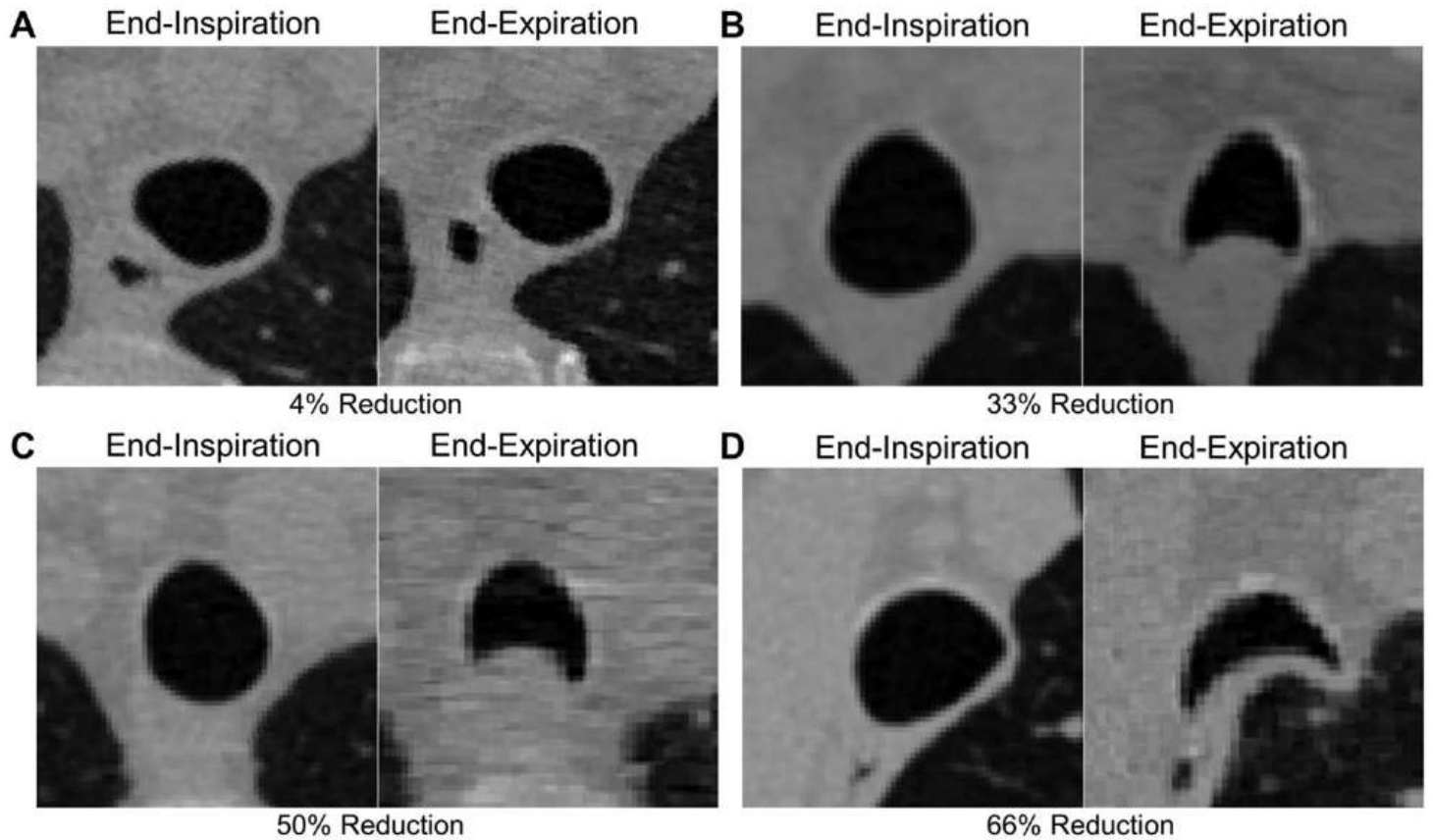
- Bronquiolos terminales están reducidos hasta en un 40% de los pacientes con EPOC leve a moderada y en un 90% de los pacientes con EPOC grave.
- Causada por el estrechamiento u obstrucción de la luz como resultado de la remodelación o el taponamiento mucoso, el adelgazamiento de la pared de las vías respiratorias o la destrucción de las vías respiratorias.

Table 1. Participant Demographics

Parameter	Donors (<i>n</i> = 10)	COPD (<i>n</i> = 12)	<i>P</i> Value
Right lung, <i>n</i> (%)	7 (70)	9 (80)	0.99
Age, yr	57 (11)	57 (5)	0.90
Sex, F, <i>n</i> (%)	3 (30)	7 (60)	0.23
Weight, kg	86 (17)	65 (14)	0.007
Height, cm	177 (4)	170 (9)	0.06
Pack-years	17 (21)	39 (17)	0.02
Never/former/current smoker, <i>n</i>	3/7/0	0/12/0	—
FEV ₁ % predicted	—	29 (12)	—
FEV ₁ /FVC, %	—	33 (9)	—
MDCT total specimen volume, ml	3,031 (664)	4,090 (794)	0.003
Number of cores per lung, <i>n</i>	5.3 (0.5)	5.0 (1.0)	0.61
CT TAC/ml, <i>n</i>	0.091 (0.049)	0.051 (0.023)	0.02
CT LAA ₉₅₀ , %	13 (8)	48 (8)	<0.0001



Colapso dinámico de la vía aérea



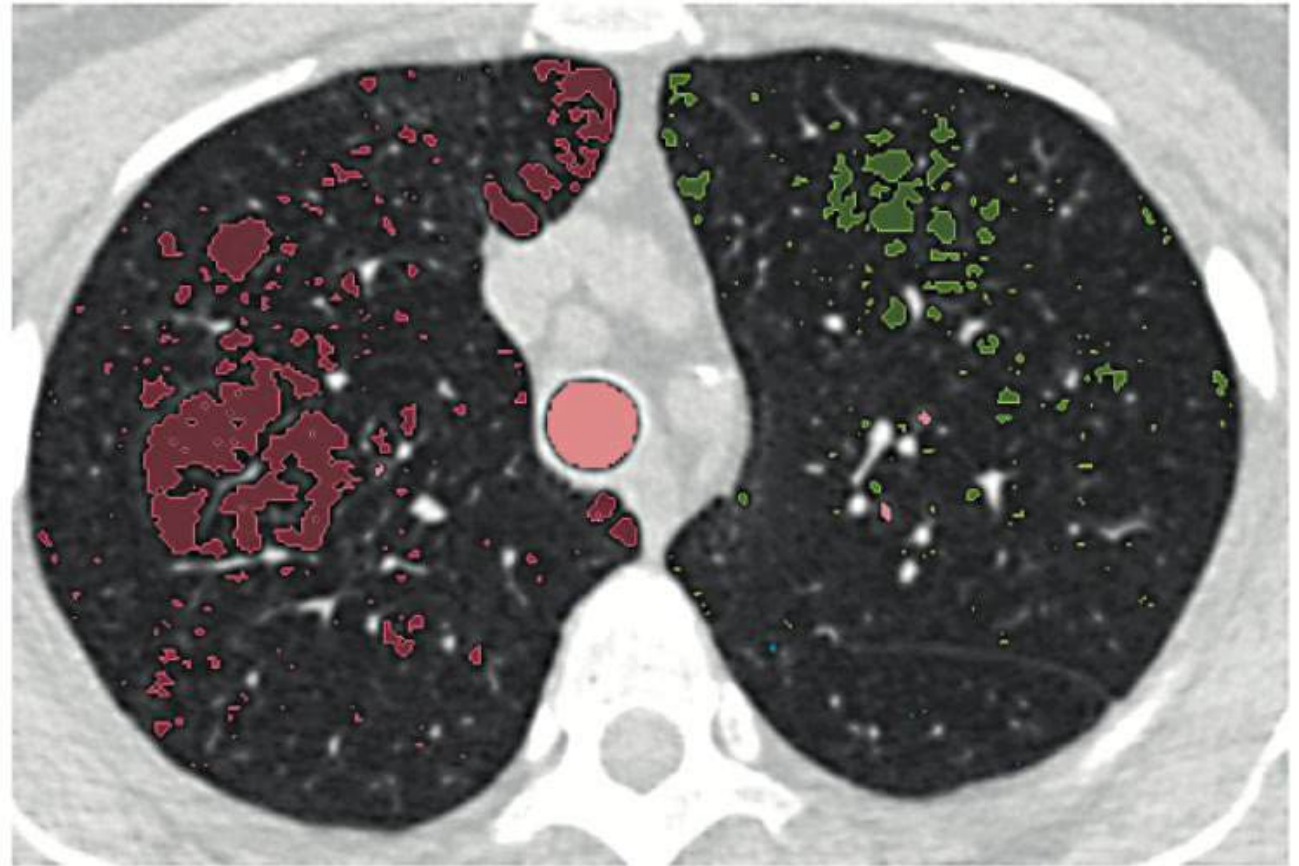
Parénquima pulmonar

	COPD	Emphysema	Chronic bronchitis
<u>Density measurements</u>			
Low attenuation area (%)	×	×	
Low attenuation cluster	×	×	
LAC slope	×	×	
Max cluster size (%)	×	×	
15% percentile (HU)	×	×	
Air trapping (%)	×	×	
<u>Heterogeneity measurements</u>			
Heterogeneity (%)	×	×	
Heterogeneity weighted (%)	×	×	
<u>Tissue measurements</u>			
Tissue volume (mL)	×	×	
Lung tissue mass (g)	×	×	
Thoracic volume (mL)	×	×	
Disease probability map (%)	×	×	
Fissure integrity (%)	×	×	
<u>Vascular measurements</u>			
Total vascular volume (mL)	×	×	×
Peripheral vascular volume (mL)	×	×	
Bronchoarterial ratio	×	×	×

Medición de densidades

- Áreas de baja atenuación:
 - Son una medida de la densidad pulmonar. El umbral de -950 HU es el más comúnmente utilizado.
 - Validado con histología y sirve como una medición subrogada de enfisema
 - Localiza las áreas en regiones específicas del pulmón

Low attenuation areas



Parénquima pulmonar- Enfisema

- Tac cuantitativo:
 - Presencia, tipo (áreas de baja atenuación)
 - Porcentaje del enfisema
 - Distribución lobar y zonal de las regiones de baja atenuación

Emphysema*

1. **Centrilobular Emphysema:** the dominant pattern should be scored

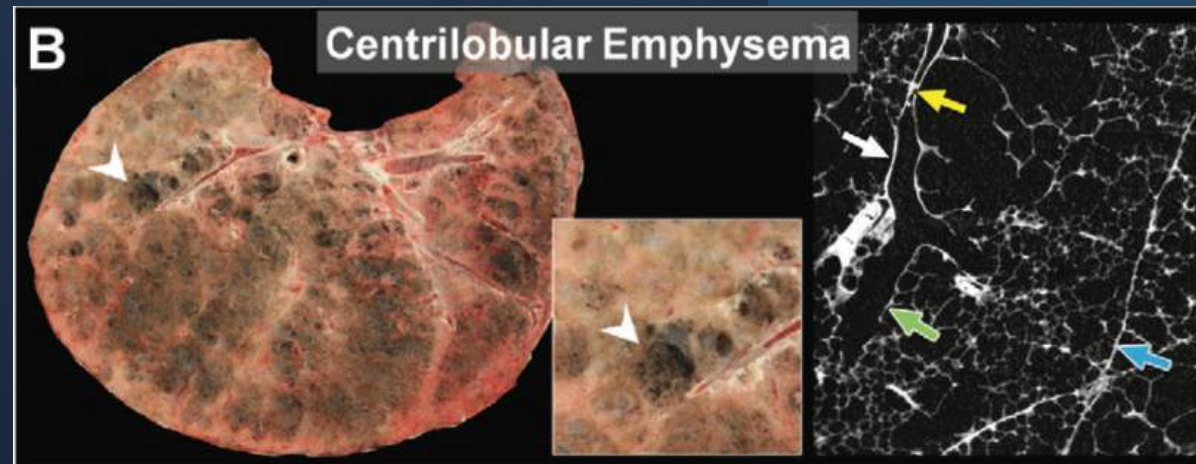
a. Trace Centrilobular Emphysema (CLE): minimal centrilobular lucencies, occupying < 0.5% of a lung zone.

b. Mild CLE: scattered centrilobular lucencies, usually separated by large regions of normal lung, involving an estimated 0.5-5% of a lung zone.

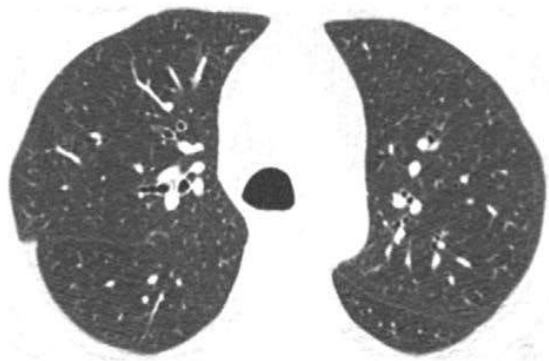
c. Moderate CLE: many well-defined centrilobular lucencies, occupying more than 5% of any lung zone.

d. Confluent CLE: coalescent centrilobular or lobular lucencies, including multiple regions of lucencies that span several secondary pulmonary lobules, but not involving extensive hyperexpansion of secondary pulmonary lobules or distortion of pulmonary architecture.

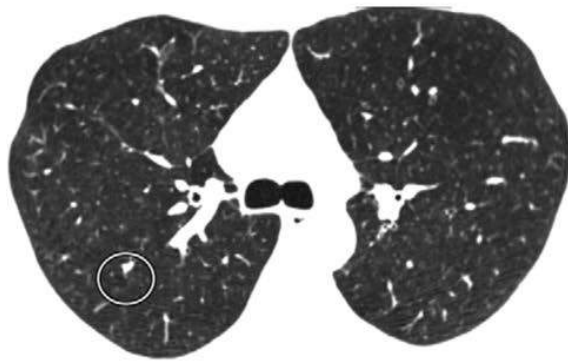
e. Advanced Destructive Emphysema (ADE): panlobular lucencies, with hyperexpansion of secondary pulmonary lobules and distortion of pulmonary architecture.



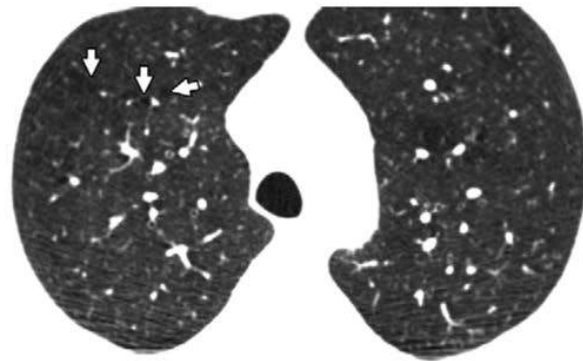
Emfisema



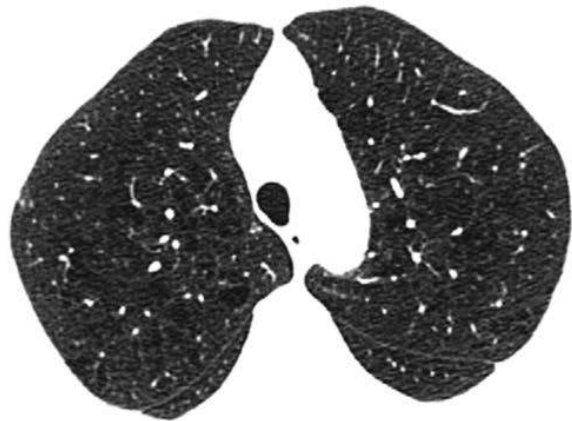
a.



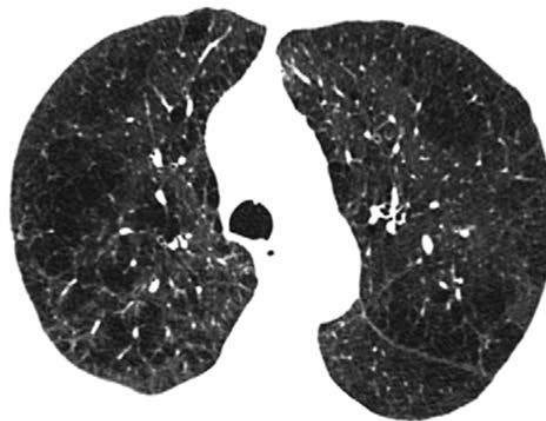
b.



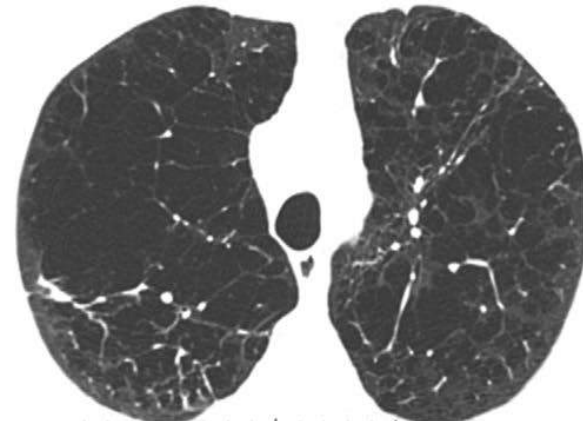
c.



d.



e.



f.

Emphysema (>6 % of pixels < -950 HU by QCT and/or visual identification of emphysema)*

Mild Centrilobular Emphysema (Mild CLE)

Upper Lobe Predominant

Moderate CLE

Upper Lobe Predominant

Diffuse

Confluent Emphysema (Con)

Upper Lobe Predominant

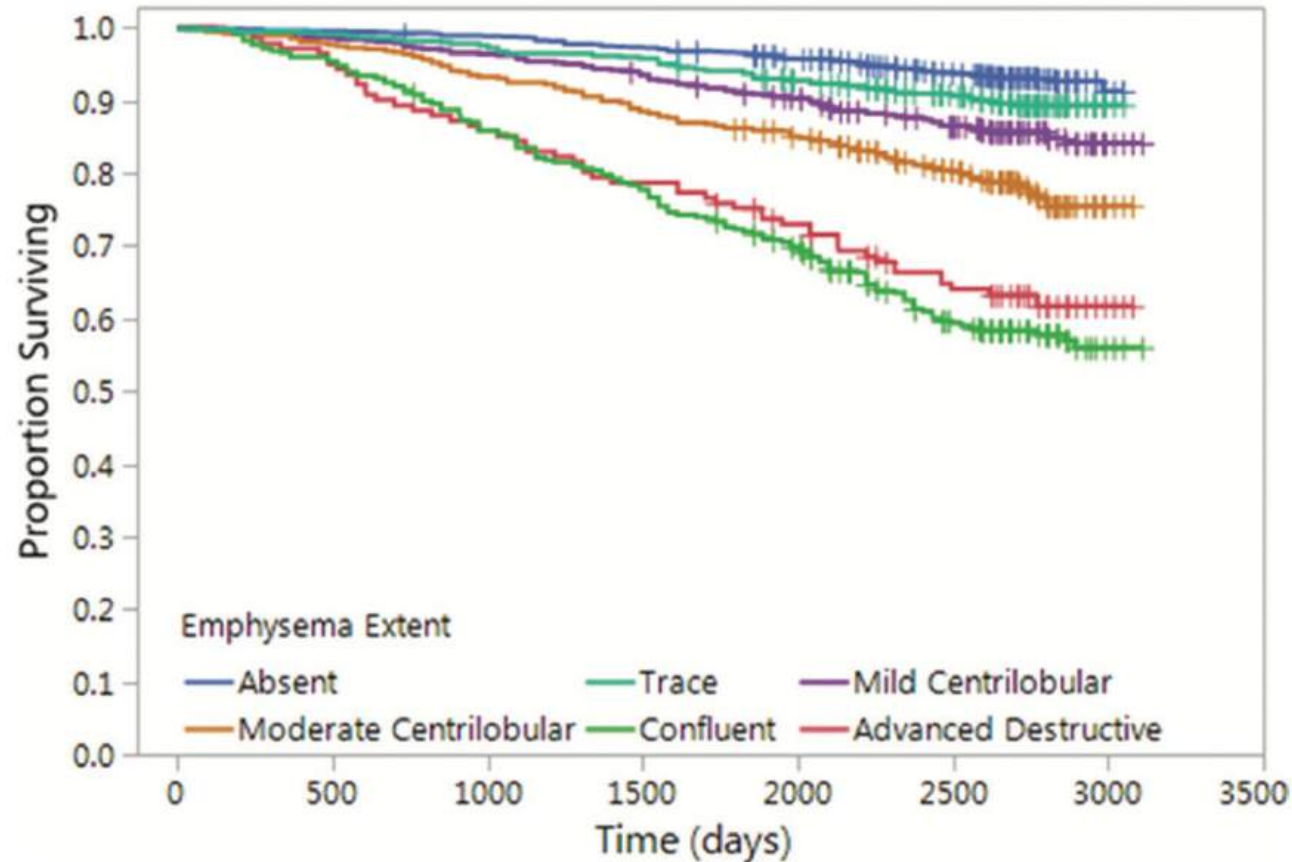
Diffuse

Advanced Destructive Emphysema (ADE)

Diffuse

Lower Lobe Predominant

CT-based Visual Classification of Emphysema: Association with Mortality in the COPDGene Study

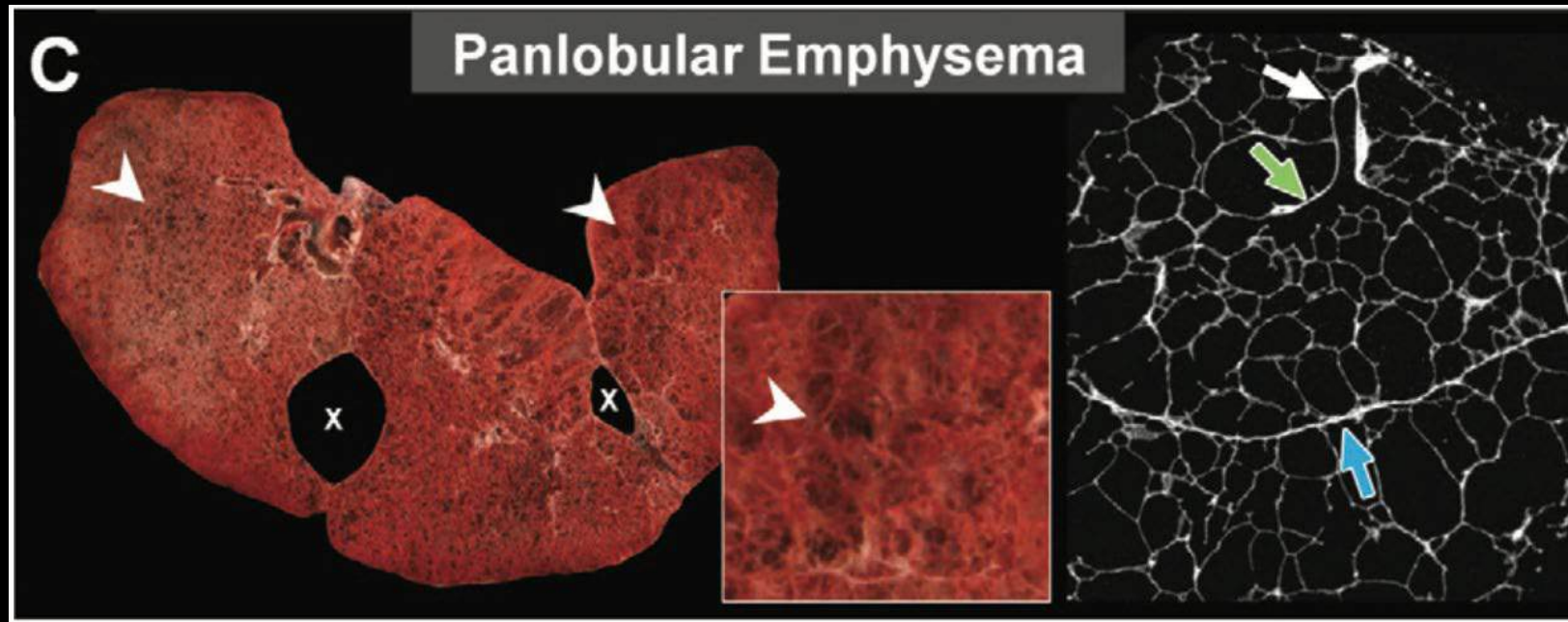


Parameter	Referent Group	Hazard Ratio	<i>P</i> Value
Trace centrilobular emphysema	No parenchymal emphysema	1.37 (0.96, 1.94)	.079
Mild centrilobular emphysema	No parenchymal emphysema	1.71 (1.25, 2.36)	.0009
Moderate centrilobular emphysema	No parenchymal emphysema	2.49 (1.83, 3.40)	<.0001
Confluent emphysema	No parenchymal emphysema	5.01 (3.70, 6.82)	<.0001
Advanced destructive emphysema	No parenchymal emphysema	4.13 (2.81, 6.06)	<.0001

Conclusion: The visual presence and severity of emphysema is associated with significantly increased mortality risk, independent of the quantitative severity of emphysema.

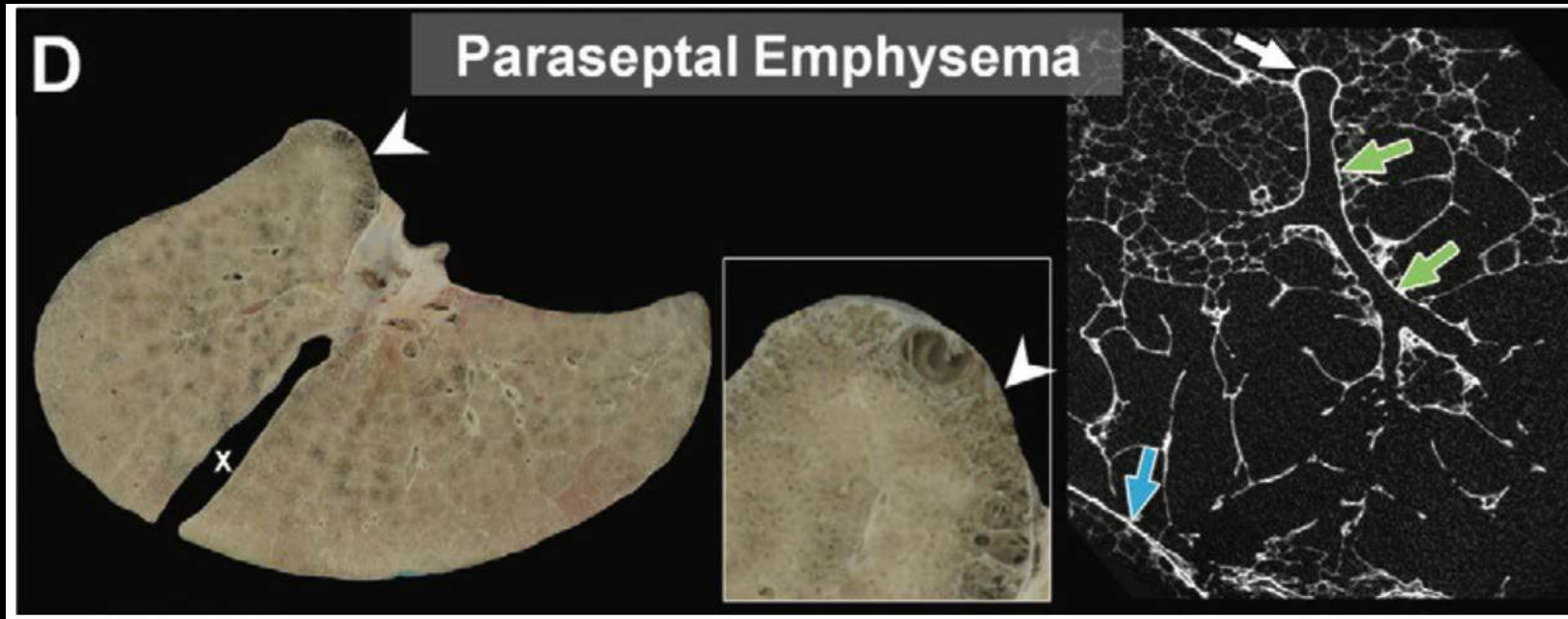
2. Panlobular Emphysema

Associated with A1AT Deficiency: most commonly, a lower lobe predominant pattern involving generalized destruction of all acini more or less equally.



3. Paraseptal Emphysema

- a. **Mild Paraseptal Emphysema (PSE):** small (≤ 1 cm), well-demarcated rounded juxtaleural lucencies, aligned in a row along a pleural margin, sometimes including along an interlobar fissure, and sometimes including a few small rounded lucencies immediately central to the juxtaleural lucencies.
- b. **Substantial Paraseptal Emphysema:** mainly large (>1 cm diameter) juxtaleural cyst-like lucencies or bullae, involving more than the lung apices, aligned in a row along a pleural margin, and sometimes including adjacent to an interlobar fissure.





-950 HU or lower (red):
46.8% y VEF1 56.8%.

-950 HU or lower (red):
45.8% y VEF1 45%.

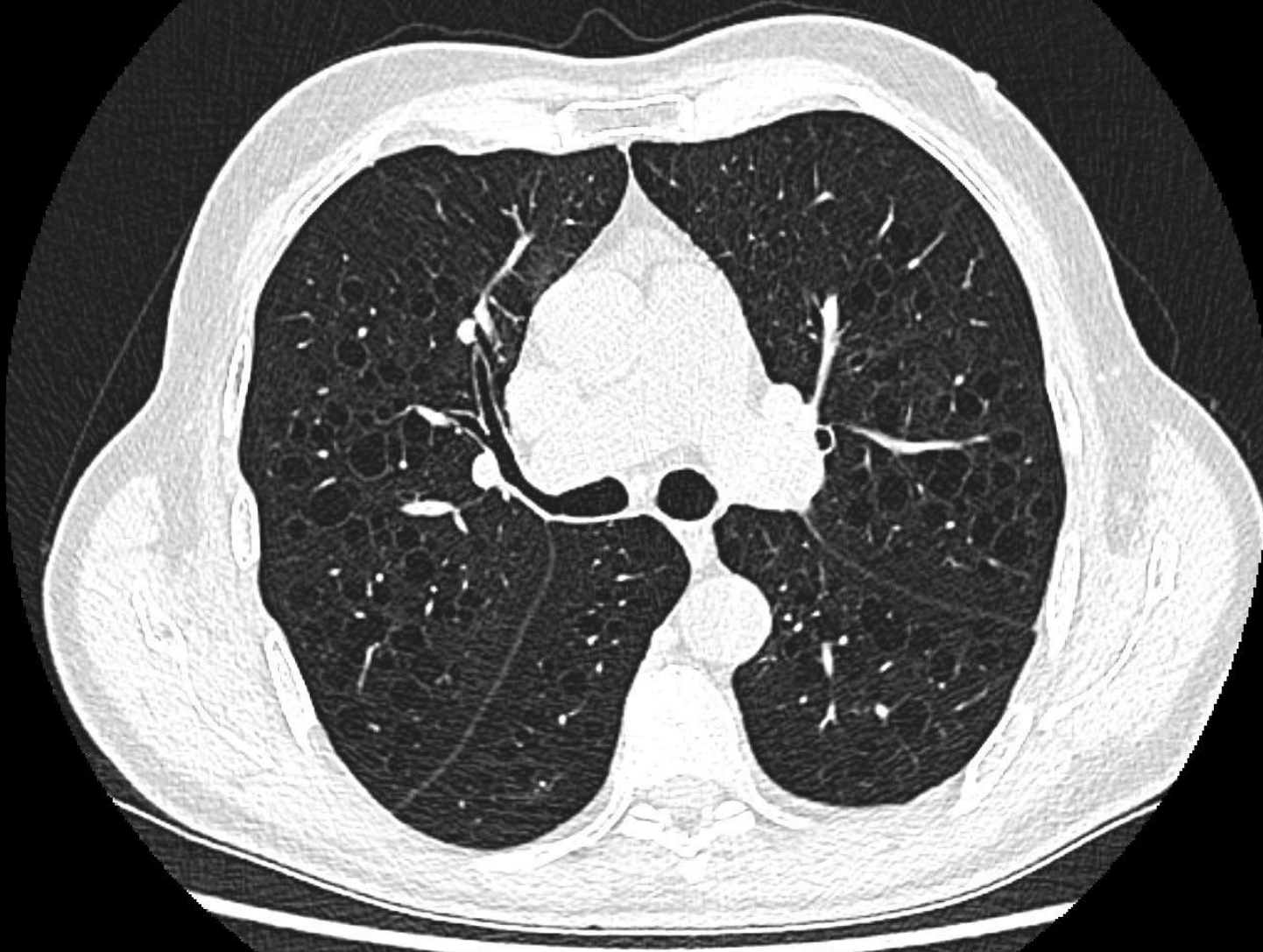
- Cuantificación del porcentaje de enfisema
 - Áreas de menor atenuación (- 950 UH)

Quantitative CT parameters correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis

TABLE 1 Correlation coefficients between CT measurements and airflow obstruction parameters of pulmonary function test in the systematic review.

Conclusions: Results from this analysis demonstrated that quantitative CT parameters are significantly correlated with lung function in patients with COPD. With recent advances in chest CT, we can evaluate morphological features in the lungs that cannot be obtained by other clinical indices, such as pulmonary function tests. Therefore, CT can provide a quantitative method to advance the development and testing of new interventions and therapies for patients with COPD.

A



P

Ex: 22388

FUNDACION SANTAFE DE BOGOTA

Se:4

S 54

M 84

P: 45.29

DoB: Jul 02 1939

DFOV 43.3 cm

Ex: Feb 05 2024

R

2

1

6

L

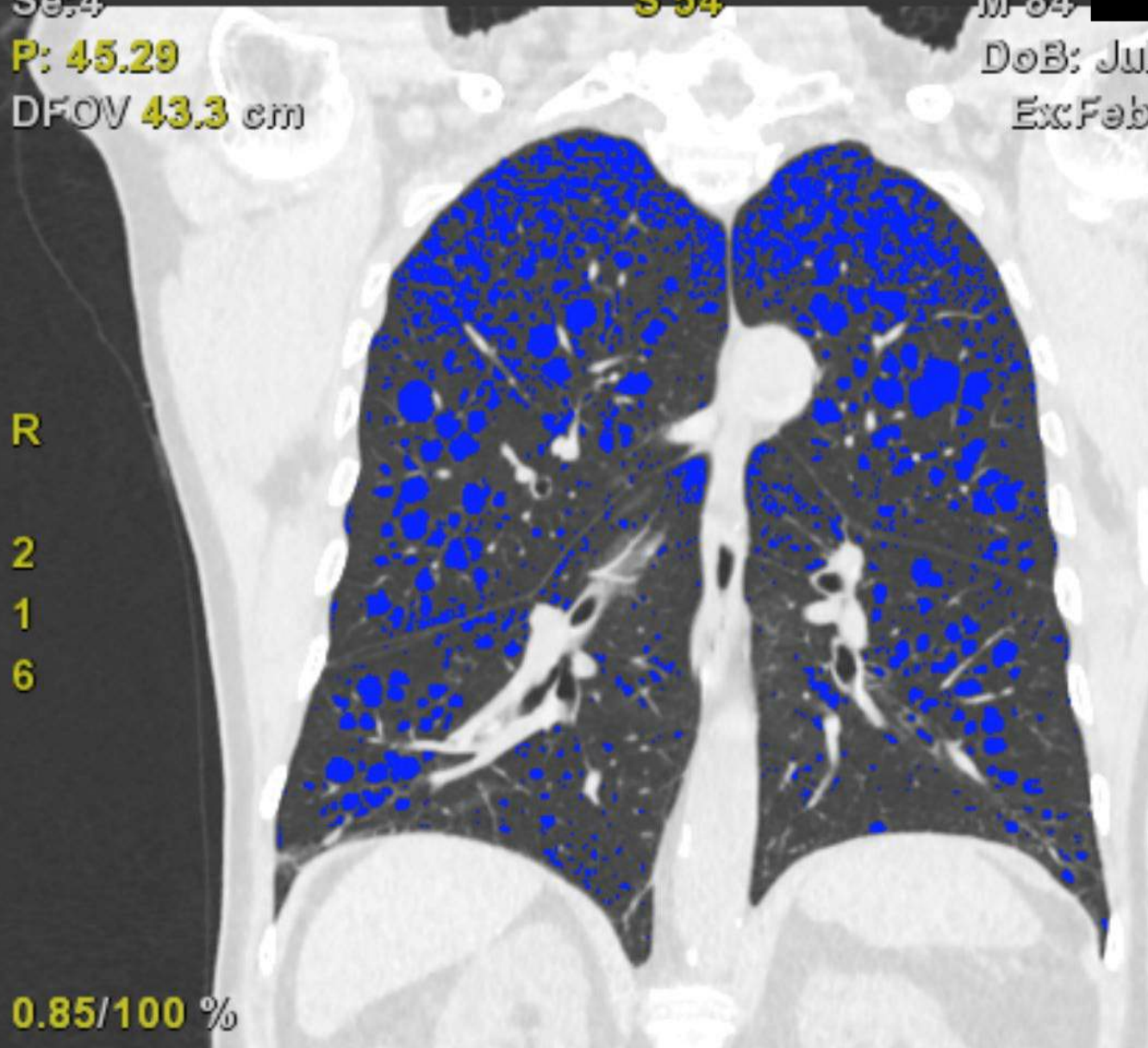
2

1

7

0.85/100 %

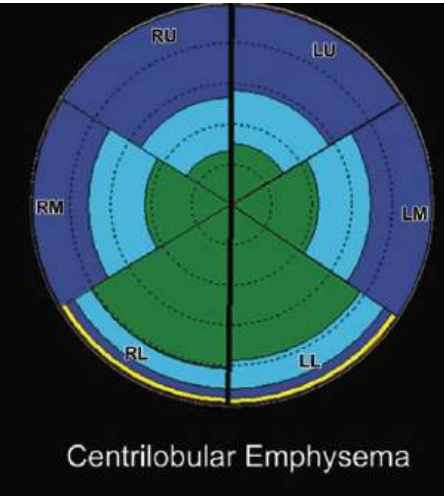
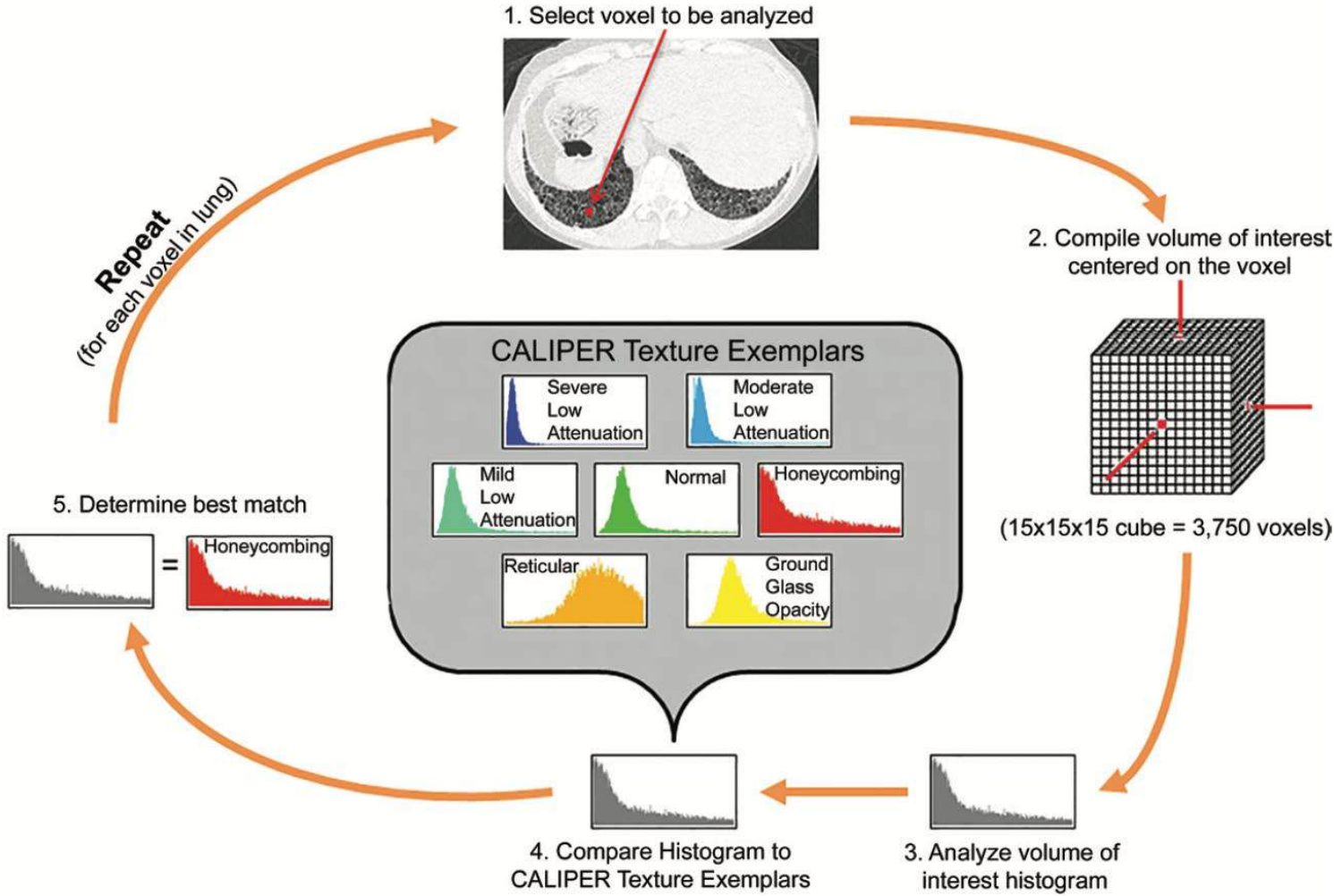
1.2mm 1.375:1/0.62sp

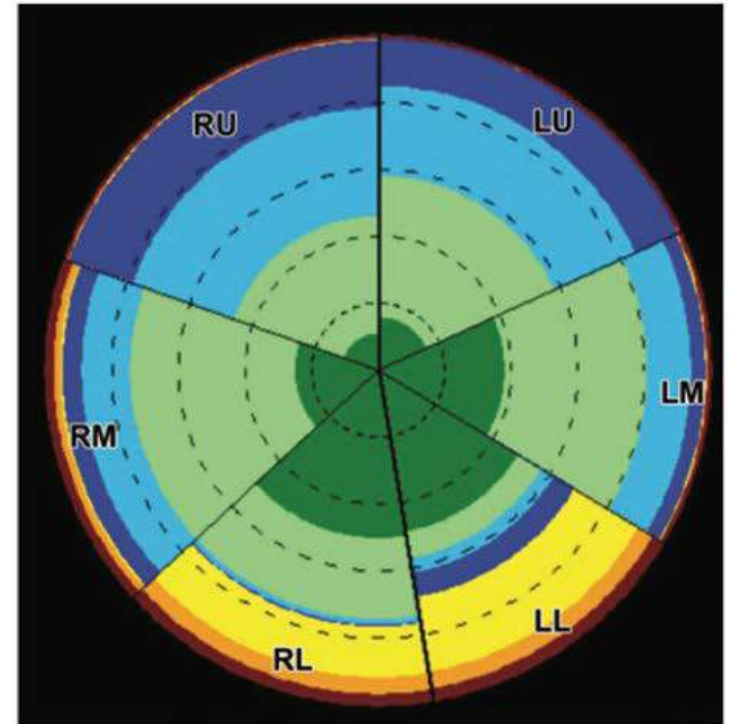
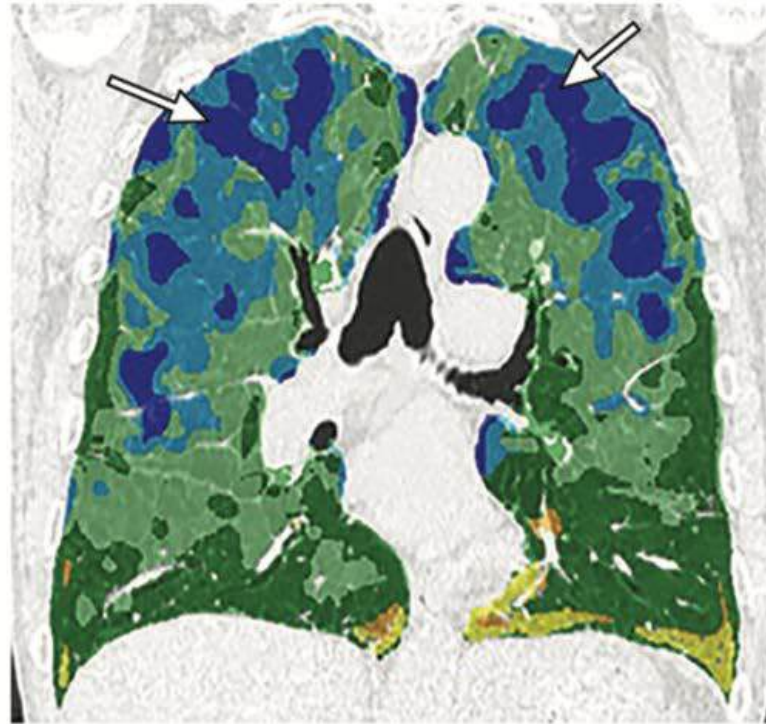


Reporte

Nombre del intervalo	Valores del intervalo	Pulmón derecho Pulmón derecho	Pulmón izquierdo Pulmón izquierdo	Volumen pulmonar total Pulmones combinados
-950 HU	[-1024 / -950]	18,4697 %	17,7914 %	18,1492 % / 0,9009 L
> -950 HU	[-950 / 3071]	81,5303 %	82,2086 %	81,8508 % / 4,0629 L
	Total	2,6187 L	2,345 L	4,9637 L

Análisis basado en texturas

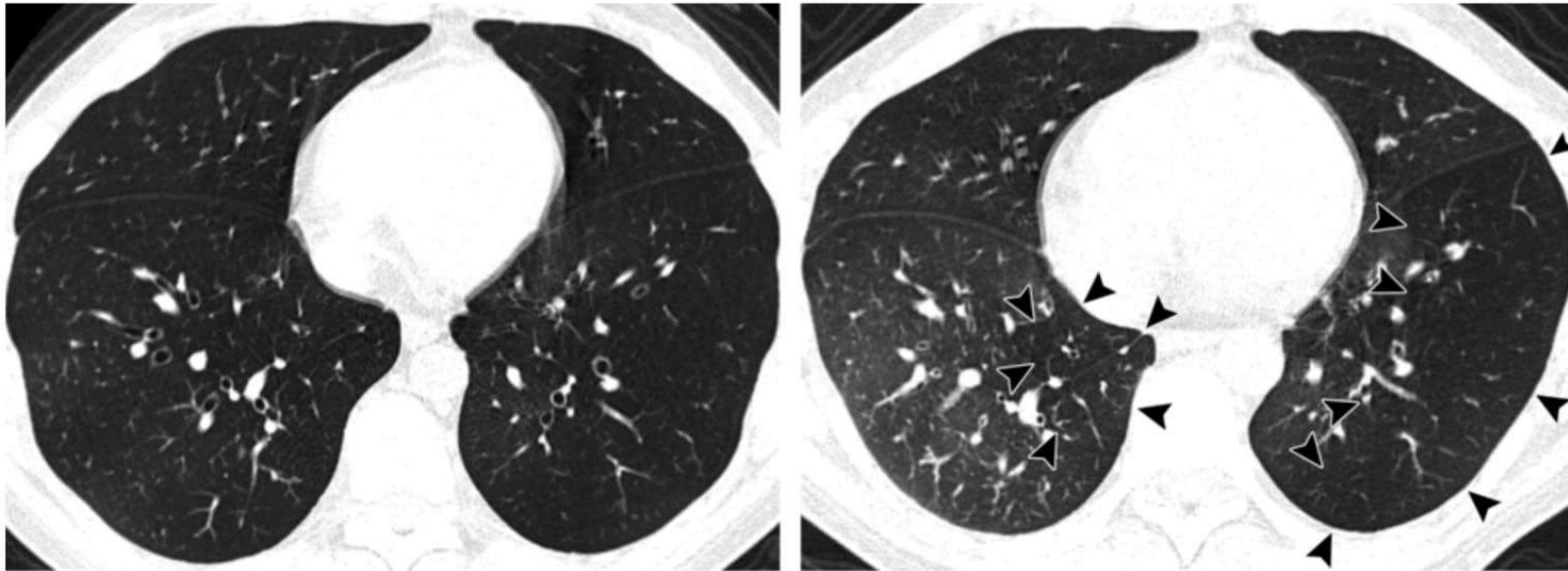




Medición de densidades

- **Atrapamiento de aire:**

- Es una medida de la densidad pulmonar en imágenes de TC adquiridas en espiración completa.



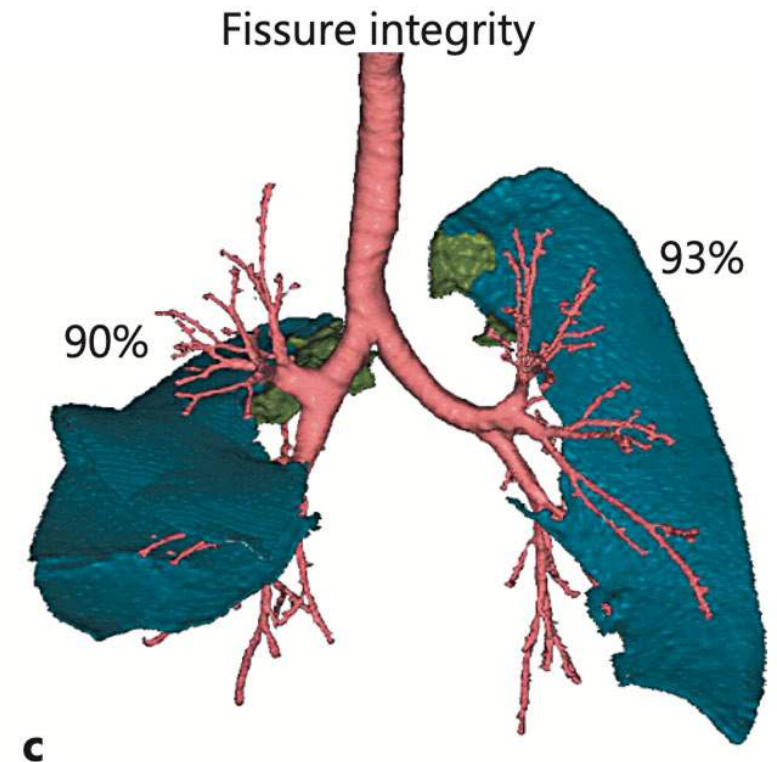
Medición de Heterogeneidad

Heterogeneidad del enfisema:

- Cuantitativamente se ha definido como la diferencia en las áreas de baja atenuación (por debajo de -910 HU o -950 HU) entre el lóbulo objetivo y el lóbulo no objetivo adyacente ipsilateral.
- El puntaje de heterogeneidad del enfisema es una medida indirecta de la distribución del enfisema en el pulmón y se considera un indicador importante de éxito al tratar el enfisema con dispositivos de reducción de volumen pulmonar (por ejemplo, válvulas unidireccionales).

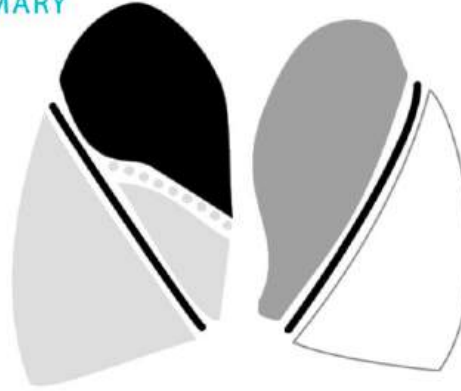
Medición de densidades

- Integridad de las fisuras:
 - Porcentaje de la superficie de la fisura que está completa
 - La integridad de la cisura ha sido validada como un subrogado mínimamente invasivo de la ventilación colateral, lo cual es crítico en la selección de tratamientos endoscópicos para pacientes con enfisema severo.



Patient ID	127	Upload Date	May 22, 2024
Scan ID	18.918	Report Date	May 24, 2024
CT Scan Date	March 21, 2024	Scan Comments	None

SUMMARY



KEY

- ≥70% Voxel Density
Less Than -910 HU
- 60-70% Voxel Density
Less Than -910 HU
- 50-60% Voxel Density
Less Than -910 HU
- <50% Voxel Density
Less Than -910 HU
- ≥95% Fissure Completeness
- 80-95% Fissure Completeness
- <80% Fissure Completeness

RESULTS

	RIGHT LUNG				LEFT LUNG	
	RUL	RUL+RML	RML	RLL	LUL	LLL
% Fissure Completeness	85.3	98.1	89.0	98.1	98.7	98.7
% Voxel Density Less Than -910 HU	74	70	59	55	66	38
% Voxel Density Less Than -950 HU	44	39	27	31	34	16
Inspiratory Volume (ml)	1263	1723	460	1395	1185	860

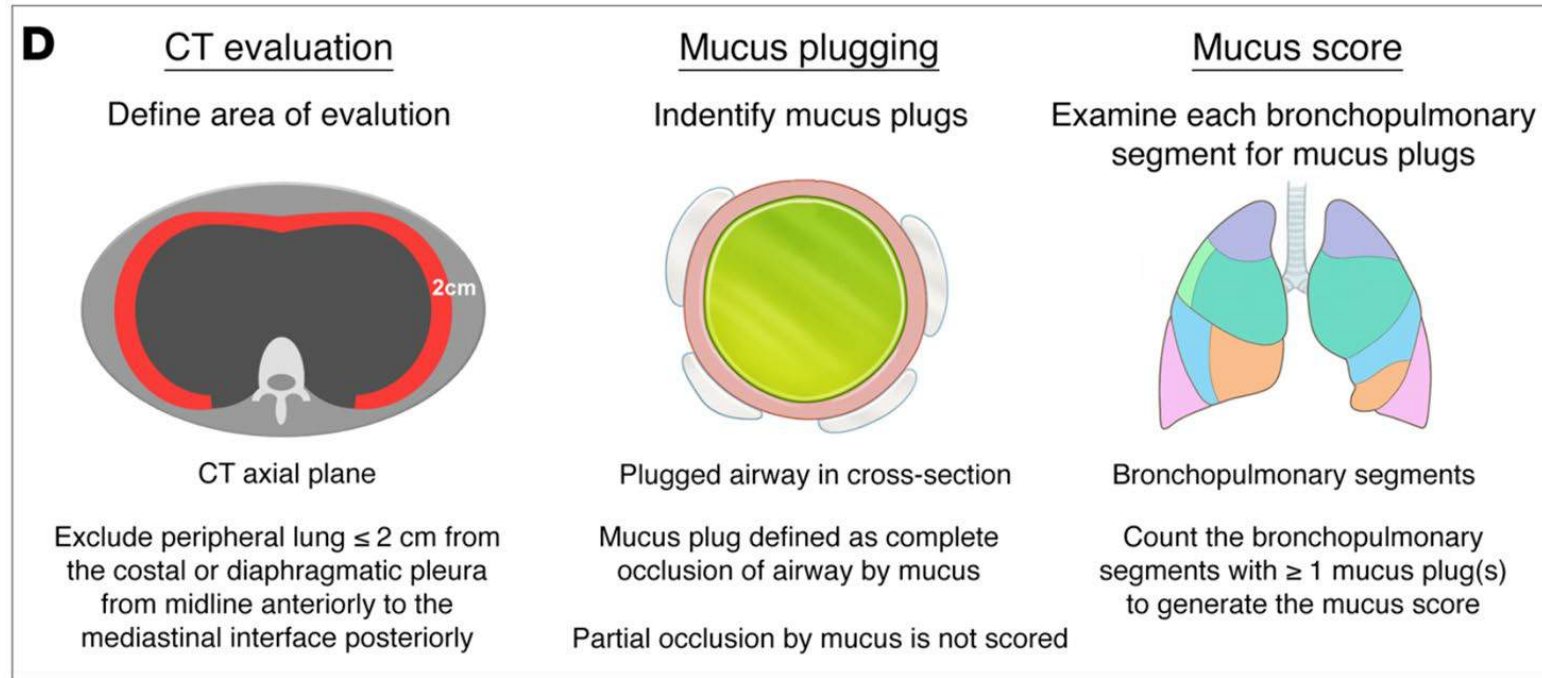
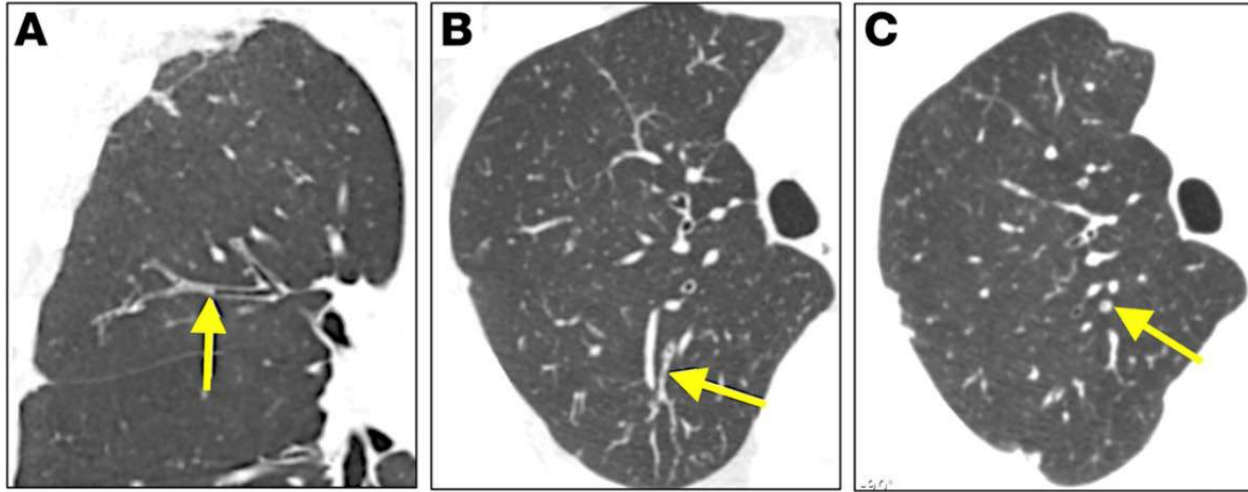
Tapones de Moco

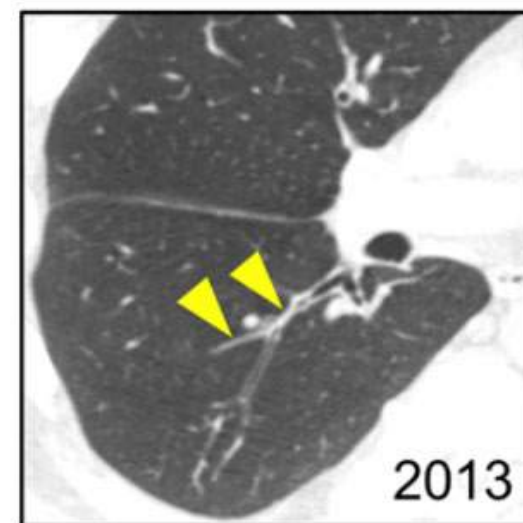
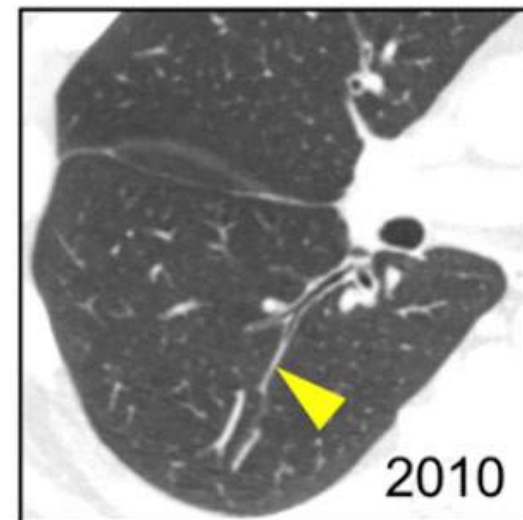
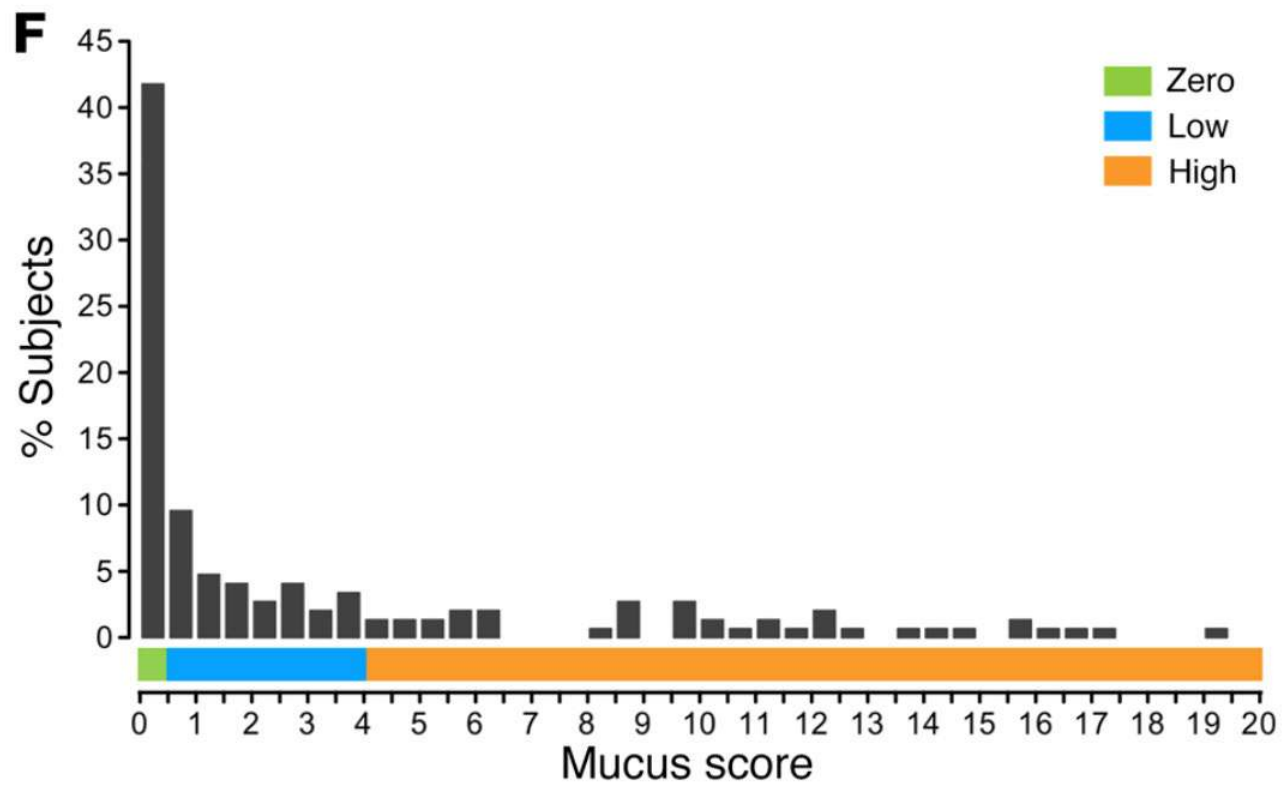
Los tapones de moco que ocluyen completamente las vías respiratorias se observan en el 25% al 67% de las TC de individuos con EPOC

Asociados con la obstrucción del flujo de aire, una menor saturación de oxígeno y una capacidad de ejercicio reducida.

En individuos con EPOC, el 67% tienen tapones de moco persistentes durante 1 año y el 73% durante 5 años.

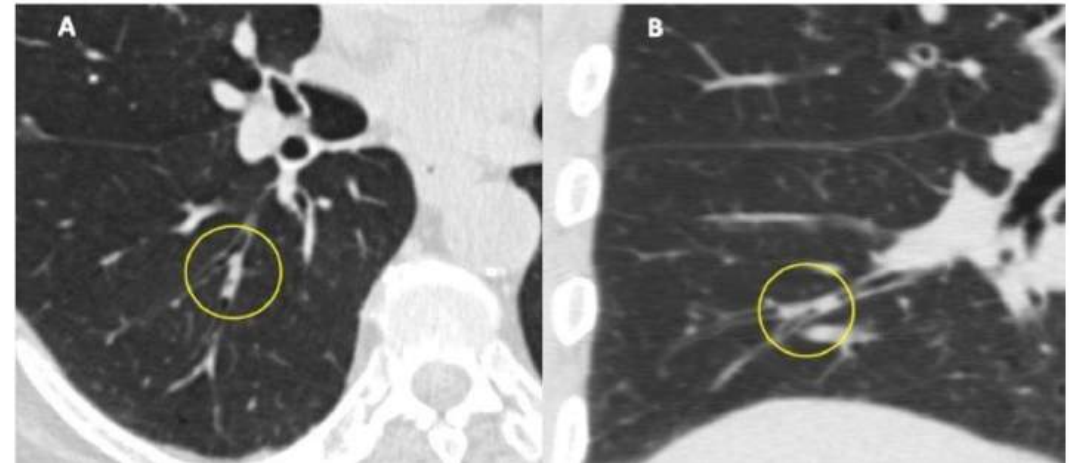
Hasta el 30% de los pacientes con EPOC que tienen tapones de moco en la TC no reportan tos ni esputo.



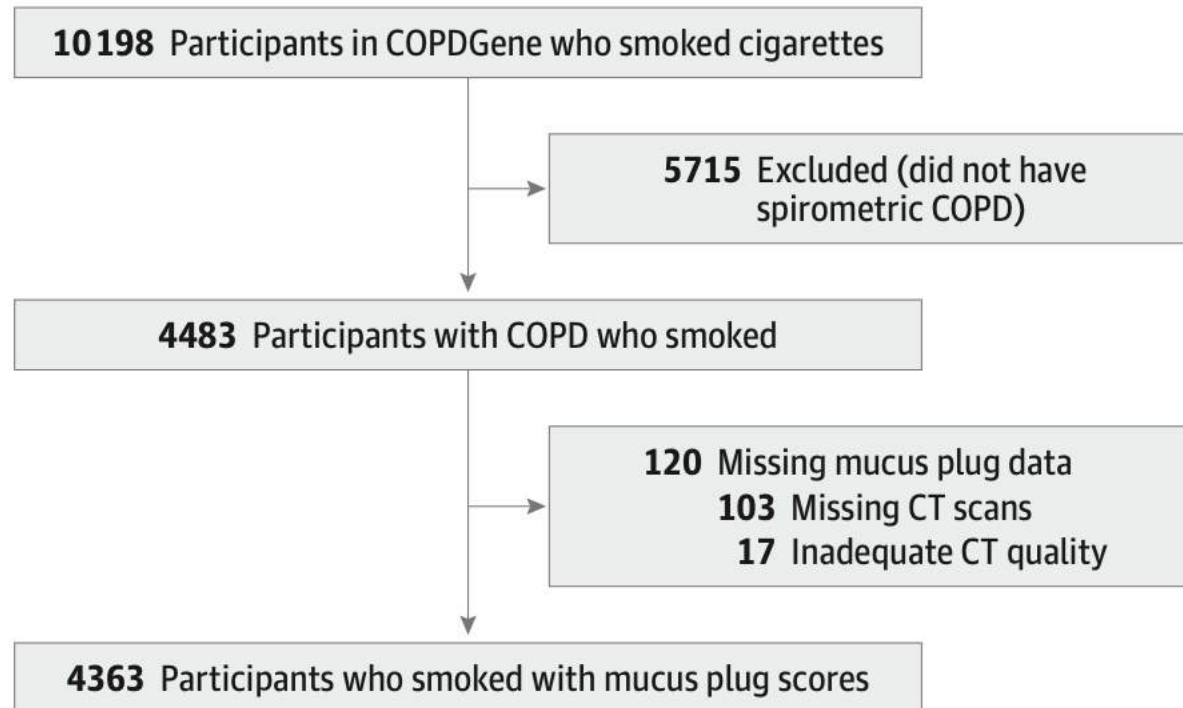


Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- Estudio COPDGene estudio observacional, multicéntrico, prospectivo
- 4363 participantes
- 45- 80 años
- Tabaquismo mayor a 10 años
- Tapón de moco: opacidad que ocluía completamente el lumen de la vía aérea



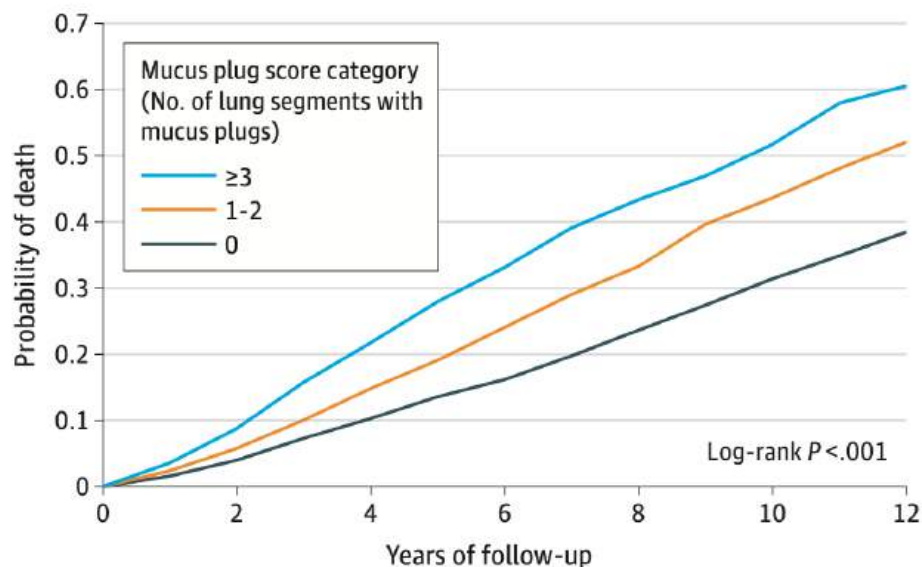
Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease



Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

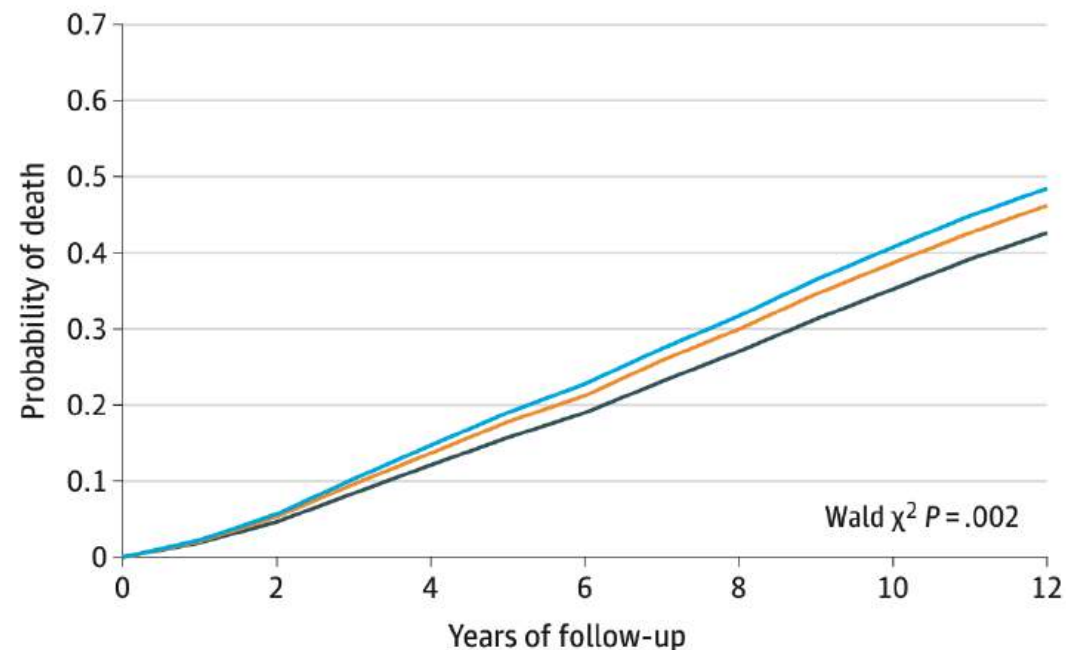
Figure 2. Mortality Plots by Mucus Plug Score Category

A Unadjusted probability of death by mucus plug score



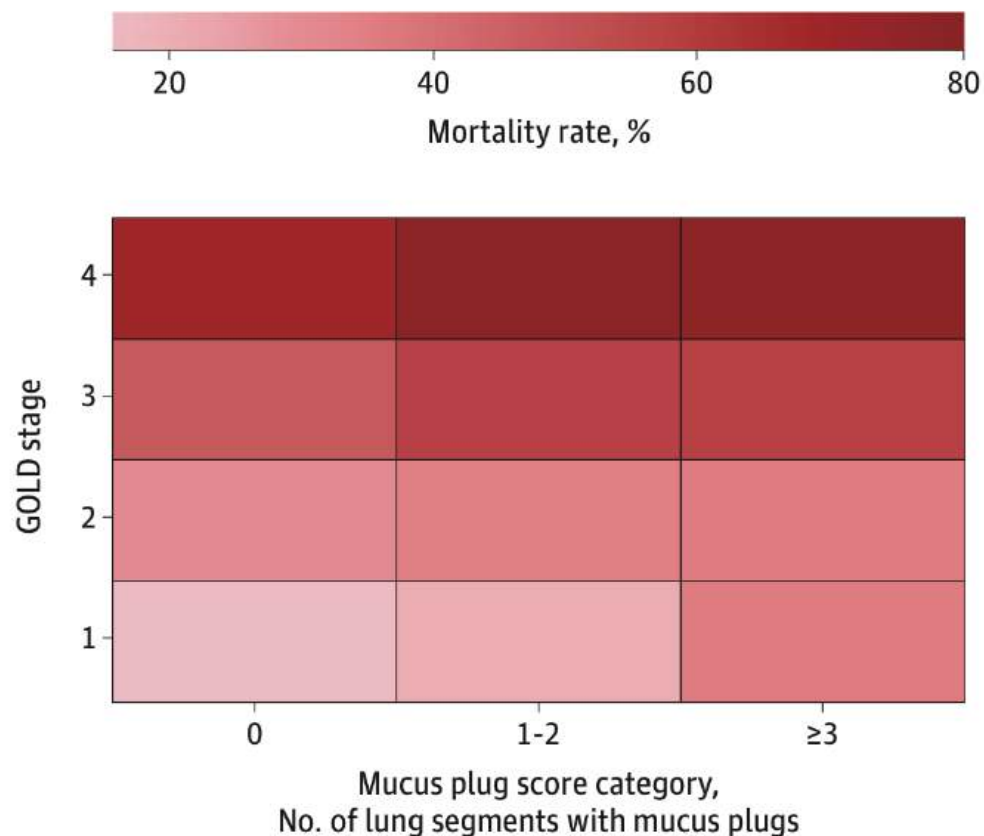
No. at risk							
Mucus plug score	0	2	4	6	8	10	12
0	2585	2337	2126	1860	1587	1339	792
1-2	953	859	763	643	526	411	237
≥3	825	730	613	481	372	299	167

B Adjusted probability of death by mucus plug score



No. at risk							
Mucus plug score	0	2	4	6	8	10	12
0	2585	2337	2126	1860	1587	1339	792
1-2	953	859	763	643	526	411	237
≥3	825	730	613	481	372	299	167

A All-cause mortality by GOLD stage and mucus plug score



Mucus plugs in 1 to 2 vs 0 and 3 or more vs 0 lung segments was associated with an adjusted HR of death of 1.15 (95% CI, 1.02-1.29) and 1.24 (95% CI, 1.10-1.41), respectively.

Key Points

Question Are mucus plugs that occlude airways identified on computed tomography scans in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with increased all-cause mortality?

Findings In this observational study that included 4363 patients with COPD, the presence of mucus plugs occluding medium- to large-sized airways (ie, approximately 2- to 10-mm lumen diameter) was significantly associated with higher risk of all-cause mortality (adjusted hazard ratio for mucus plugs affecting 1 to 2 vs 0 lung segments, 1.15; adjusted HR for mucus plugs affecting ≥ 3 vs 0 lung segments, 1.24).

Meaning Mucus plugs that occluded medium- to large-sized airways in patients with COPD were associated with increased all-cause mortality.

ORIGINAL ARTICLE

Structural Predictors of Lung Function Decline in Young Smokers with Normal Spirometry

Andrew I. Ritchie^{1,2*}, Gavin C. Donaldson^{1,†}, Eric A. Hoffman^{3,4}, James P. Allinson^{1,5}, Chloe I. Bloom¹, Charlotte E. Bolton^{6,7}, Gourab Choudhury⁸, Sarah E. Gerard⁴, Junfeng Guo⁹, Luana Alves-Moreira¹, Lorcan McGarvey^{9,10}, Elizabeth Sapey¹¹, Robert A. Stockley¹¹, K. P. Yip¹¹, Dave Singh¹², Tom Wilkinson^{13,14}, Malin Fageras¹⁵, Kristoffer Ostridge^{13,15}, Olaf Jöns¹⁶, Enrica Bucchioni¹⁷, Chris H. Compton¹⁸, Paul Jones¹⁸, Karen Mezzi¹⁹, Jorgen Vestbo¹², Peter M. A. Calverley²⁰, and Jadwiga A. Wedzicha¹, on behalf of the British Early COPD Network (BEACON) Cohort Investigators

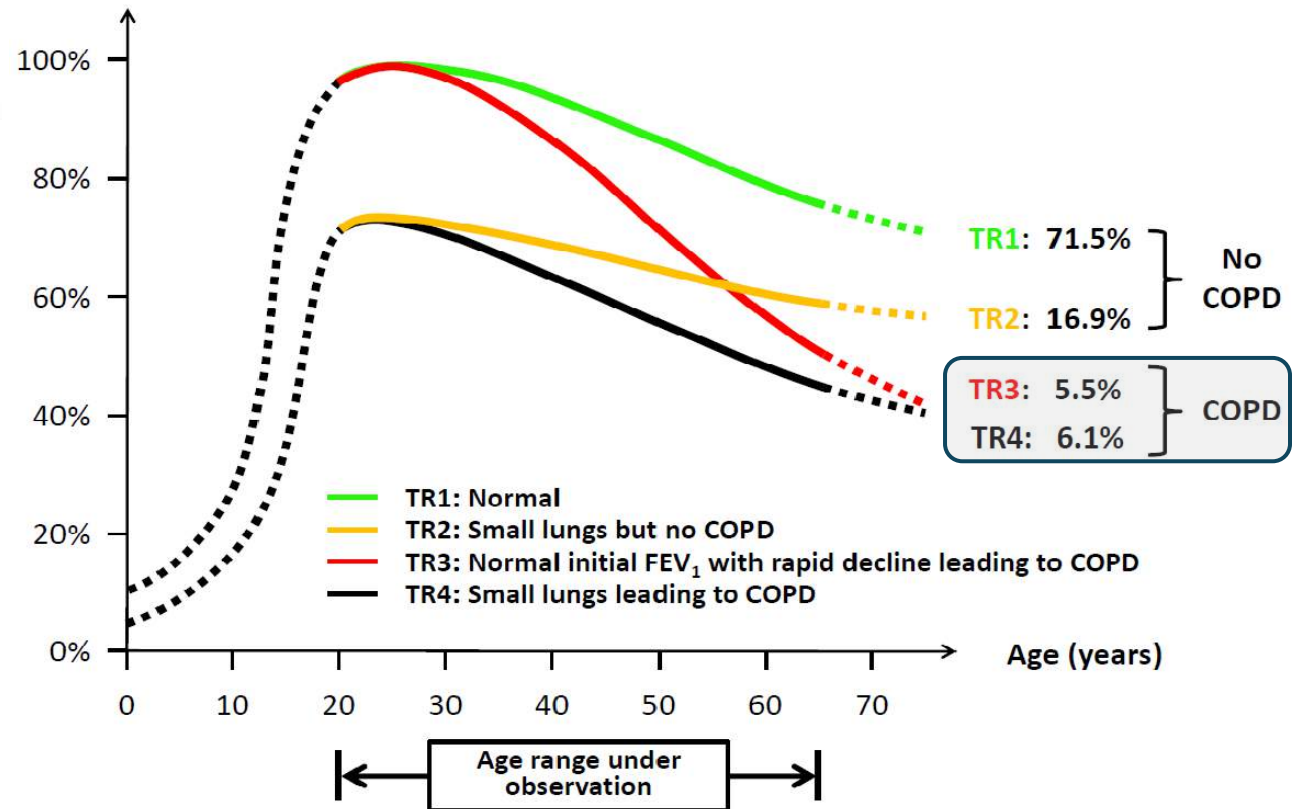
¹National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; ²AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; ³Department of Radiology and ⁴Roy J. Carver Department of Biomedical Engineering, Medicine and Biomedical Engineering, University of Iowa, Iowa City, Iowa; ⁵Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; ⁶NIHR Nottingham Biomedical Research Centre; ⁷Centre for Respiratory Research, NIHR Nottingham, Translational Medical Sciences, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; ⁸ELEGI and COLT Laboratories, Queen's Medical Research Institute, Edinburgh, United Kingdom; ⁹Wellcome-Wolfson Institute for Experimental Medicine, School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences, Queen's University Belfast, Belfast, United Kingdom; ¹⁰Belfast Health and Social Care Trust, Belfast, United Kingdom; ¹¹Institute of Inflammation and Ageing, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; ¹²Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, University of Manchester, Manchester, United Kingdom; ¹³Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom; ¹⁴National Institute for Health and Care Research Southampton Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton, Southampton, United Kingdom; ¹⁵AstraZeneca, Gothenburg, Sweden; ¹⁶Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; ¹⁷Cheigi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy; ¹⁸GlaxoSmithKline, Brentford, United Kingdom; ¹⁹Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; and ²⁰Institute of Life Course and Medical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

ORCID iDs: 0000-0001-8456-9437 (E.A.H.), 0000-0003-3454-5482 (E.S.), 0000-0001-6355-6262 (J.V.)

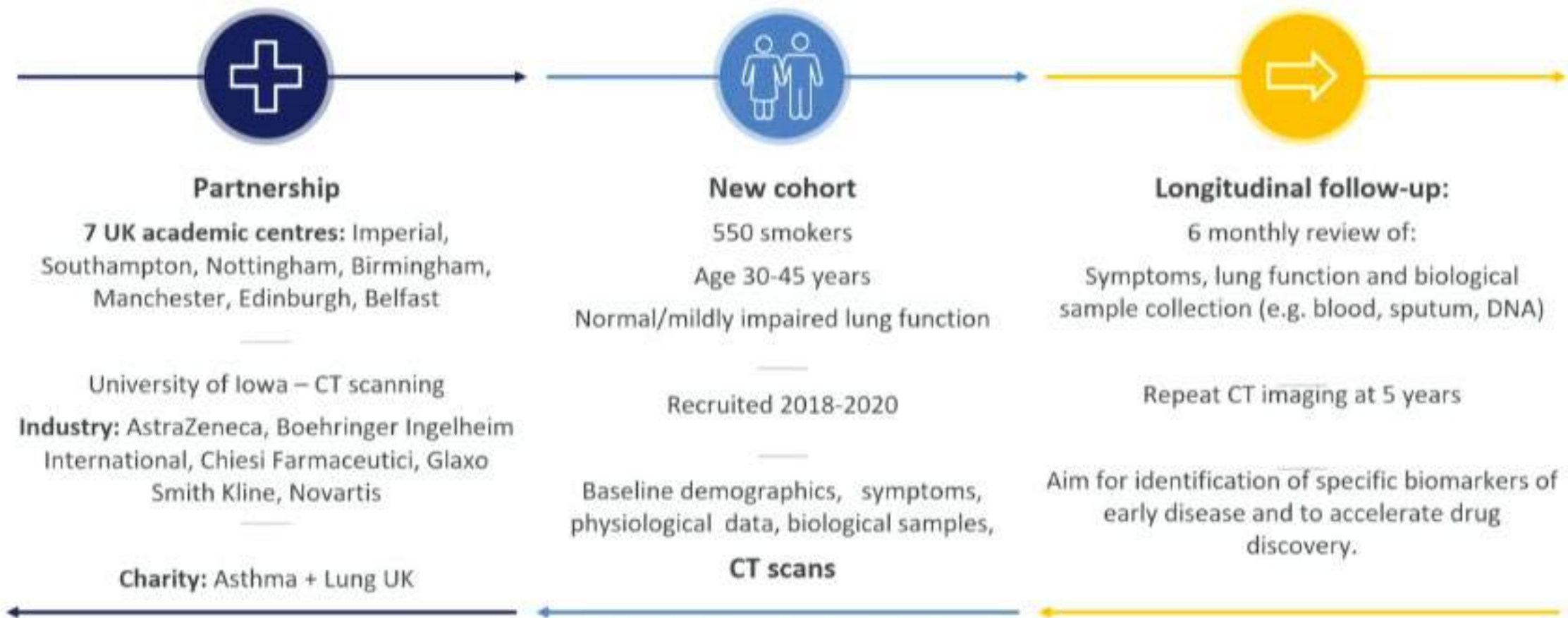
<https://doi.org/10.1164/rccm.202307-1203OC>



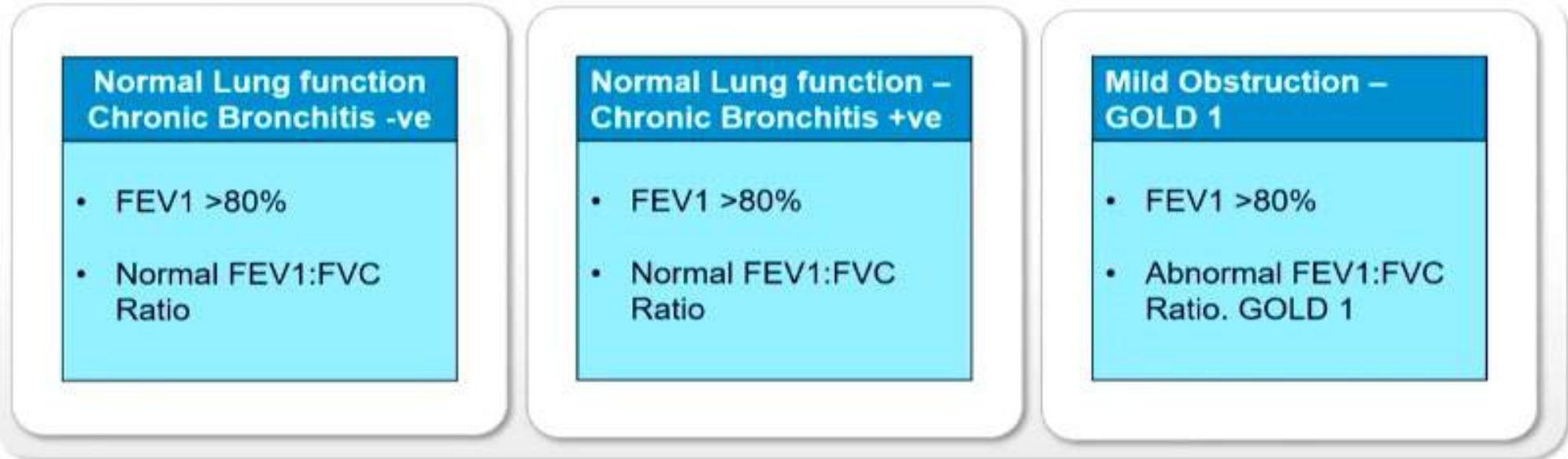
FEV₁ in percent of predicted maximally attained value



British EARly COPD Network (BEACON)



BEACON Recruitment Categories



**Proportions
Recruited**

69.8%

23.0%

7.2%

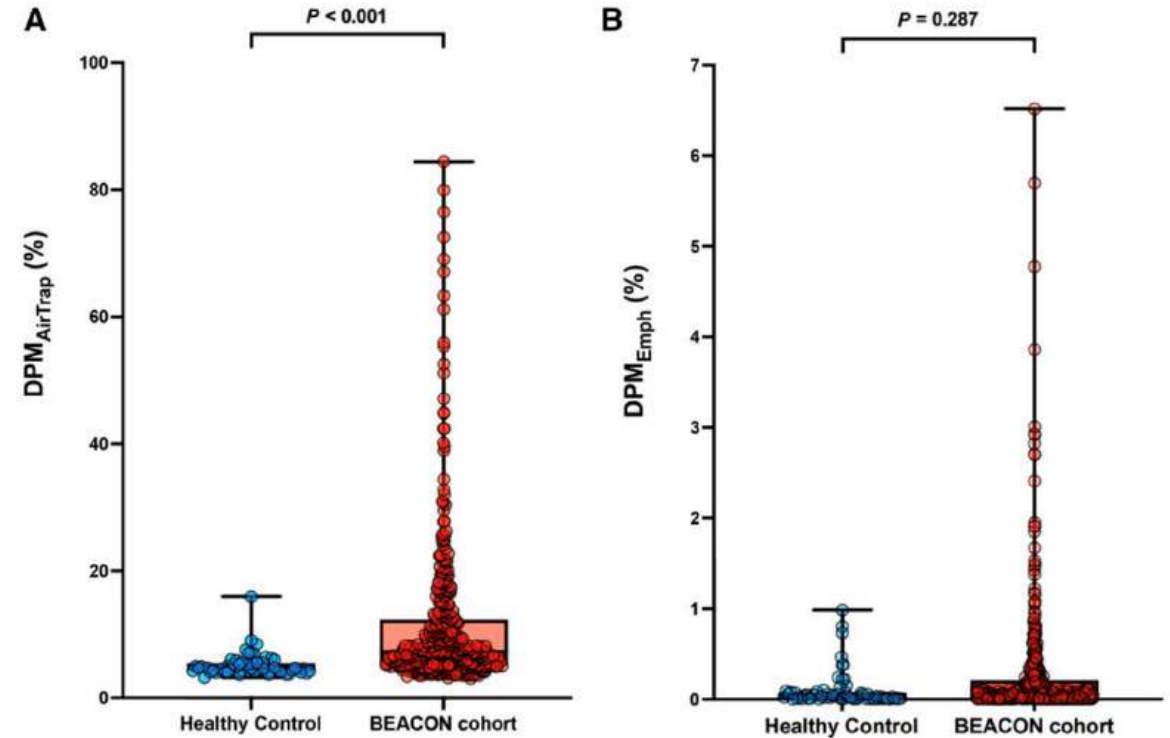
Tc cuantitativo mostro mayor atrapamiento aéreo en BEACON vs sanos no fumadores



25% atrapamiento aéreo:
amarillo

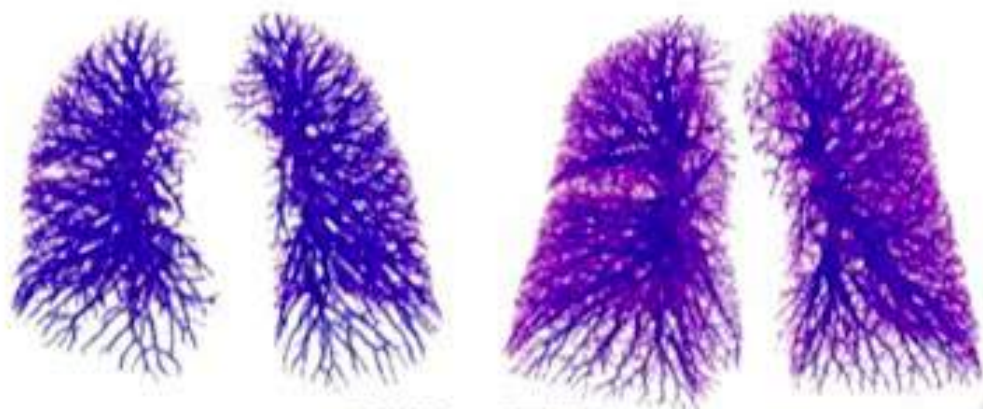


29% atrapamiento aéreo: amarillo
5,7% enfisema: rojo



Small vessel (<0.75mm) volume to Total Pulmonary vessel volume ratio (SVV/TVV) in BEACON compared to never smoker controls

SVV_{.75}/TVV
(Extreme examples from BEACON)

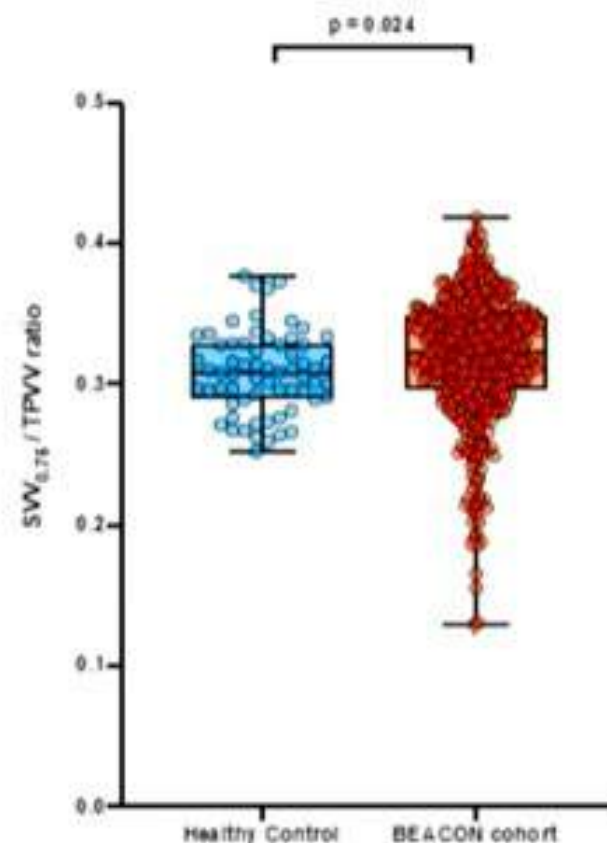


SVV_{.75}/TVV

Mean ratio = 0.085

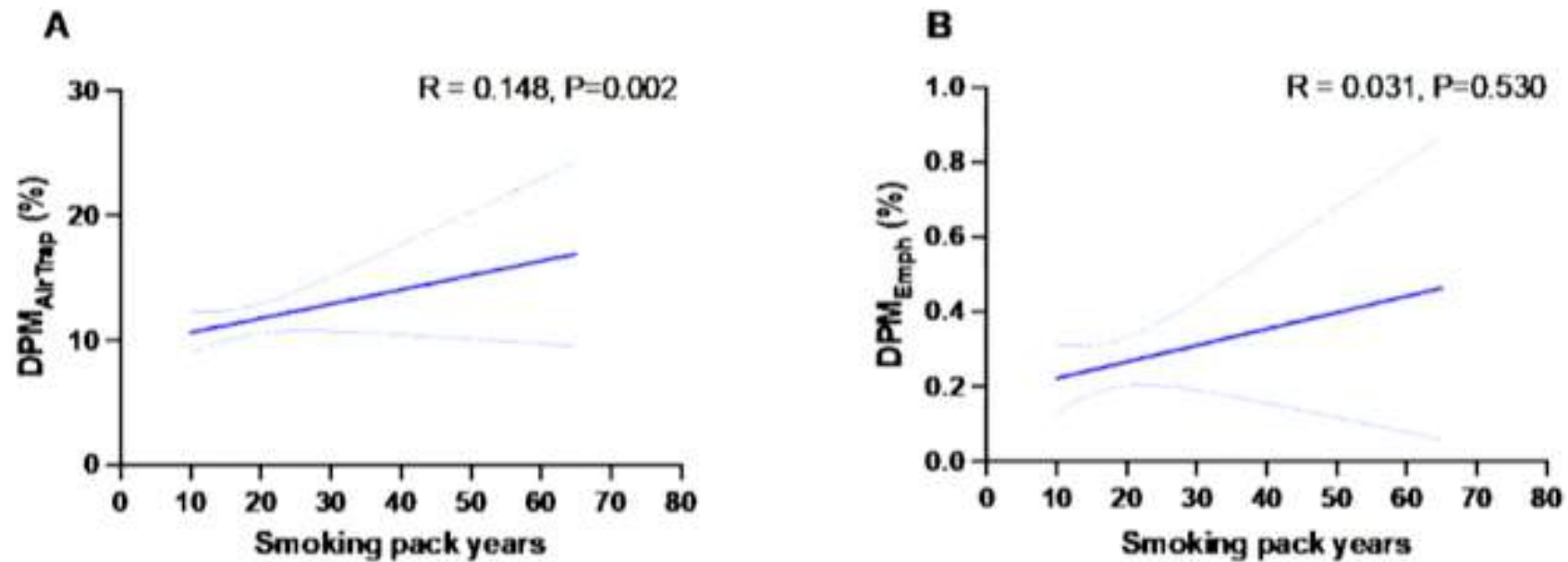
Mean ratio = 0.404

Smaller vessels (Red) and larger vessels (purple)



BEACON: Radiological pathology according to pack years

Figure E3. The relationship between CT changes and tobacco pack years.



BEACON: Increased Symptoms (CAT Score) confer poorer FEV₁ and faster FEV₁ decline

The annualised FEV₁ decline rate in the BEACON cohort was -36.4ml/year (95% CI (-44.4 to -28.4; P <0.001) during this study (median 34 months).

Model 2: Symptoms	Difference in baseline FEV ₁ per 1 unit increase in CAT Score (ml), CI	P-value	Annualised rate of FEV ₁ change per 1 unit increase in CAT score (ml/yr), CI	P-value
CAT Score (per additional 1 unit)	-13.4 (-22.3 to -4.5)	0.003	-1.4 (-2.7 to -0.2)	0.025

We show the impact of a 1 unit increase in the CAT score on FEV1 and FEV1 annual change

Conclusions: Radiological abnormalities on CT are already established in young smokers with normal lung function and are associated with FEV₁ loss independently of the impact of symptoms. Structural abnormalities are present early in the natural history of COPD and are markers of disease progression.

¿Qué se debe reportar en la Tc de un paciente con EPOC ?


Presencia de enfisema

Clasificación morfológica: centrilobulillar - panlobulillar.

Gravedad y cuantificación % destrucción parénquima

Atrapamiento de aire

Compromiso de la vía aérea: engrosamiento bronquial, tapones mucosos



Mensajes para llevar

Tc de tórax: Biomarcador

Enfisema: detección temprana,
predictor de desenlaces adversos y
opciones terapéuticas

Los tapones mucosos se asocian a
peor calidad de vida, deterioro de la
función pulmonar , mortalidad.



XVI CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA



Jorge L. Quintero MD, MSc.

Tema: Hipertensión pulmonar - State of the art - HTP en enfermedad intersticial

Internista - Neumólogo

Magister en enfermedad vascular pulmonar

Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. State of the art

Jorge L. Quintero MD, MSc.

Internista - Neumologo

Magister en enfermedad vascular pulmonar

Bogota, 10 de Agosto 2024

Topics

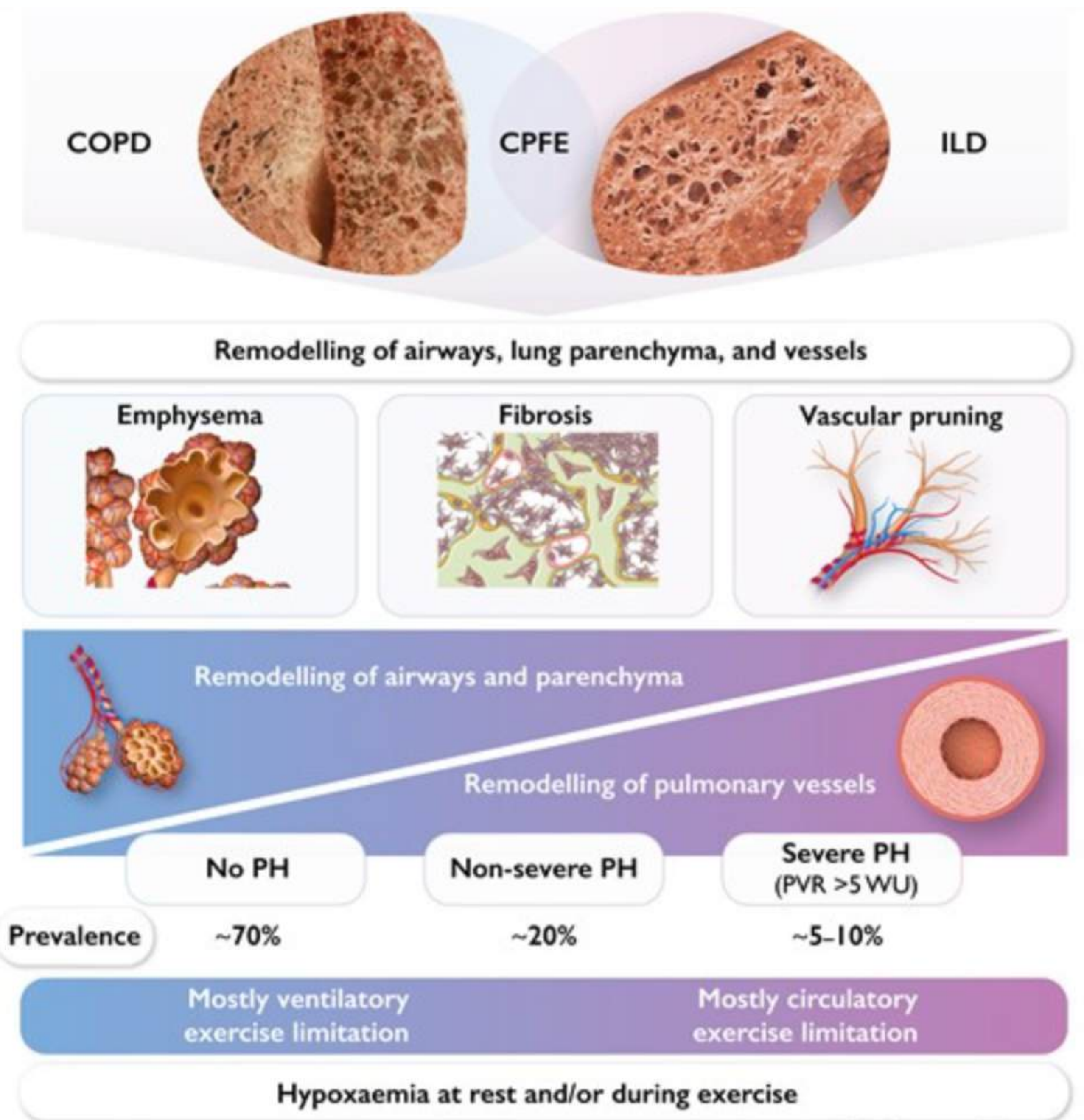
- Definition
- Classification
- Pathogenetic mechanisms
- Phenotyping
- Treatment options

Definition

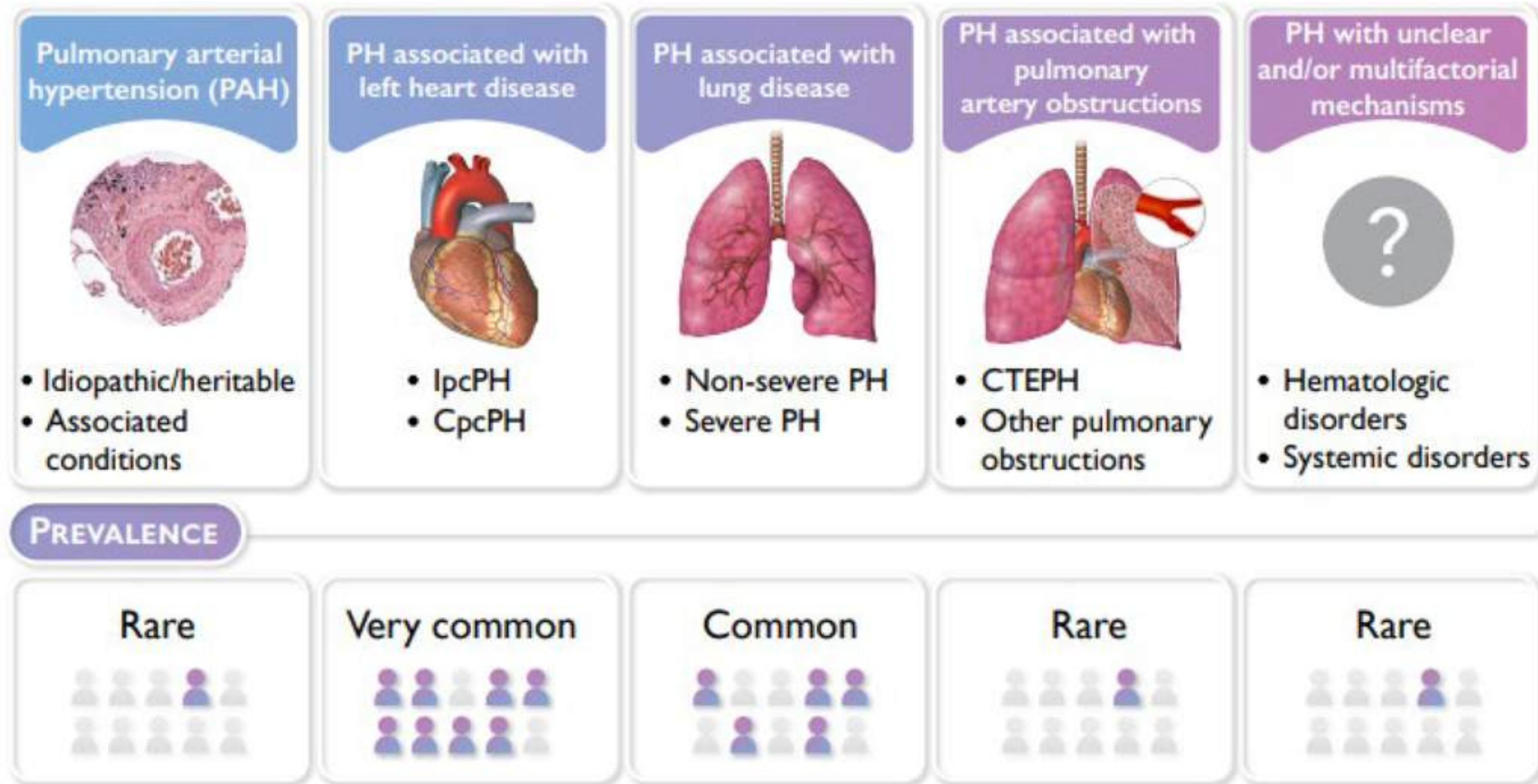
PH is a syndrome resulting from restricted flow through the pulmonary arterial circulation, which leads to pathologic increases in PVR and ultimately to right heart failure.

Definition

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU
lpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise >3 mmHg/L/min



Clinical classification of pulmonary hypertension (PH)



1. Pulmonary arterial hypertension

- Idiopathic
- Heritable
 - BMPR2
 - ALK1, Endoglin
 - Unknown
- Drug and toxin-induced
- Associated with PAH
 - Connective tissue diseases
 - HIV infection
 - Portal hypertension
 - Congenital heart disease
 - Schistosomiasis
 - Chronic hemolytic anemia
- 1'. Pulmonary Veno-occlusive disease and/or capillary hemangiomatosis
- 1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)

2. Pulmonary hypertension due to left heart disease

- Left ventricular systolic dysfunction
- Left ventricular diastolic dysfunction
- Valvular disease
- Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathy

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

- Complication of pulmonary embolism
- Large or proximal vessel disorders
- High blood pressure, blood clots
- Reduced compliance and luminal narrowing

3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- Chronic obstructive pulmonary disease
- Interstitial lung disease
- Pulmonary diseases with restrictive and obstructive pattern
- Sleep-disordered breathing
- Alveolar hypoventilation disorders
- Chronic exposure to high altitude
- Developmental lung diseases

5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multi-factorial mechanisms

- Hematologic disorders (myeloproliferative disorders, splenectomy)
- Systemic disorders (Vasculitis sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell, histiocytosis LAM, neurofibromatosis)
- Metabolic disorders (Glycogen storage disease, thyroid disorders)
- Congenital heart disease
- Cancer-related, renal failure on dialysis

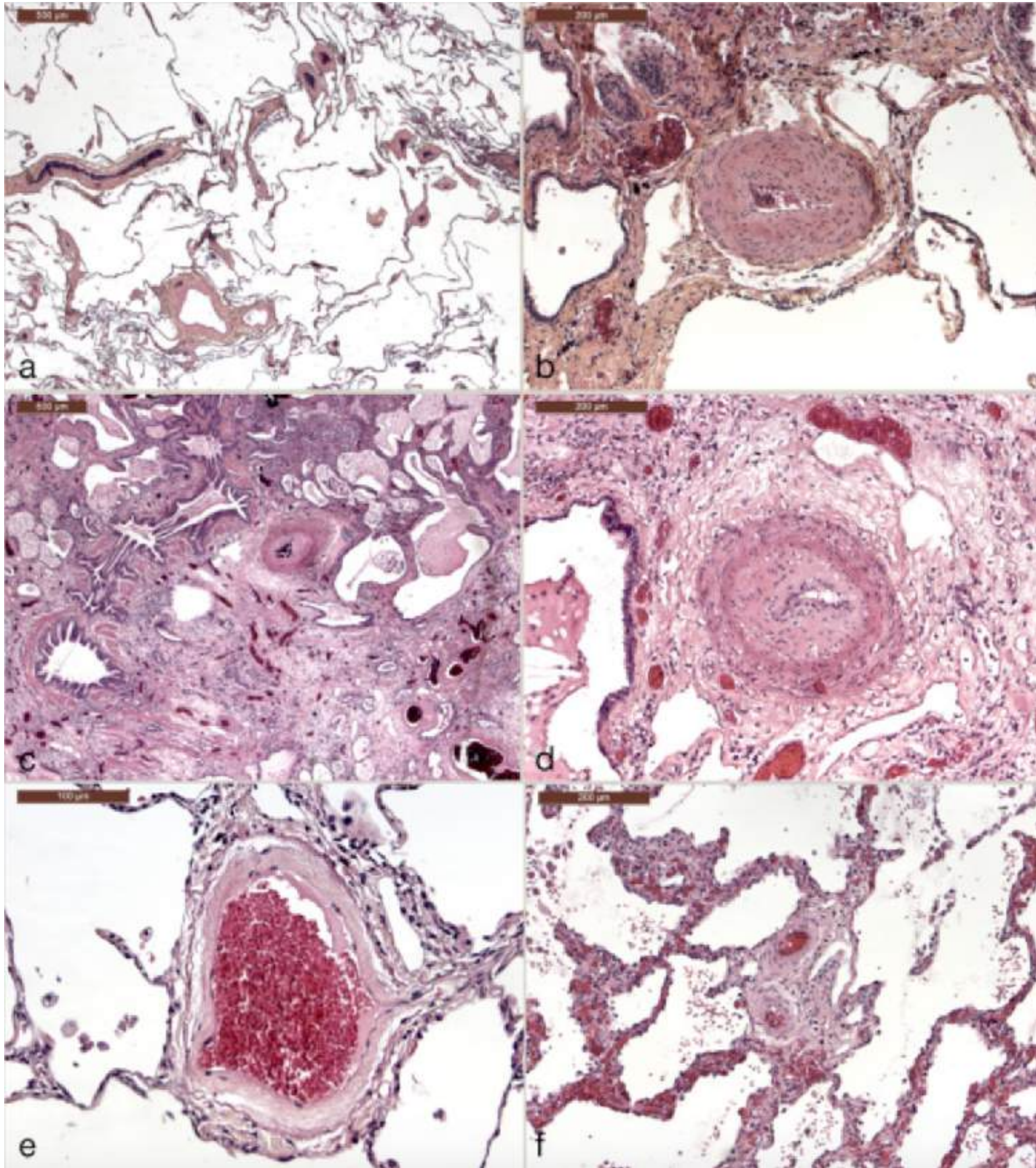


📅 June 29-30/July 1, 2024 📍 Barcelona

7th WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION

Embargo until august 29

Pulmonary vascular disease histology in interstitial lung disease



Pathogenetic mechanisms of pulmonary hypertension associated with ILD.

Disequilibrium of pro and antiangiogenic pathways

	Model	Findings
Ruffenach et al.	Murine model of PH-PF	↑ Vascular wall thickness in fibrotic and nonfibrotic areas of PH-PF patient lungs compared to non-PH-PF patients. Role of macrophages and Slug/PIP axis
Farkas et al.	Murine model of PF overexpressing TGFβ1	↓ Expression of <i>VEGF</i> , increased cell apoptosis, ↓ vascular density. Replacement of VEGF: ↑ fibrosis
Wu et al.	Human lung tissue and murine bleomycin-monocrotaline model	↑ Activation and expression of checkpoint kinases 1/2 in fibroblast and PASMC: proliferative and apoptosis-resistant endophenotype. Reversible after inhibition
Lambers et al.	Murine model of PF	Antifibrotic action of treprostinil. ↓ Recruitment of fibrocyte to sites of vascular remodeling

Ruffenach G, et al. Histological hallmarks and role of Slug/PIP axis in pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis. *EMBO Mol Med.* 2019;11: 1–19.

Farkas L, et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J Clin Invest.* 2009;119: 1298–1311.

Wu WH, et al. Potential for inhibition of checkpoint kinases 1/2 in pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *Thorax.* 2021;77(3):247–58.

Lambers C, et al. Treprostinil inhibits proliferation and extracellular matrix deposition by fibroblasts through cAMP activation. *Sci Rep.* 2018;8:1087

Pathogenetic mechanisms of pulmonary hypertension associated with ILD.

Molecular and genetic abnormalities

Mura et al.	Human lung tissue: microarray gene expression	NoPH-PF: proinflammatory gene signature, PH-PF: pro-proliferative gene signature
Chen et al.	Human lung tissue	↓ Expression of <i>BMPR2</i> isoform A in macrophages and PASMC of IPF and IPF-PH versus normal lung samples. Different miRNA profile
Jiang et al.	Murine bleomycin model	↓ Expression of the BMP9/BMP2/SMAD pathway. Regression of lesions after recombinant BMPR9
Thoré et al. Hernandez-González et al.	Human PAH families	<i>TBX4</i> mutation in patients with PAH and ILD, small patella syndrome, and congenital heart disease
Eyries et al.	Human PAH families	<i>KDR</i> mutations associated with PAH and ILD

Mura M, et al. Gene expression profiling in the lungs of patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary fibrosis. *Chest*. 2012;141:661–73

Chen N, et al Macrophage bone morphogenic protein receptor 2 depletion in idiopathic pulmonary fibrosis and group III pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311:238–54.

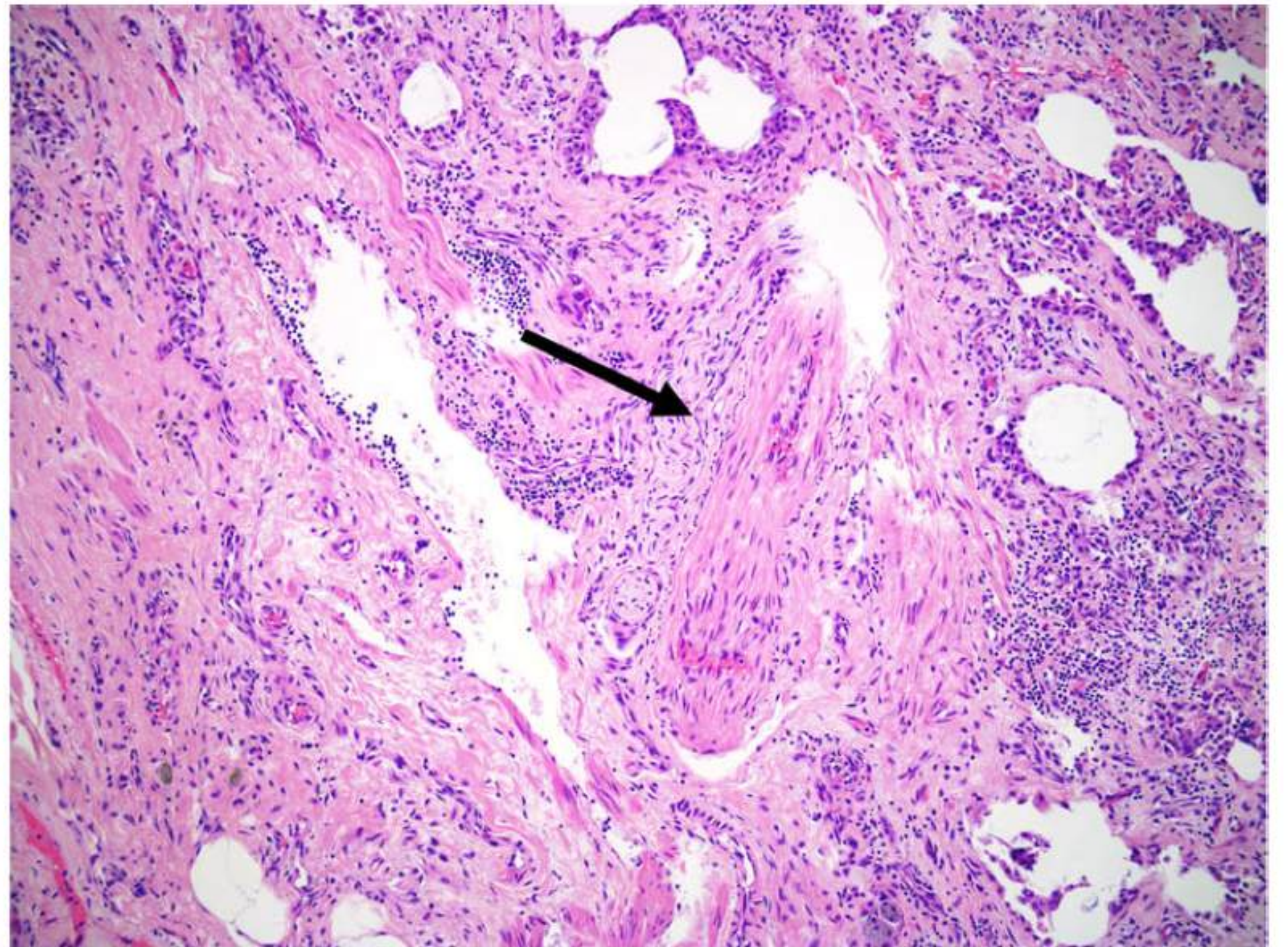
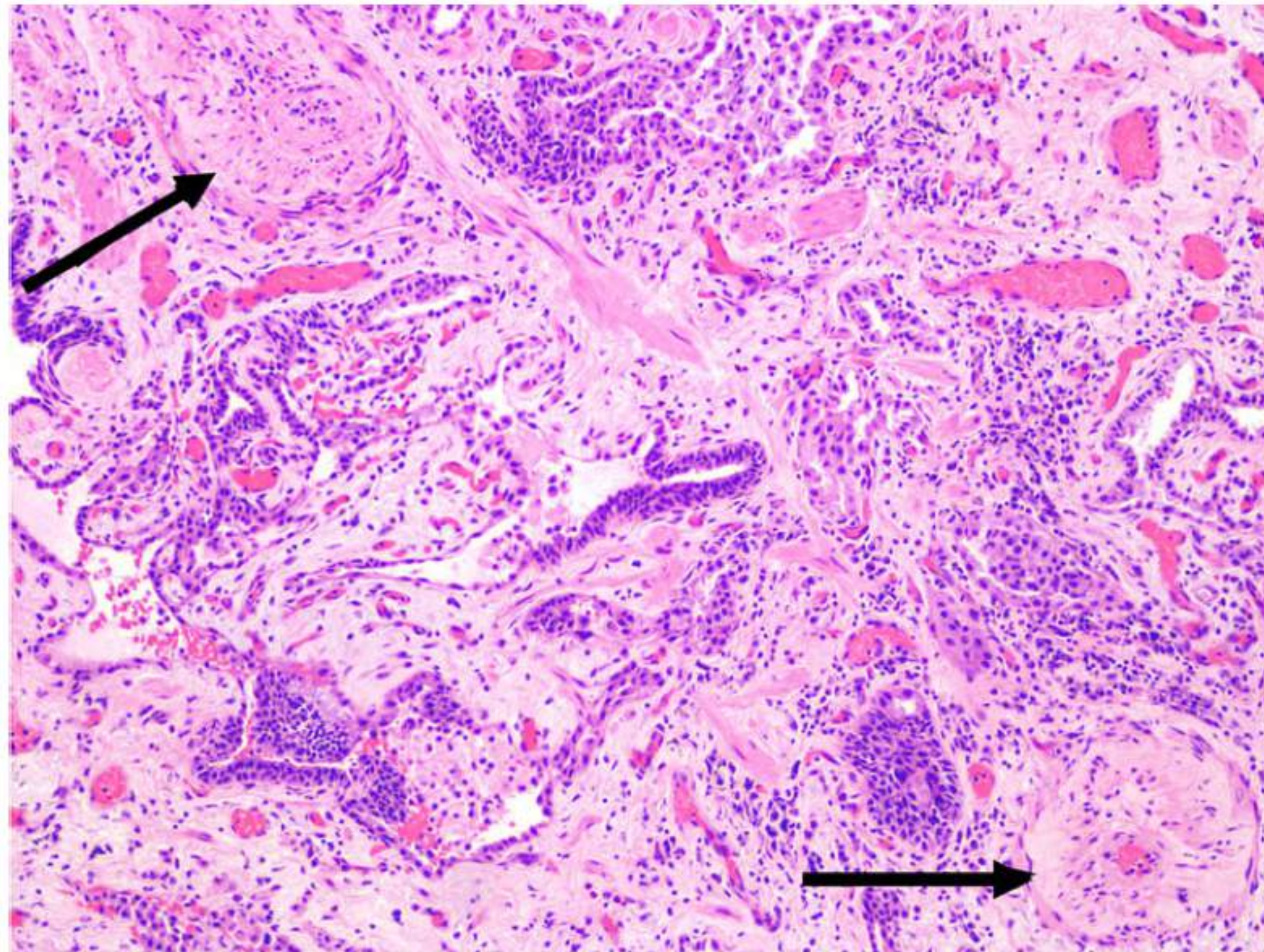
JiangQ, et al. Dysregulation of BMP9/BMP2/SMAD signalling pathway contributes to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension induced by bleomycin in rats. *Br J Pharmacol*. 2021;178:203–16.

Thoré P, et al. Phenotype and outcome of pulmonary arterial hypertension patients carrying a *TBX4* mutation. *Eur Respir J*. 2020;55:1902340.

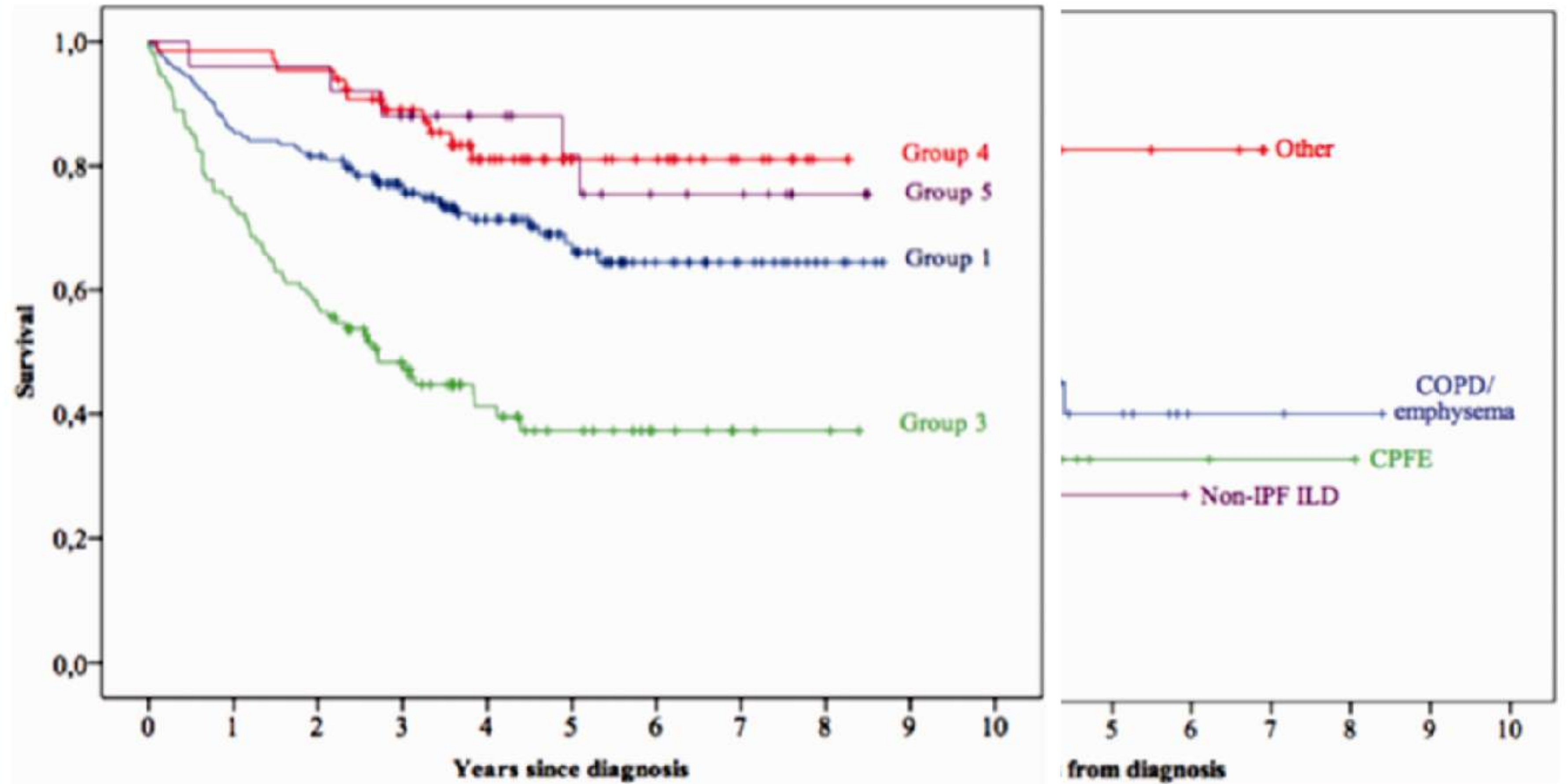
Hernandez-Gonzalez I, et al. Clinical heterogeneity of pulmonary arterial hypertension associated with variants in *TBX4*. *PLoS One*. 2020;15:e0232216

Eyries M, et al. Familial pulmonary arterial hypertension by *KDR* heterozygous loss of function. *Eur Respir J*. 2020;55:1902165.

Pulmonary vascular disease histology in interstitial lung disease



Pronostic implications



Phenotyping

Phenotyping

Vascular phenotype in ILD

- **Distinct Vascular Changes:**

Vascular remodeling and changes in ILD can occur independently of fibrotic processes, suggesting that multiple vascular phenotypes may exist within ILD.

The vascular changes can include arterial medial hypertrophy, venous occlusion, and other histopathological alterations, which may not be directly correlated with the extent or severity of fibrosis.

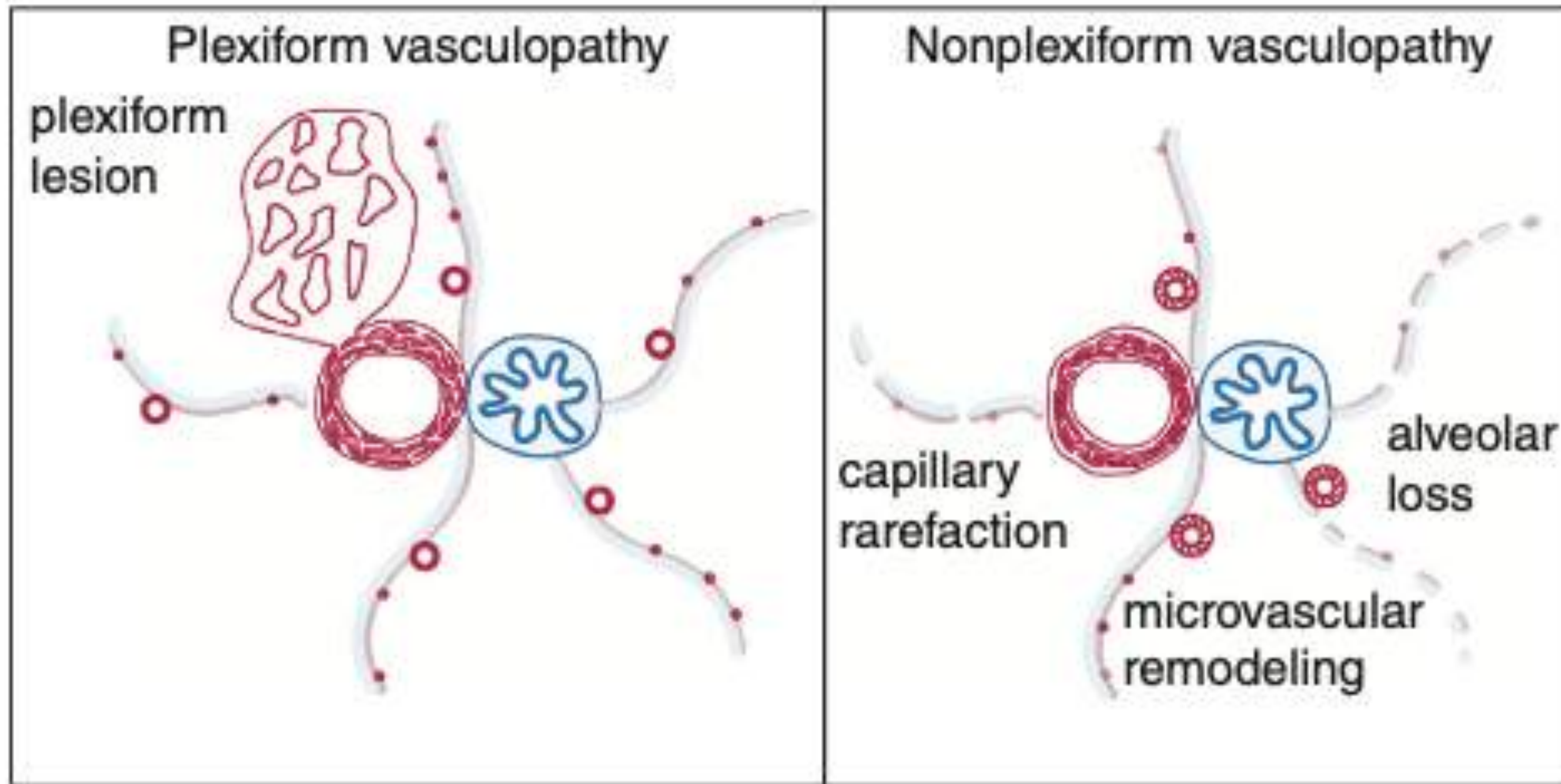
- **Progressive Vascular Rarefaction:**

Progressive vascular rarefaction, characterized by a reduction in the number of blood vessels, can occur due to the increasing fibrotic disease or independently, driven by specific pulmonary vascular changes.

The relationship between fibrosis and vascular changes is complex and bidirectional, suggesting that vascular alterations might also drive fibrotic processes in a feedback loop.

Phenotyping

Vascular phenotype in ILD



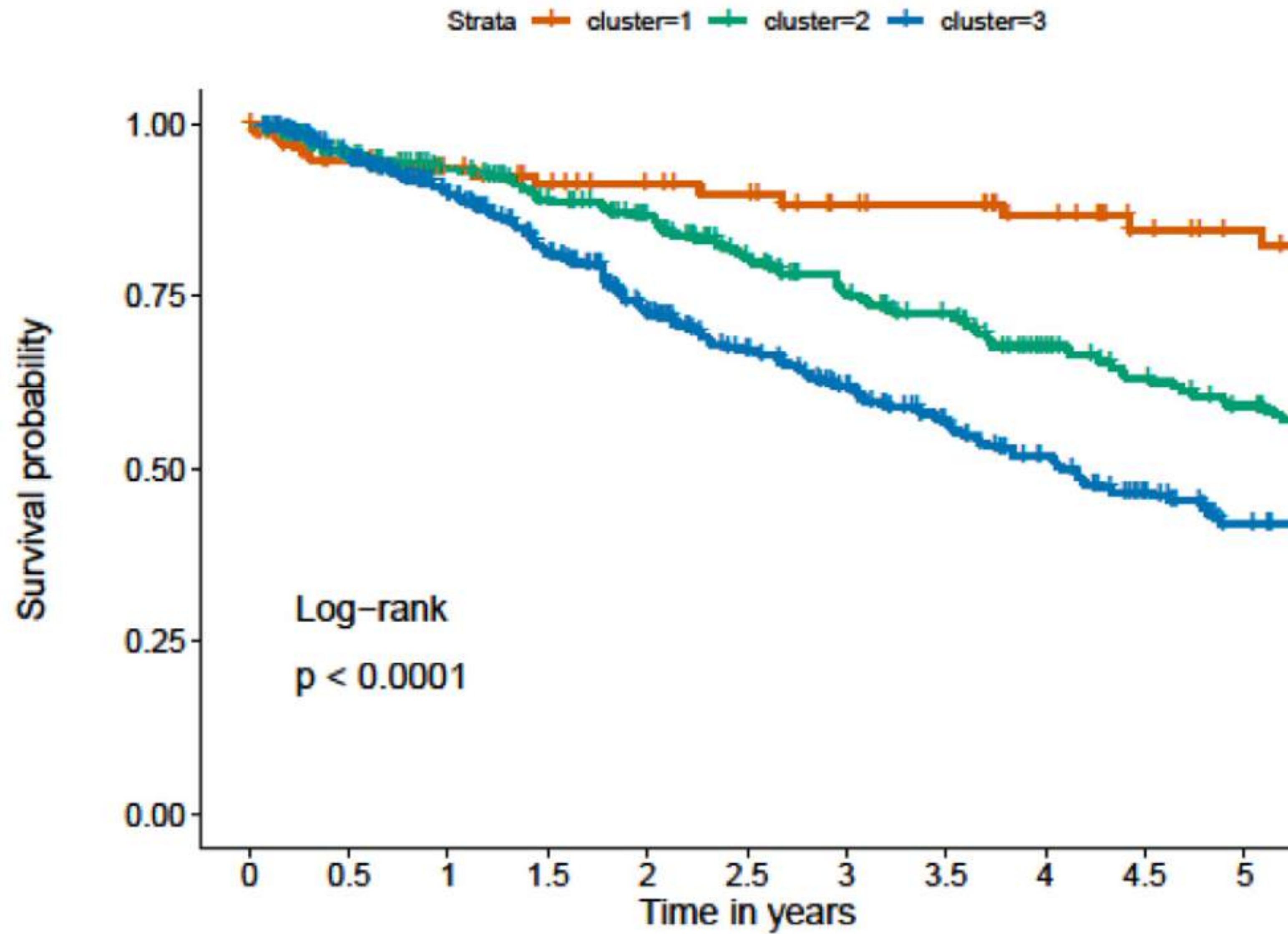
Phenotyping

iPAH with a “lung phenotype”

Typically elderly males

Smoking history (usually heavy use)

Occult parenchymal disease such as emphysema without airflow limitation or early stage ILD.



Hoeper M. Et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00097-2

Hoeper M. et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. doi.org/10.1016/j.healun.2020.09.011

Phenotyping

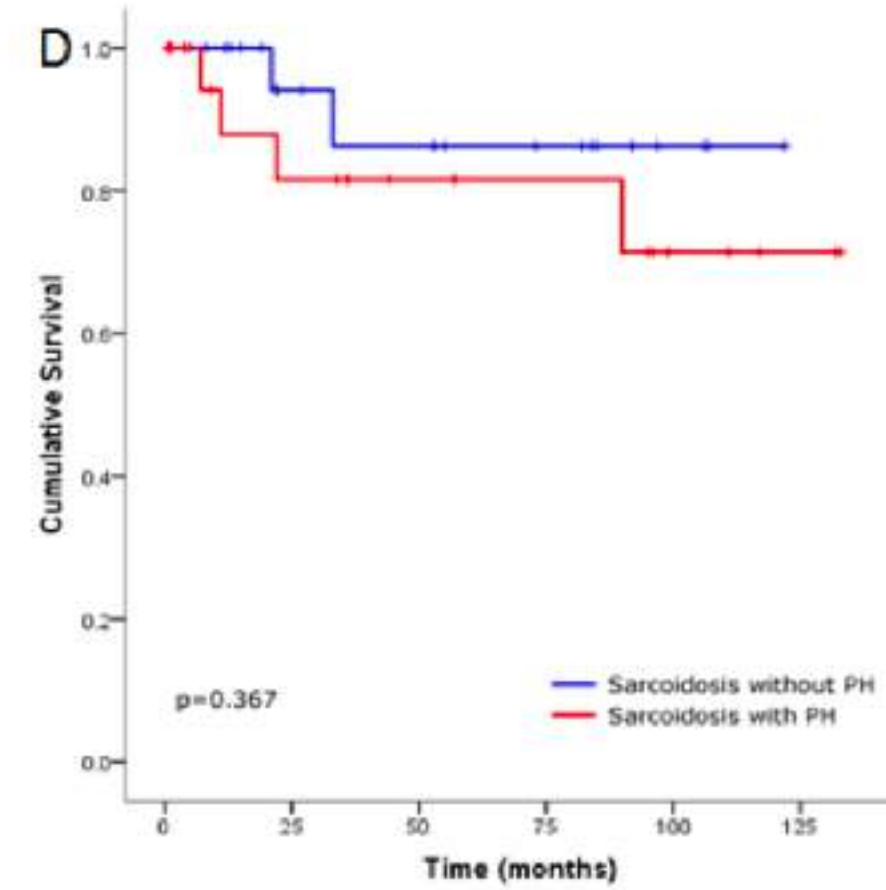
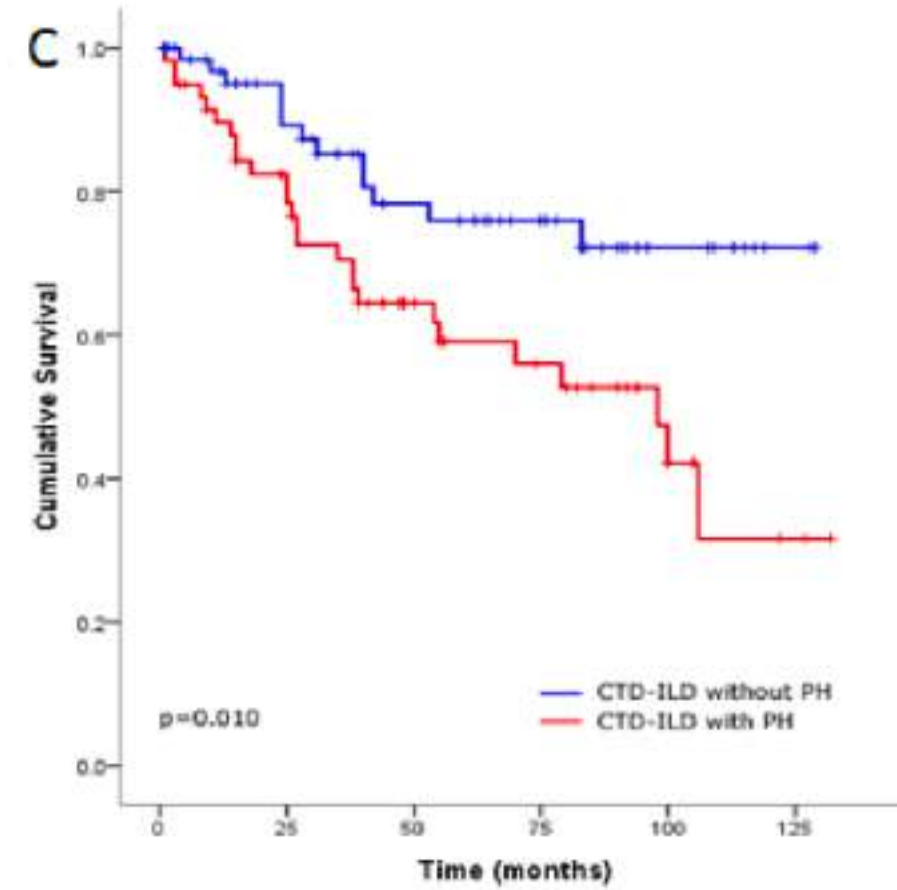
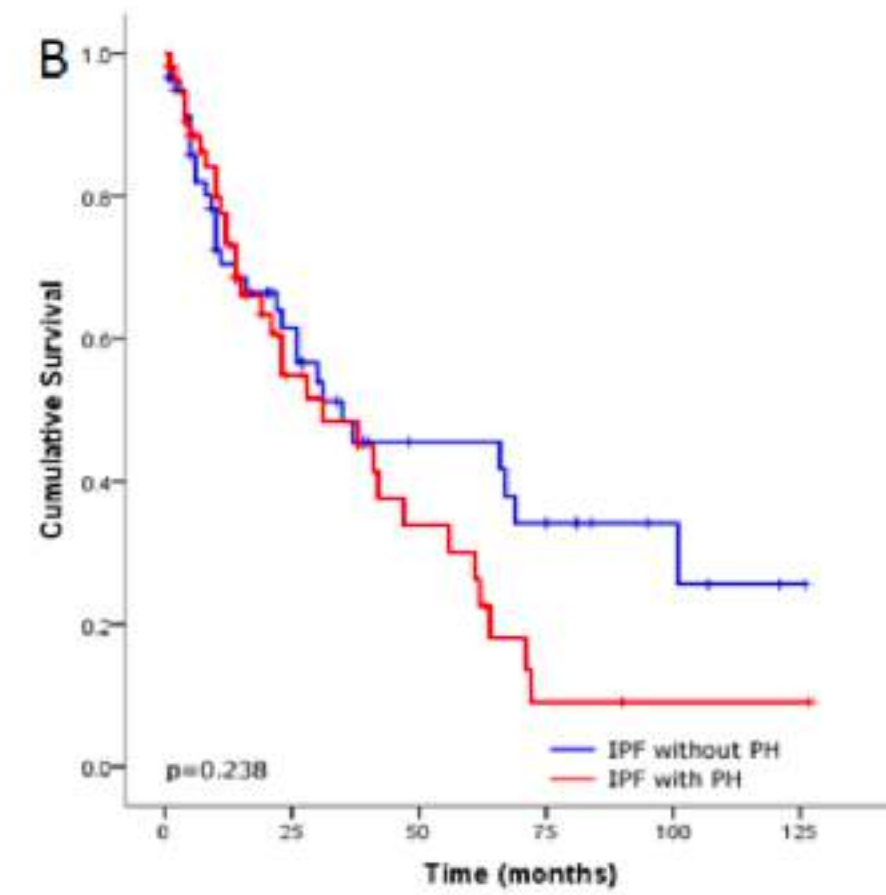
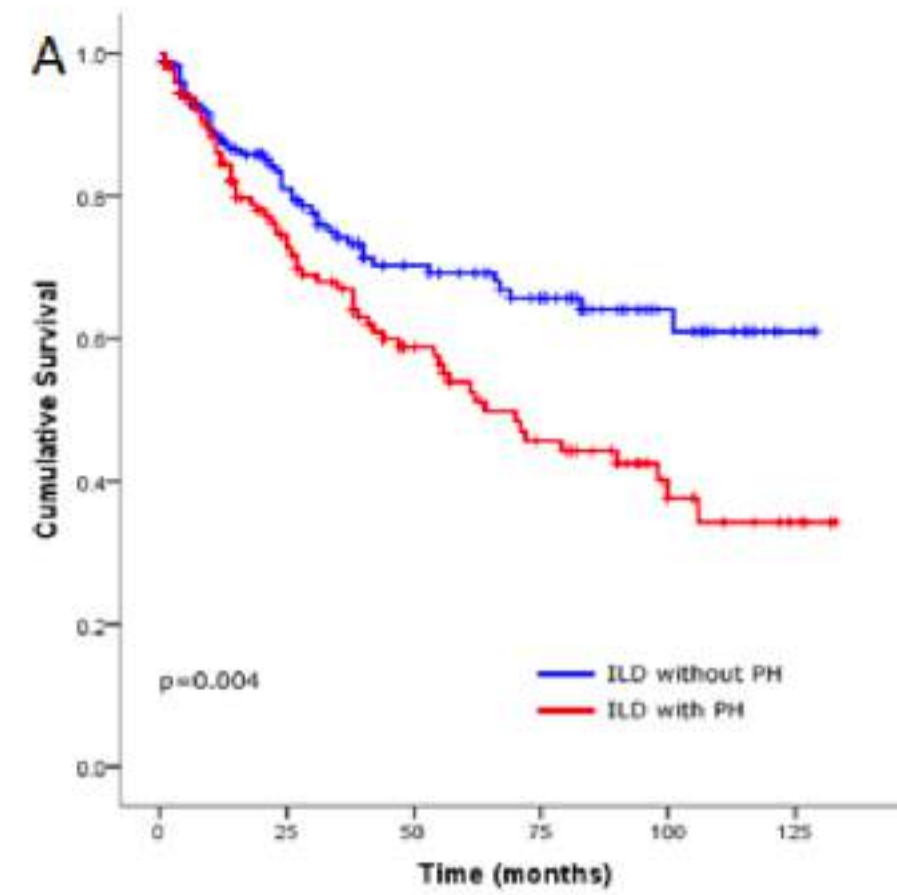
Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)

CPFE is complicated by PH in 30% – 50% of cases, which is severe in 68% of patients.

Relative preservation of airflow and lung volumes, but arterial oxygen and DLCO are severely reduced.

Compared to patients with IPF or COPD alone, the severity of PH is increased in CPFE patients, but the likelihood of PH is not increased in CPFE patients compared to IPF patients with a matched extent of disease.

Phenotyping CTD-ILD



Phenotyping

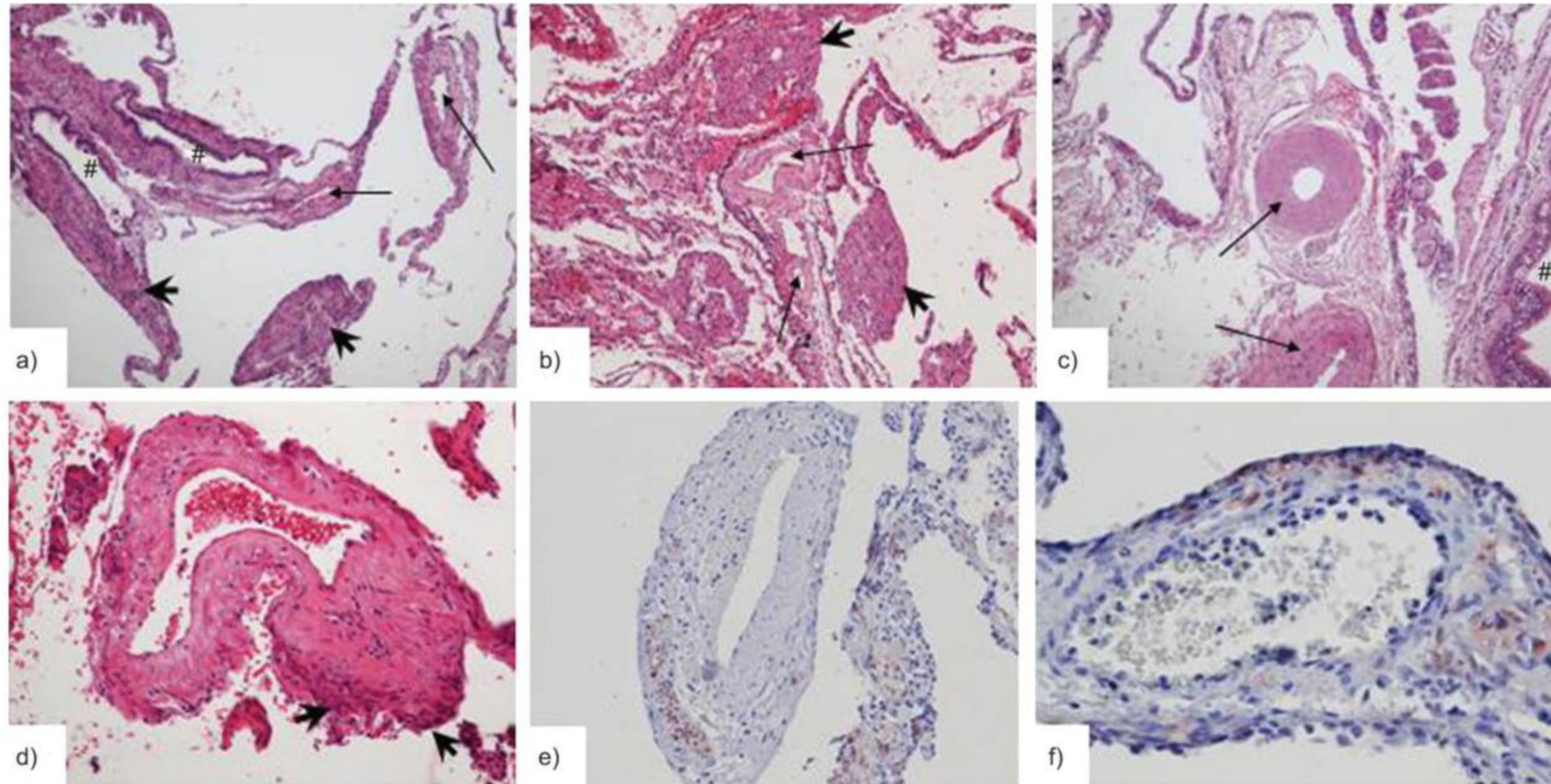
Lymphangiomyomatosis (LAM)

PH in LAM varies from 7% in general cohorts to 45% in pretransplant patients.

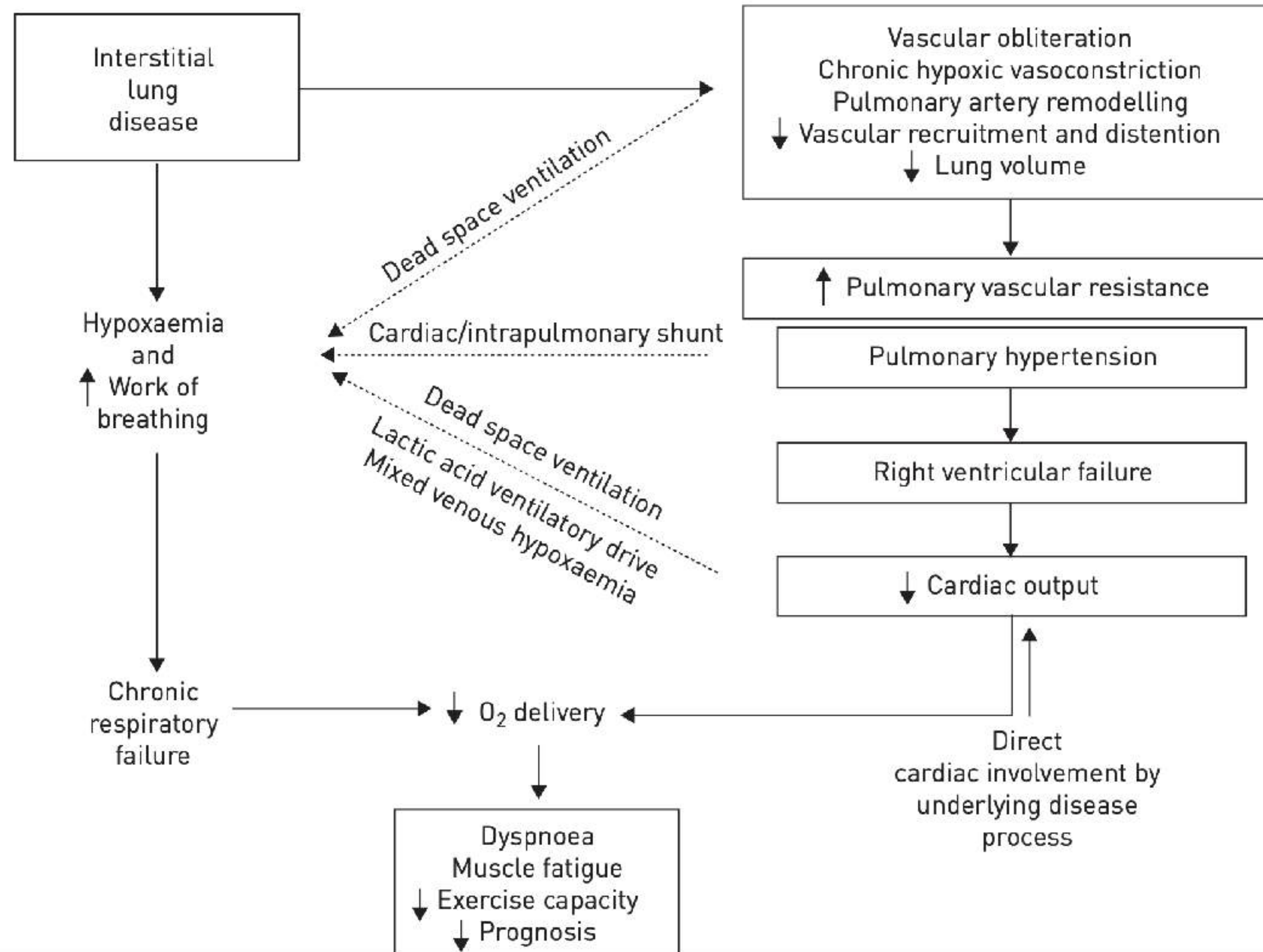
PH is severe in approximately 20% of cases and is associated with worse dyspnea and exercise tolerance, right heart failure, and haemoptysis.

Phenotyping

Lymphangioliomyomatosis (LAM)



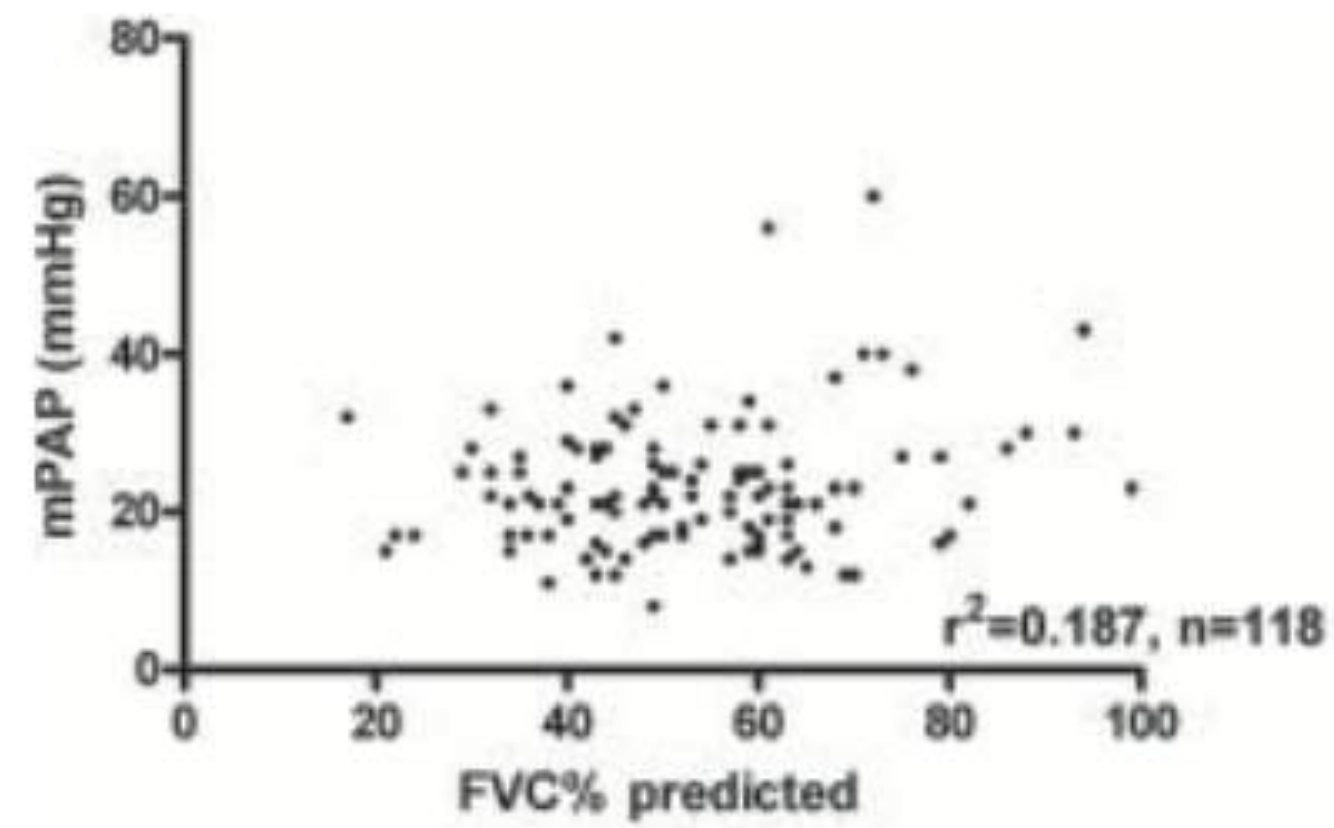
Pathogenesis, pathophysiology and clinical implications



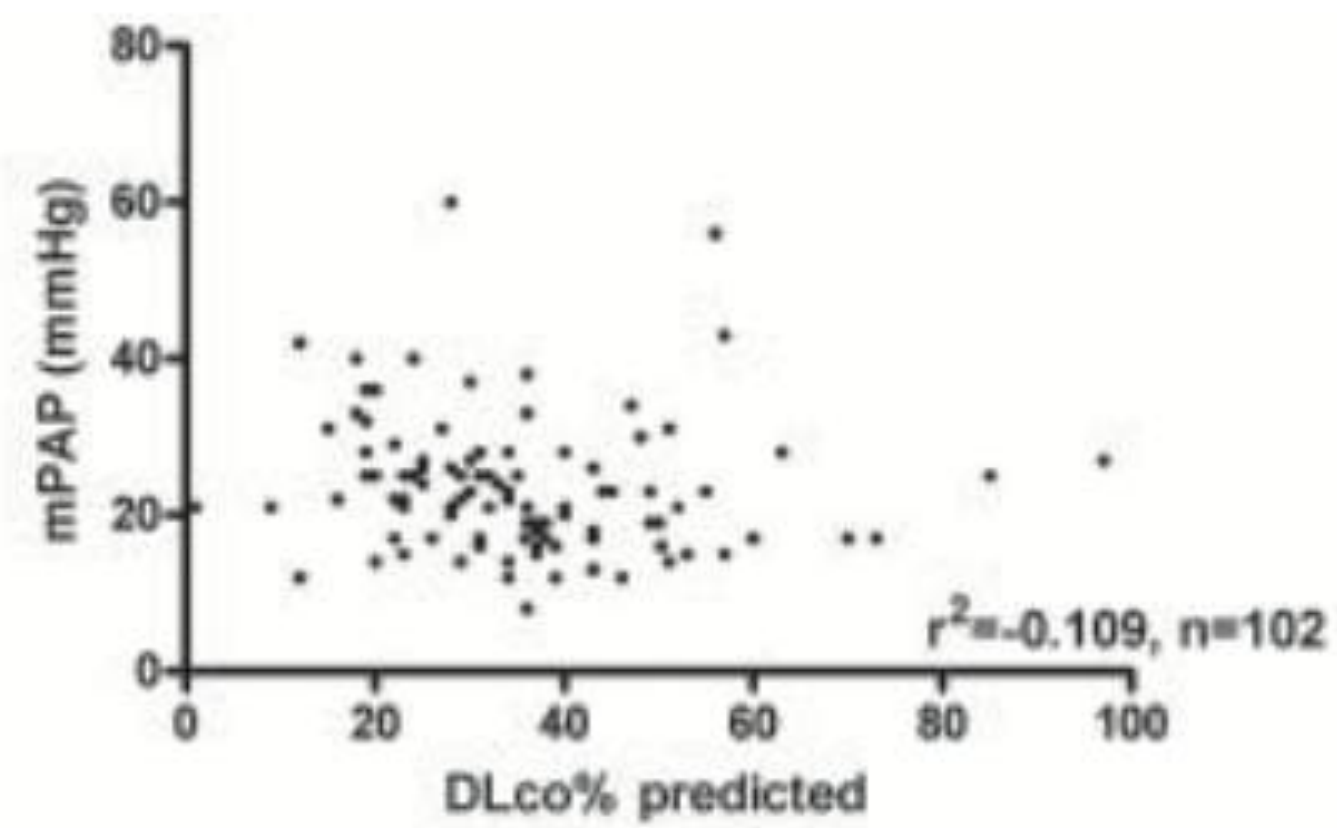
Evaluation

Pulmonary function tests

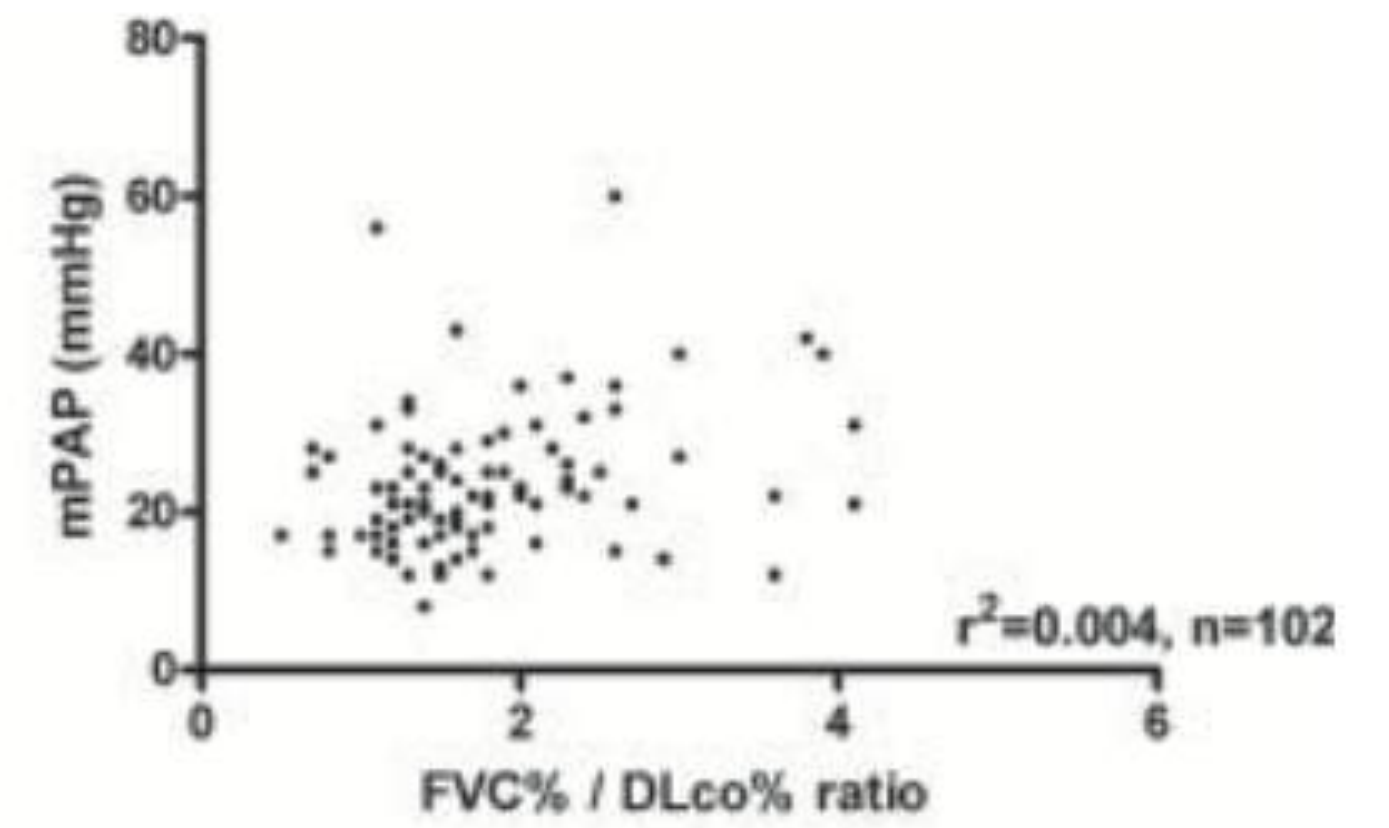
DLCO, FVC



A



B



C

Pulmonary function tests

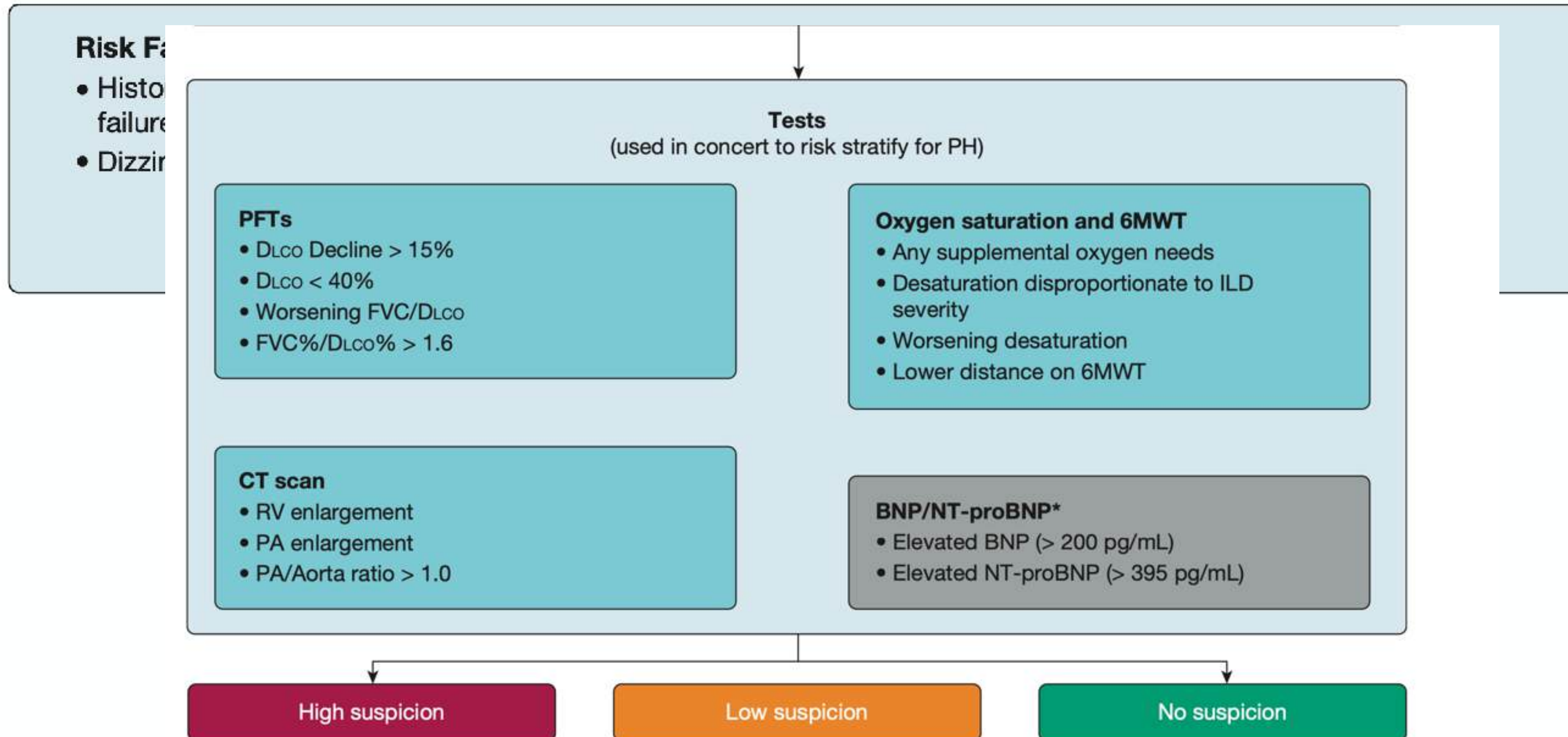
CPET

Ventilatory efficiency during exercise (VE/VCO_2): Best predictor of PH during CPET.

Together with the $\dot{V}O_{2\max}$ discriminate abnormal response to exercise in ILD patients. Early pulmonary vasculopathy.

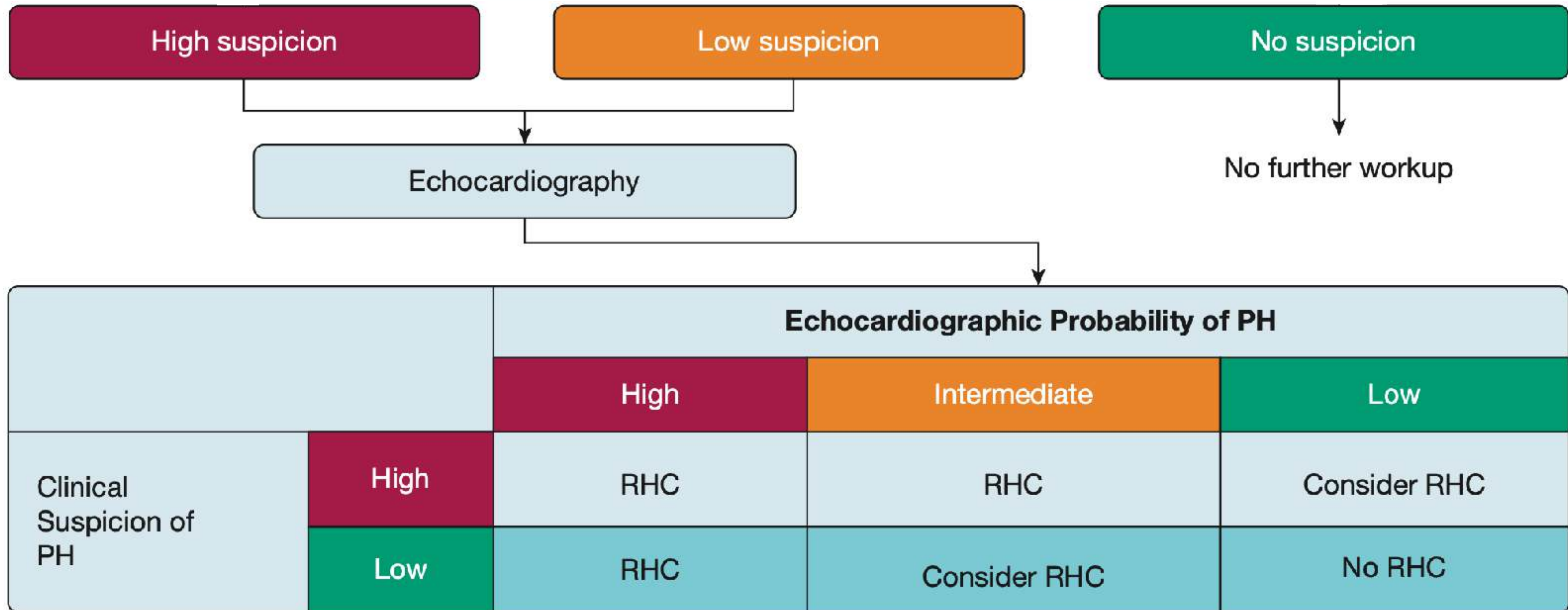
Patients with severe PH (mPAP ≥ 40 mmHg) had lower peak end-tidal carbon dioxide pressure and higher peak VE/VCO_2 on exercise, compared to patients without PH and moderate PH.

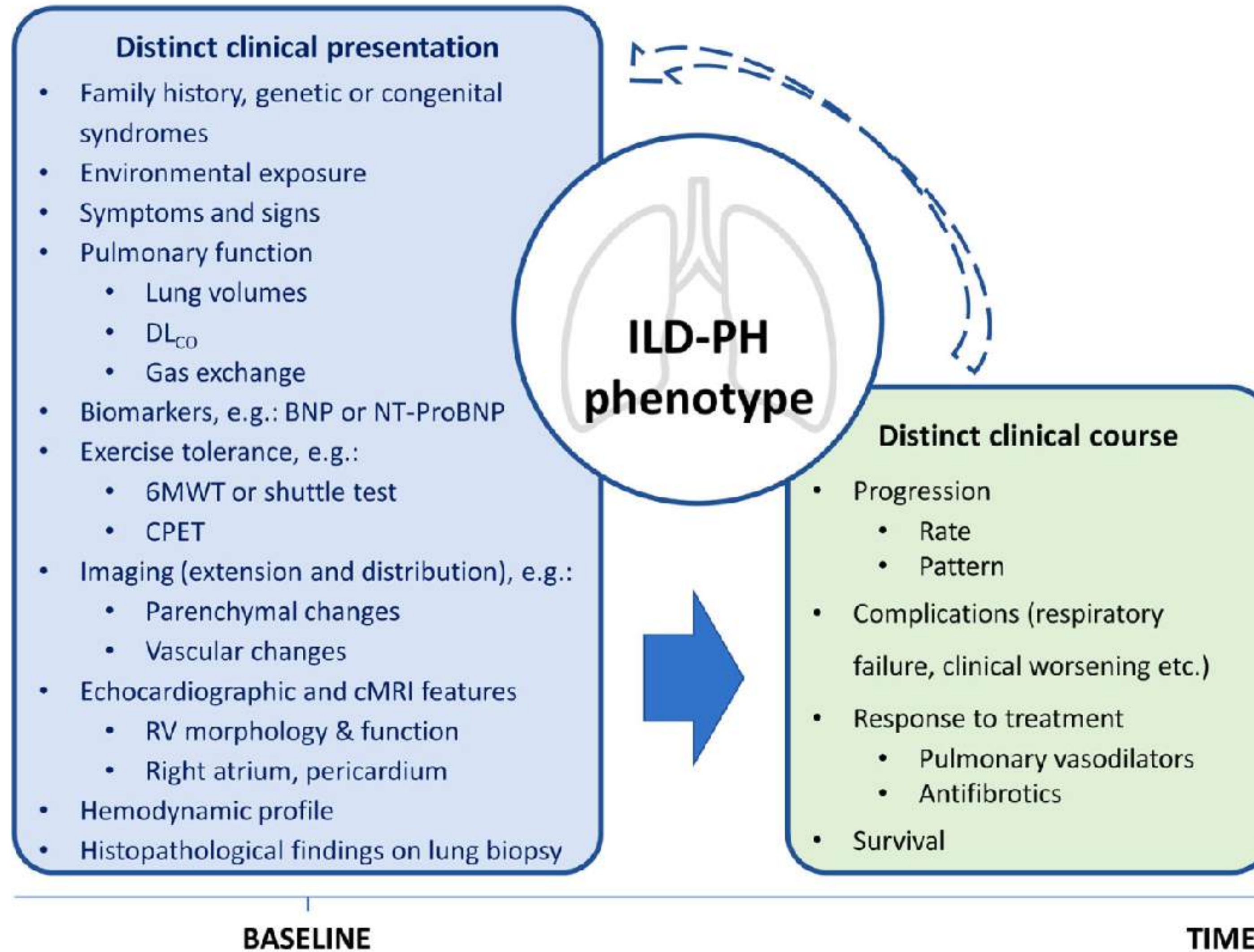
Evaluation



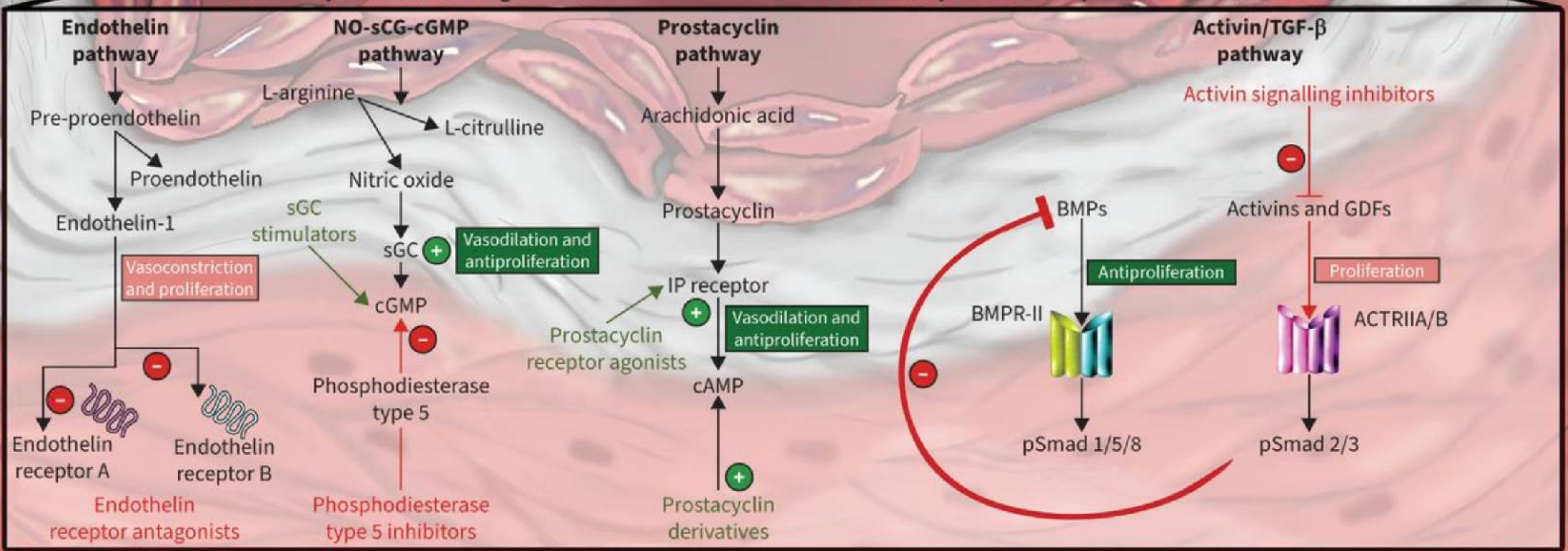
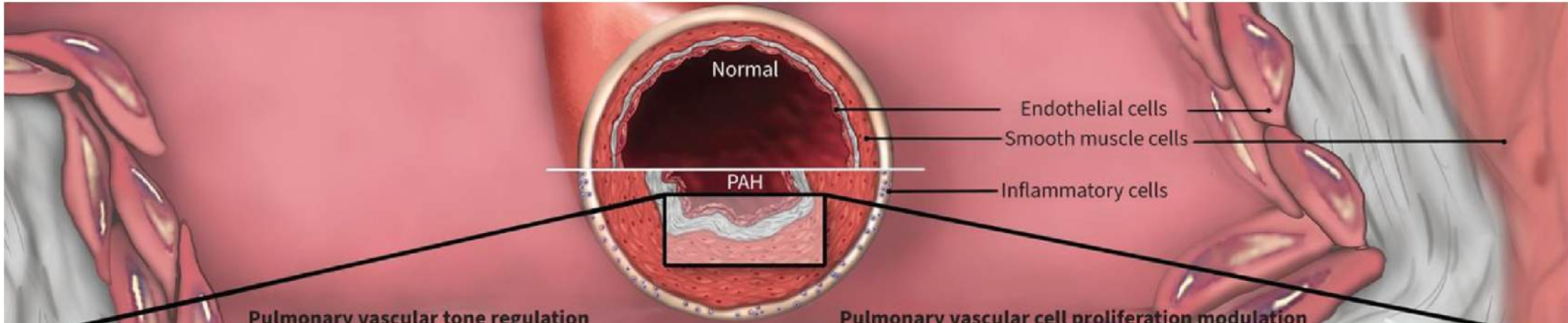
■ Testing that is routinely obtained in patients with ILD
■ Not routinely obtained, but considered if there is suspicion for underlying heart failure or PH in patients with ILD

Evaluation





Treatment



**A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,
PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO
EVALUATE THE SAFETY AND
EFFICACY OF ILOPROST
INHALATION IN ADULTS WITH
ABNORMAL PULMONARY ARTERIAL
PRESSURE AND EXERCISE
LIMITATION ASSOCIATED WITH
IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**

Michael J. Krowka, MD*, Shahzad Ahmad, MD, Joao A. de Andrade, MD, Adani Frost, MD, Marilyn K. Glassberg, MD, Lisa H. Lancaster, MD, Joseph Lasky, MD,
Michael A. Mathier, MD, FACC, James Stocks, MD

Mayo Clinic, Rochester, MN

Chest. 2009;132(4_MeetingAbstracts):633a. doi:10.1378/chest.132.4_MeetingAbstracts.633a

Primary endpoint Assess the safety of the drug.

Secondary efficacy endpoints Changes from baseline for: 6MWD, dyspnea/fatigue (Borg), exercise-induced oxygen saturation, and clinical status.

Discontinuation rate 30%

No change in secondary endpoints

No deaths during the study

Incidence of AEs was similar in both groups

A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network*

N Engl J Med 2010;363:620-8.

Advanced idiopathic pulmonary fibrosis, as defined by a carbon monoxide diffusion capacity of less than 35%

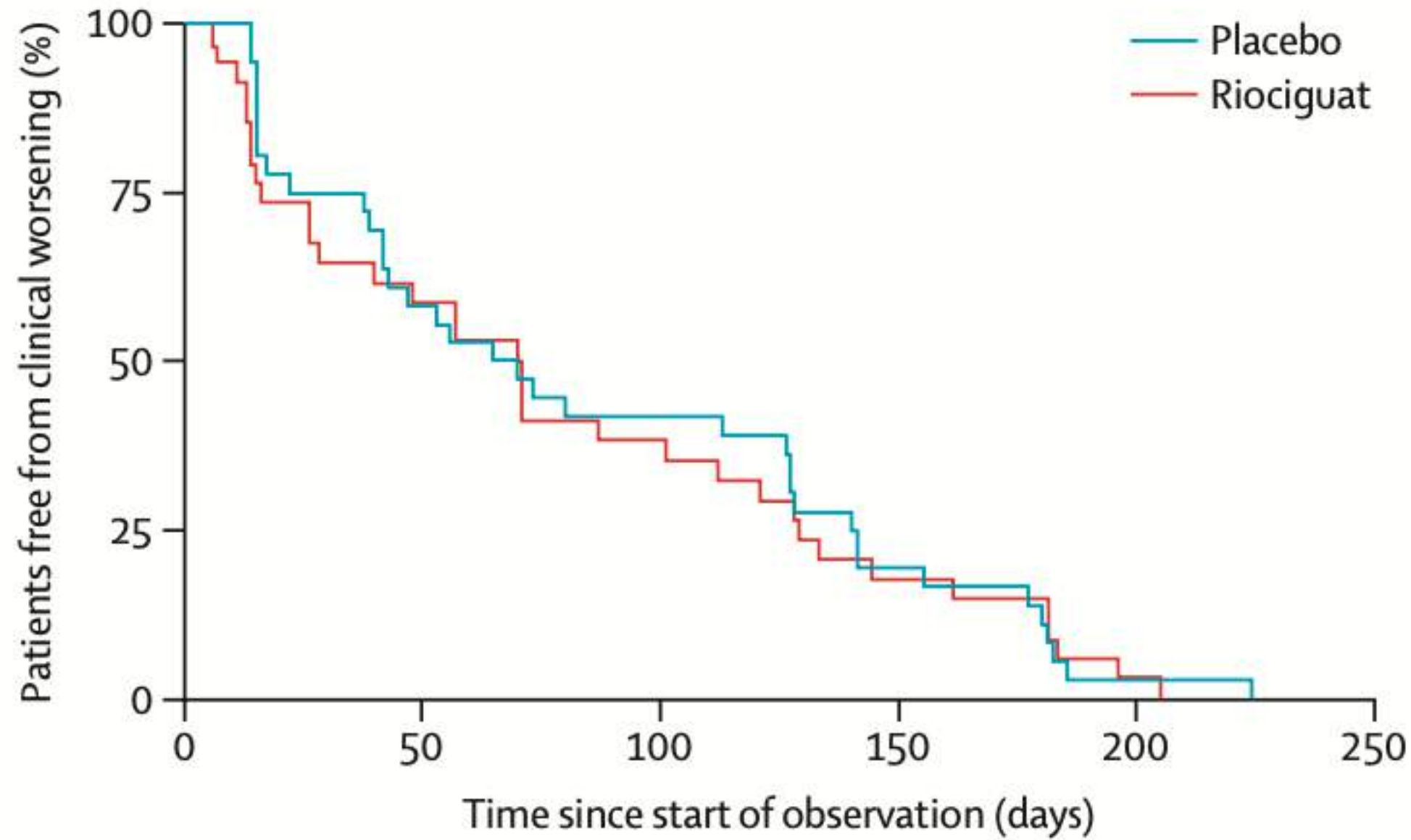
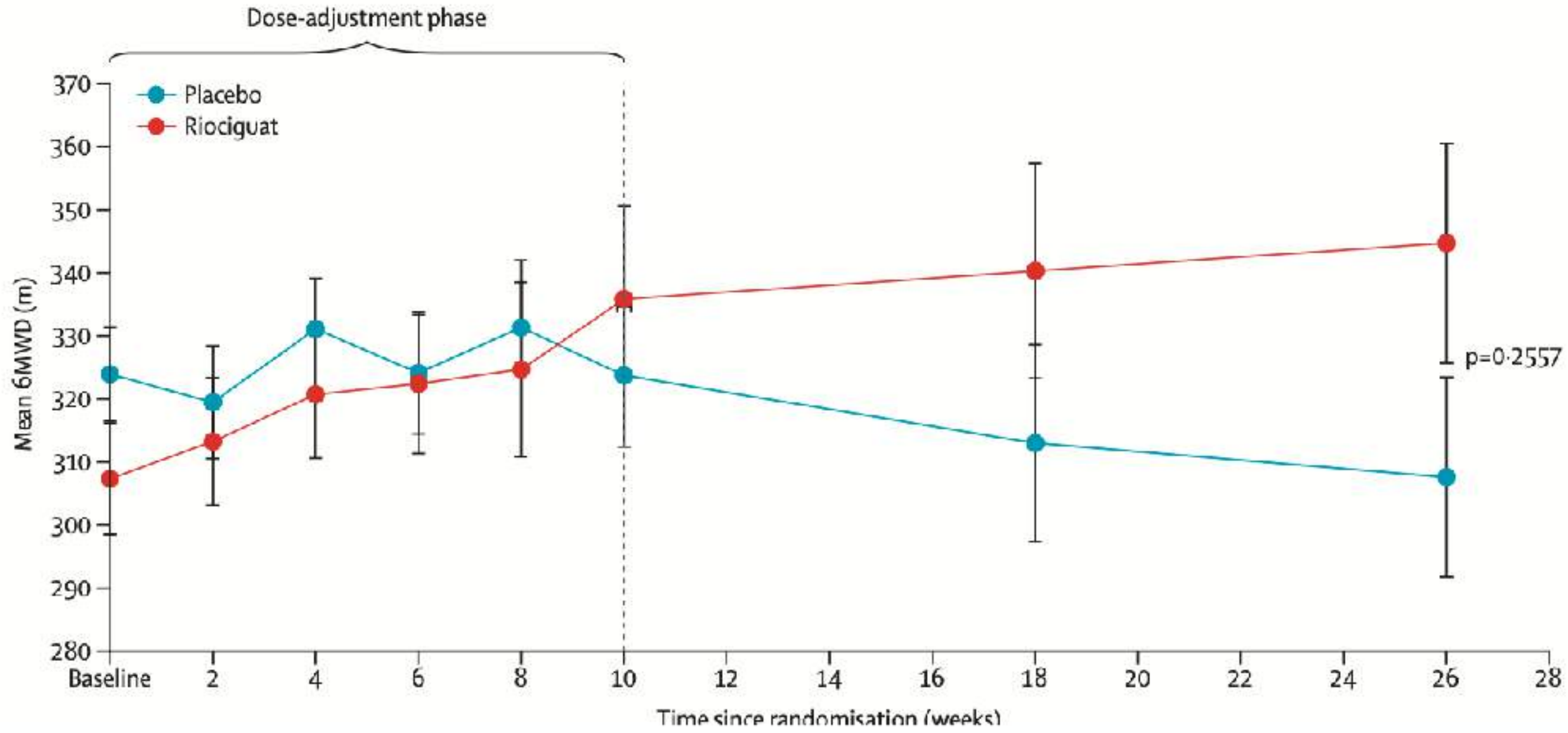
Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study

Steven D Nathan, Jürgen Behr, Harold R Collard, Vincent Cottin, Marius M Hoepfer, Fernando J Martinez, Tamera J Corte, Anne M Keogh, Hanno Leuchte, Nesrin Mogulkoc, Silvia Ulrich, Wim A Wuyts, Zhen Yao*, Francis Boateng, Athol U Wells
 Lancet Respir Med 2019; 7: 780-90

	Riociguat up to 2.5 mg (n=73)	Placebo (n=74)
Sex		
Male	50 (68%)	45 (61%)
Female	23 (32%)	29 (39%)
Mean age, years (SD)	68 (8)	69 (8)
Mean body mass index, kg/m ² (SD)	30 (5)	28 (6)
Classification of IIP		
Idiopathic pulmonary fibrosis	54 (74%)	49 (66%)
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	9 (12%)	14 (19%)
Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease	1 (1%)	0
Cryptogenic organising pneumonia	0	1 (1%)
Acute interstitial pneumonia	0	1 (1%)
Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia	0	2 (3%)
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias	9 (12%)	7 (9%)
WHO functional class		
II	16 (22%)	22 (30%)
III	50 (68%)	45 (61%)
IV	7 (10%)	7 (9%)
Mean 6-min walking distance, m (SD)	307 (80)	324 (66)
Haemodynamic parameters, mean (SD)		
Right atrial pressure, mm Hg	6.7 (4.0)	6.7 (4.5)
Mean pulmonary arterial pressure, mm Hg	33 (8)	33 (9)
Pulmonary vascular resistance, dyn·s·cm ⁻⁵	391 (204)	418 (257)
Cardiac index, L/min/m ²	2.6 (0.7)	2.6 (0.7)
Pulmonary artery wedge pressure, mm Hg	11 (3)	11 (3)
Systolic blood pressure, mm Hg	127 (17)	125 (18)
Diastolic blood pressure, mm Hg	77 (10)	76 (11)
Pulmonary function tests, mean (SD)		
FVC, % predicted	76.3% (19.1)	74.3% (15.7)
FEV ₁ , % predicted	75.5% (19.1)	75.1% (16.4)
FEV ₁ /FVC	0.81 (0.08)	0.82 (0.09)
Total lung capacity, % predicted	66.1% (14.6)	66.3% (12.0)
Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, % predicted	32% (12)	30% (11)

Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study

Steven D Nathan, Jürgen Behr, Harold R Collard, Vincent Cottin, Marius M Hoeper, Fernando J Martinez, Tamera J Corte, Anne M Keogh, Hanno Leuchte, Nesrin Mogulkoc, Silvia Ulrich, Wim A Wuyts, Zhen Yao*, Francis Boateng, Athol U Wells *Lancet Respir Med* 2019; 7: 780-90

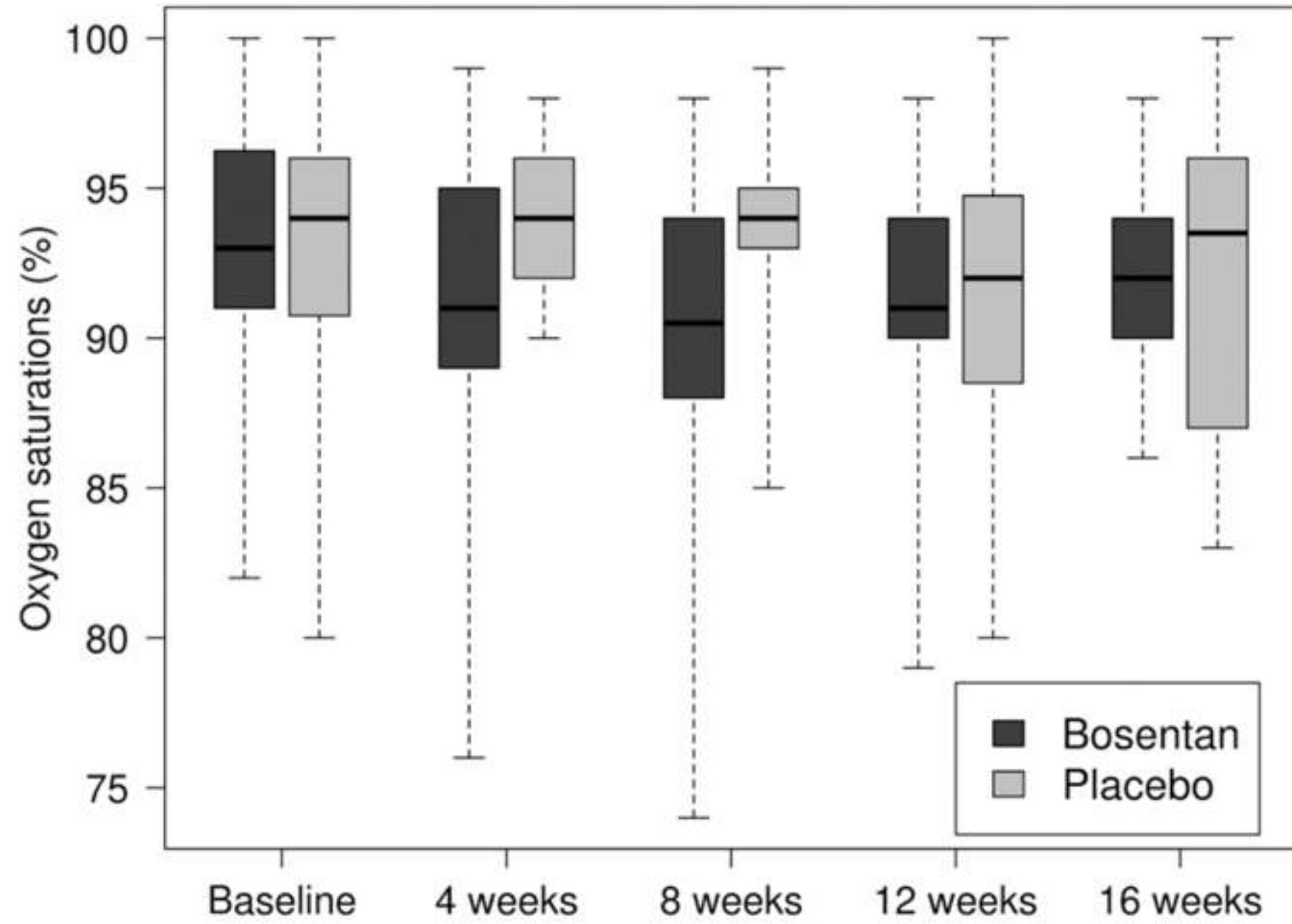
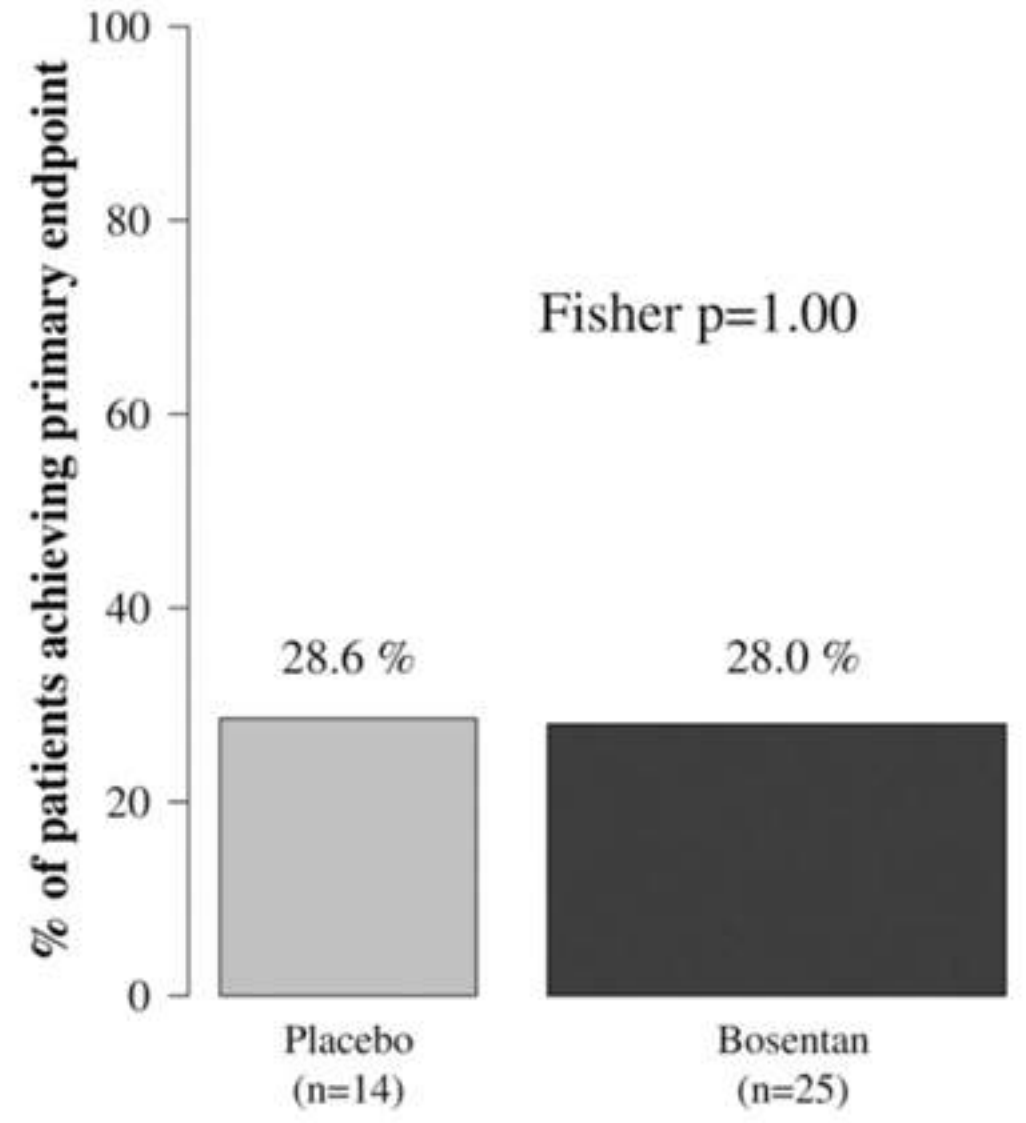


Bosentan in Pulmonary Hypertension Associated with Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia

Tamera J. Corte^{1,2*}, Gregory J. Keir^{1,3*}, Konstantinos Dimopoulos⁴, Luke Howard⁵, Paul A. Corris⁶, Lisa Parfitt⁴, Claire Foley⁷, Monica Yanez-Lopez⁷, Daphne Babalis⁷, Philip Marino⁴, Toby M. Maher¹, Elizabeth A. Renzoni¹, Lisa Spencer⁸, Charlie A. Elliot⁹, Surinder S. Biring¹⁰, Katherine O'Reilly¹¹, Michael A. Gatzoulis⁴, Athol U. Wells¹, and Stephen J. Wort^{4,12}; for the BPHIT Study Group

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 190 Number 2 | July 15 2014

	Bosentan (n = 40)	Placebo (n = 20)	P Value
Age	66.4 (9.2)	66.9 (9.3)	0.77
Male	27 (67.5%)	15 (75%)	NA
WHO FC II/III/IV	2/17/21	2/9/9	NA
6MWD, m	149.3 (99.6)	170.7 (97.0)	0.39
mPAP, mm Hg	37.2 (9.9)	33.5 (6.1)	0.30
mRAP, mm Hg	7.4 (5.4)	6.1 (5.4)	0.26
PVR, Wood units	7.4 (4.0)	6.0 (2.4)	0.33
PVR index, Wood Units/m ²	13.9 (7.5)	11.4 (4.5)	0.31
Cardiac index, L/min/m ²	2.2 (0.5)	2.2 (0.5)	0.68
DL _{CO} , % predicted	21.3 (9.6)	21.2 (7.5)	0.88
Kco, % predicted	45.1 (21.8)	48.8 (20.5)	0.43
FEV ₁ , % predicted	58.8 (20.8)	49.8 (19.8)	0.10
FVC%, % predicted	55.7 (19.8)	51.1 (24.0)	0.28
CPI	67.5 (8.6)	68.2 (7.9)	0.79



Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Inhaled Treprostinil (N=163)	Placebo (N=163)	All Patients (N=326)
Female sex — no. (%)	85 (52.1)	68 (41.7)	153 (46.9)
Mean age at randomization (range) — yr	65.6 (26–90)	67.4 (36–85)	66.5 (26–90)
Age distribution — no. (%)			
<65 yr	54 (39.3)	48 (29.4)	112 (34.4)
65 to <80 yr	83 (50.9)	100 (61.3)	183 (56.1)
≥80 yr	16 (9.8)	15 (9.2)	31 (9.5)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	112 (58.7)	126 (77.3)	238 (73.0)
Black or African American	41 (25.2)	30 (18.4)	71 (21.8)
American Indian or Alaska Native	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
Asian	7 (4.3)	5 (3.1)	12 (3.7)
Multiple	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Unknown	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)†			
Yes	11 (5.7)	16 (9.8)	27 (8.3)
No	152 (93.3)	146 (89.6)	298 (91.4)
Data missing	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Mean time since diagnosis — yr	0.54±1.16	0.54±1.31	0.54±1.23
Cause of lung disease — no. (%)			
Idiopathic interstitial pneumonia	55 (39.9)	81 (49.7)	146 (44.8)
Chronic hypersensitivity pneumonitis	10 (5.1)	9 (5.5)	19 (5.8)
Occupational lung disease	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.8)
Combined pulmonary fibrosis and emphysema	42 (25.8)	40 (24.5)	82 (25.2)
Connective tissue disease	40 (24.5)	32 (19.6)	72 (22.1)
Other	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Idiopathic interstitial pneumonia subcategory — no. (%)			
Idiopathic pulmonary fibrosis	37 (22.7)	55 (33.7)	92 (28.2)
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	21 (12.9)	16 (9.8)	37 (11.3)
Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease	2 (1.2)	0	2 (0.6)
Desquamative interstitial pneumonia	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Acute interstitial pneumonia	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Unclassified idiopathic interstitial pneumonia	5 (3.1)	8 (4.9)	13 (4.0)
Use of supplemental oxygen — no. (%)	119 (73.0)	114 (69.9)	233 (71.5)
Background therapy — no. (%)			
None	133 (81.6)	119 (73.0)	252 (77.3)
Pirfenidone only	19 (11.7)	25 (15.3)	44 (13.5)
Nintedanib only	11 (5.7)	19 (11.7)	30 (9.2)

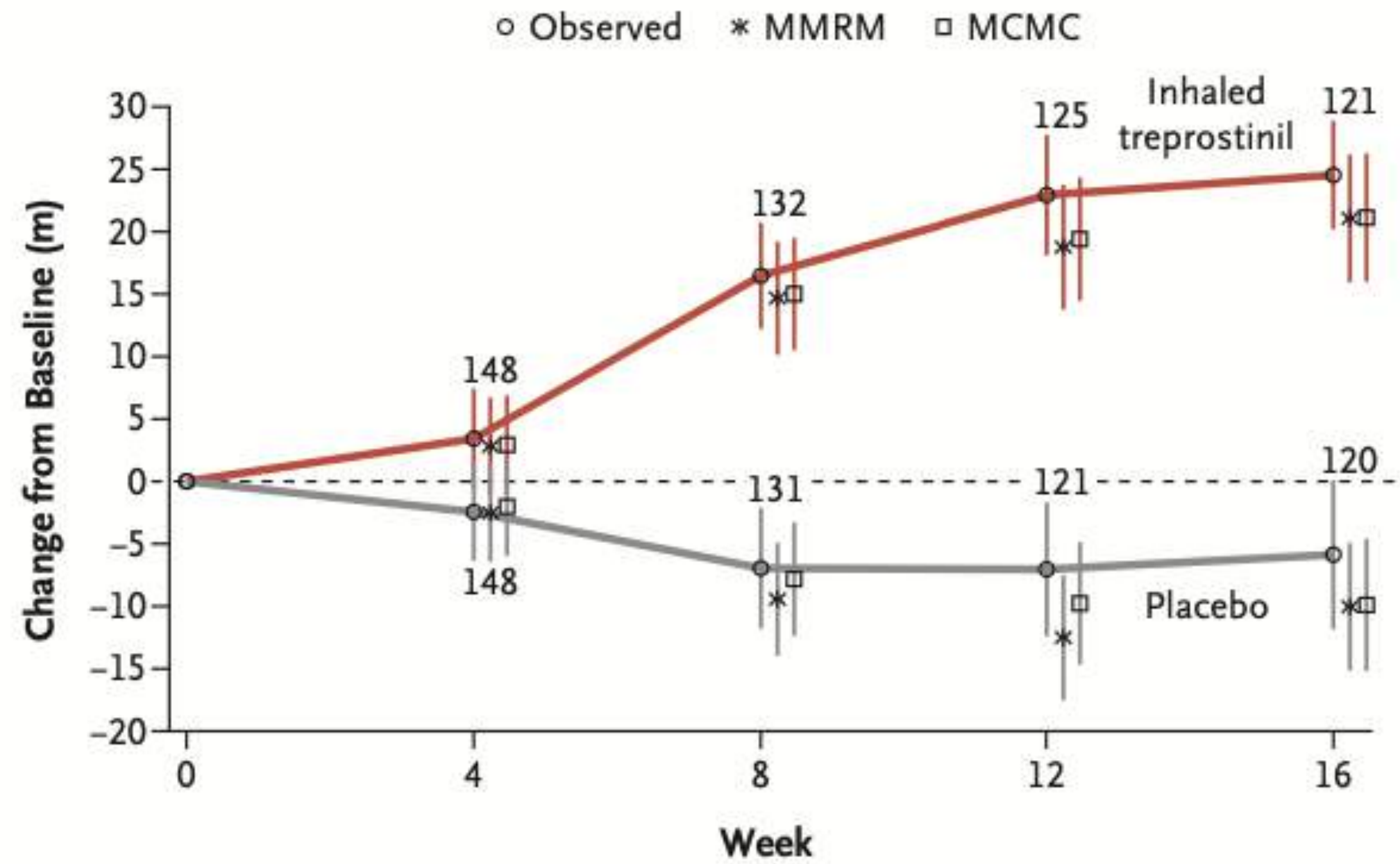


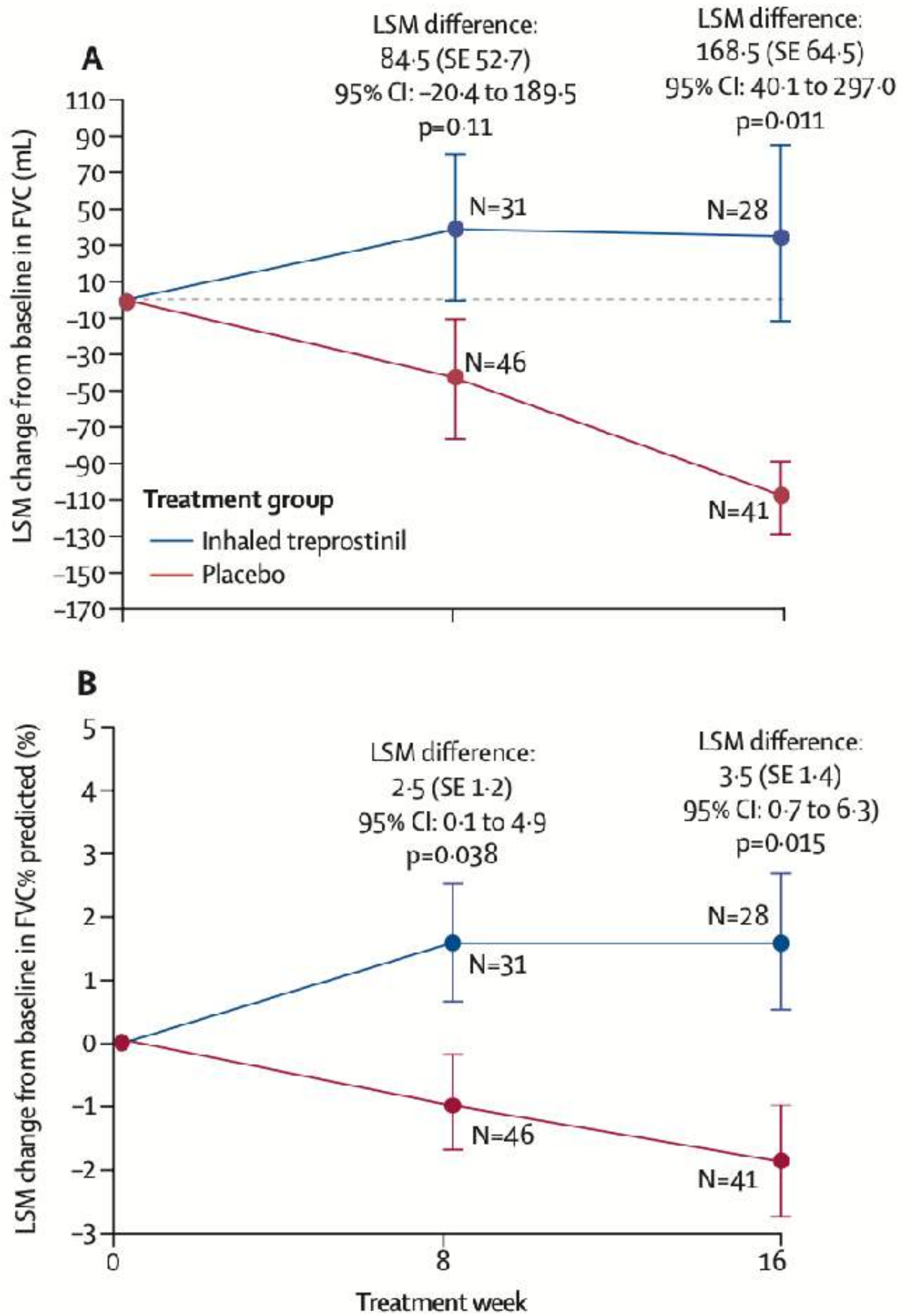
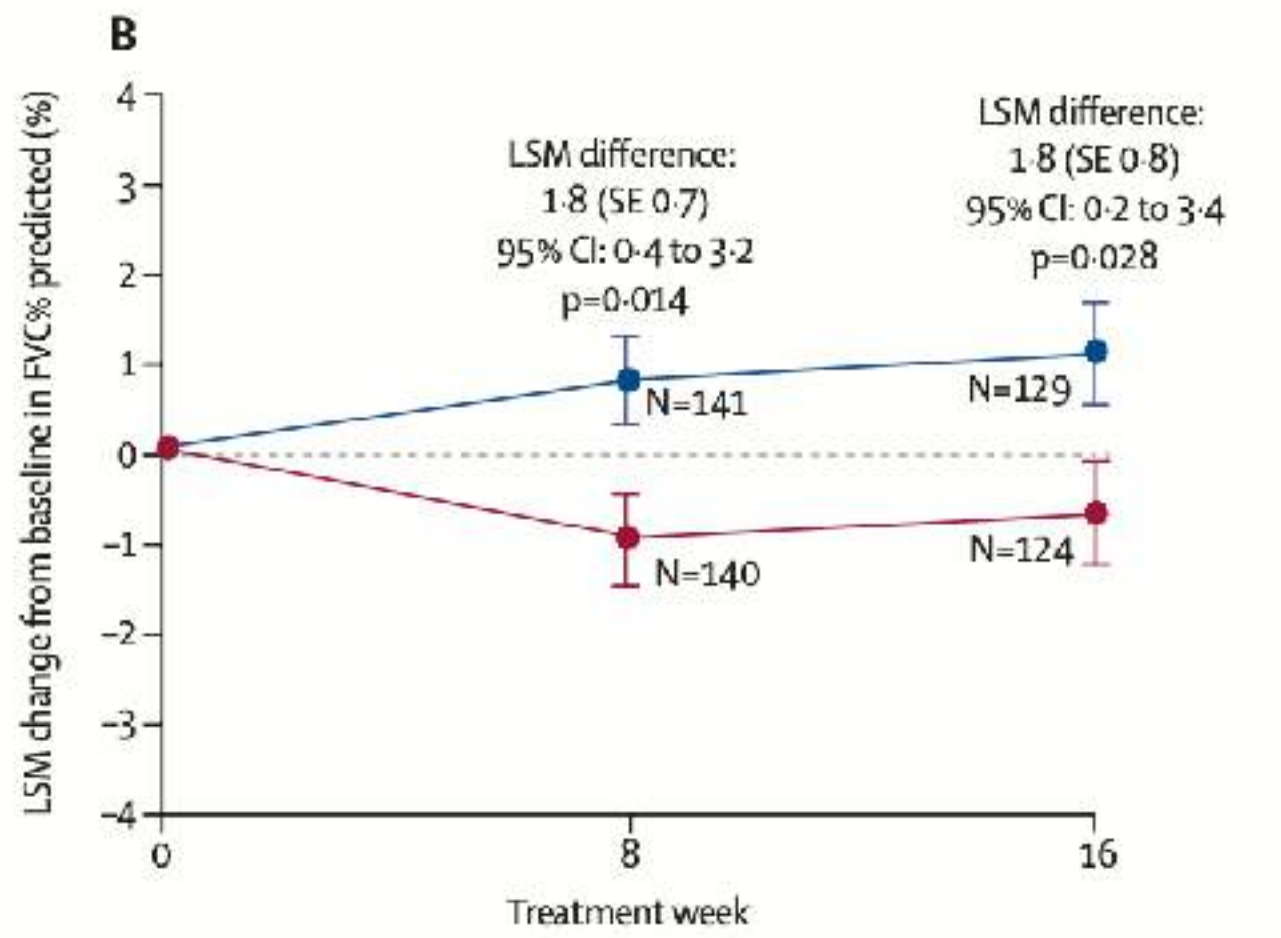
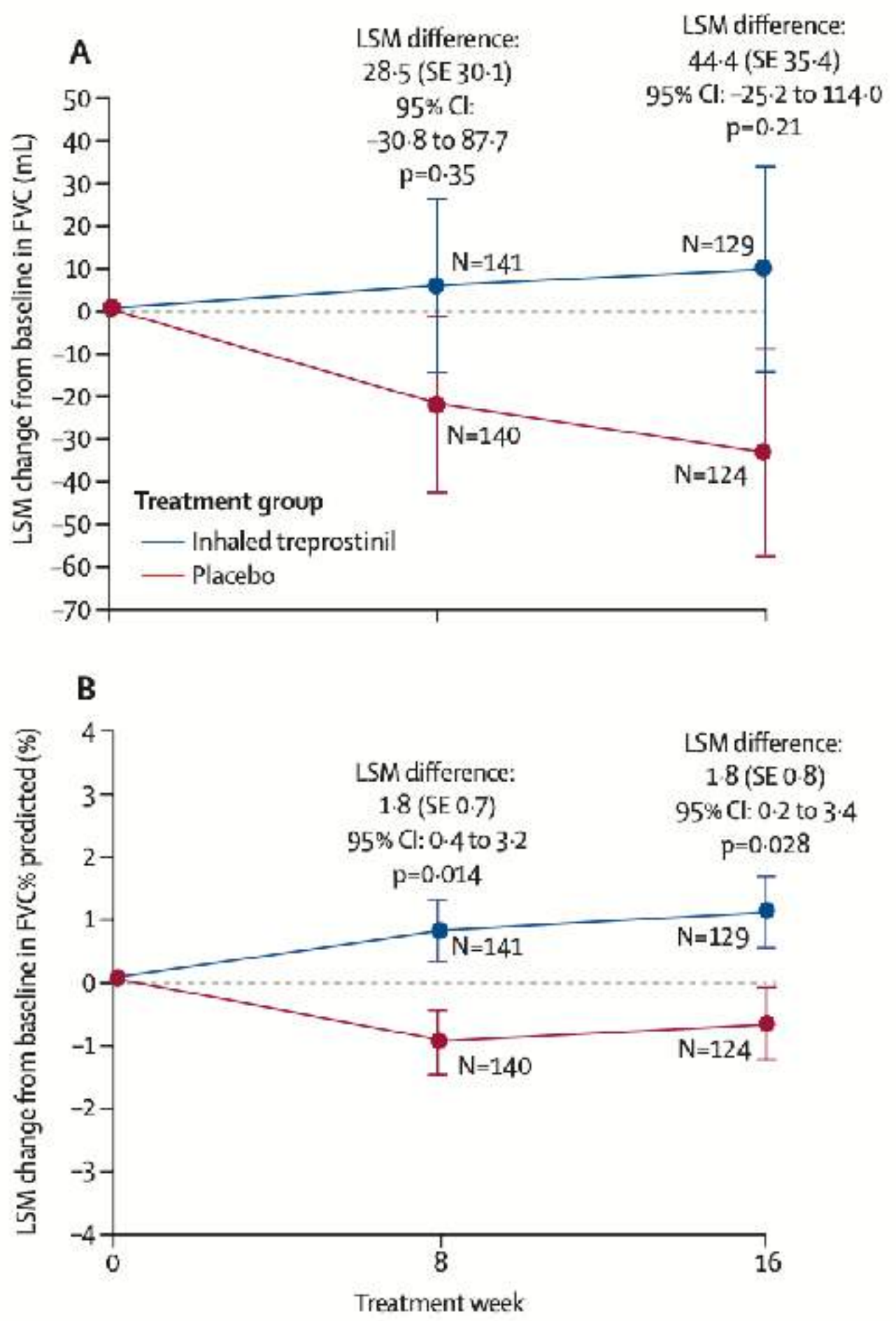
Table 2. Summary of Primary and Secondary End Points.*

End Point	Inhaled Treprostinil (N=163)	Placebo (N=163)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Primary end point				
Change in peak 6-minute walk distance from baseline to wk 16 — m†	21.08±5.12	-10.04±5.12	31.12±7.25 (16.85 to 45.39)‡	<0.001
Secondary end points‡				
Change in plasma concentration of NT-proBNP from baseline to wk 16¶				
Mean (±SD) change — pg/ml	-396.35±1904.90	1453.95±7296.20		
Median — pg/ml	-22.65	20.65		
Range — pg/ml	-11,433.0 to 5373.1	-5483.3 to 87,148.3		
Ratio to baseline	0.85±0.06	1.46±0.11	0.58±0.06 (0.47 to 0.72)‡	<0.001
Occurrence of clinical worsening — no. (%)				
Any event	37 (22.7)	54 (33.1)		
Hospitalization for cardiopulmonary indication	18 (11.0)	24 (14.7)		
Decrease in 6-minute walk distance of >15% from baseline	13 (8.0)	26 (16.0)		
Death from any cause	4 (2.5)	4 (2.5)		
Lung transplantation	2 (1.2)	0		
Least-squares mean change in peak 6-minute walk distance from baseline to wk 12 — m†	18.77±4.99	-12.52±5.01	31.29±7.07 (17.37 to 45.21)‡	<0.001
Least-squares mean change in trough 6-minute walk distance from baseline to wk 15 — m	9.3±5.5	-12.7±5.5	21.99±7.7 (6.85 to 37.14)‡	0.005††

Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study

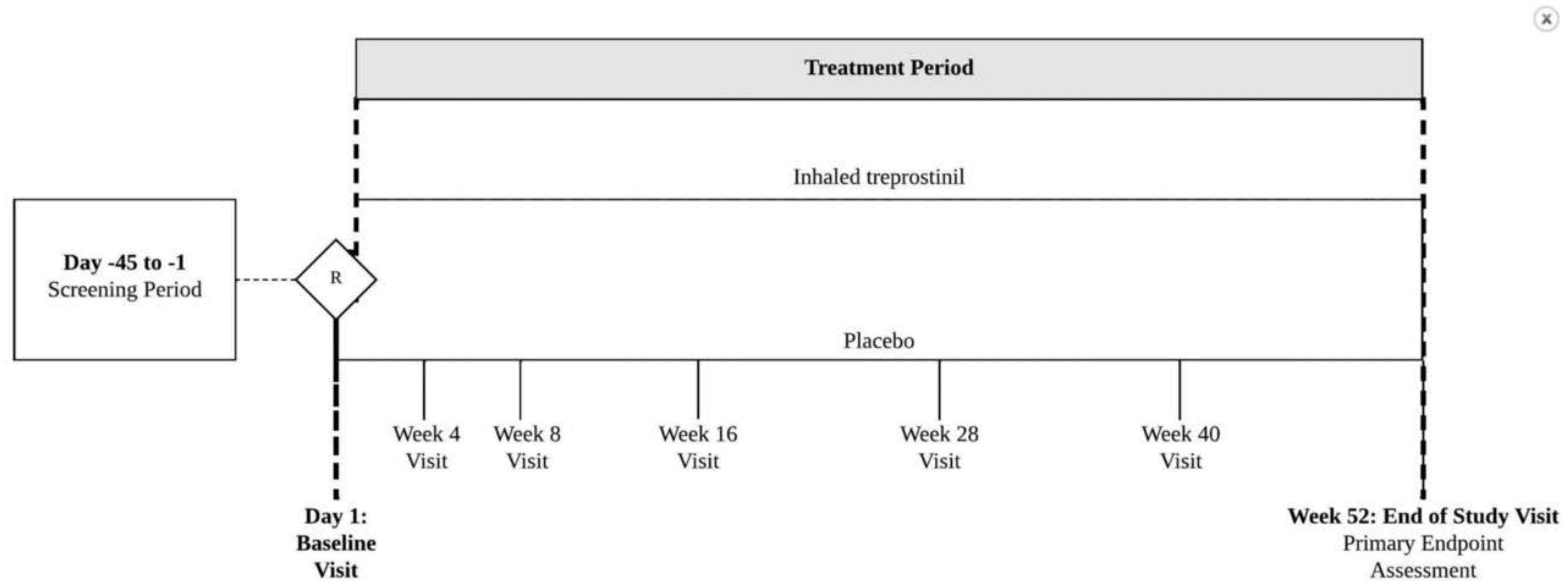
Steven D Nathan, Aaron Waxman, Sudarshan Rajagopal, Amy Case, Shilpa Johri, Hilary DuBrock, David J De La Zerda, Sandeep Sahay, Christopher King, Lana Melendres-Groves, Peter Smith, Eric Shen, Lisa D Edwards, Andrew Nelsen, Victor F Tapson

www.thelancet.com/respiratory Published online June 29, 2021



TETON Study

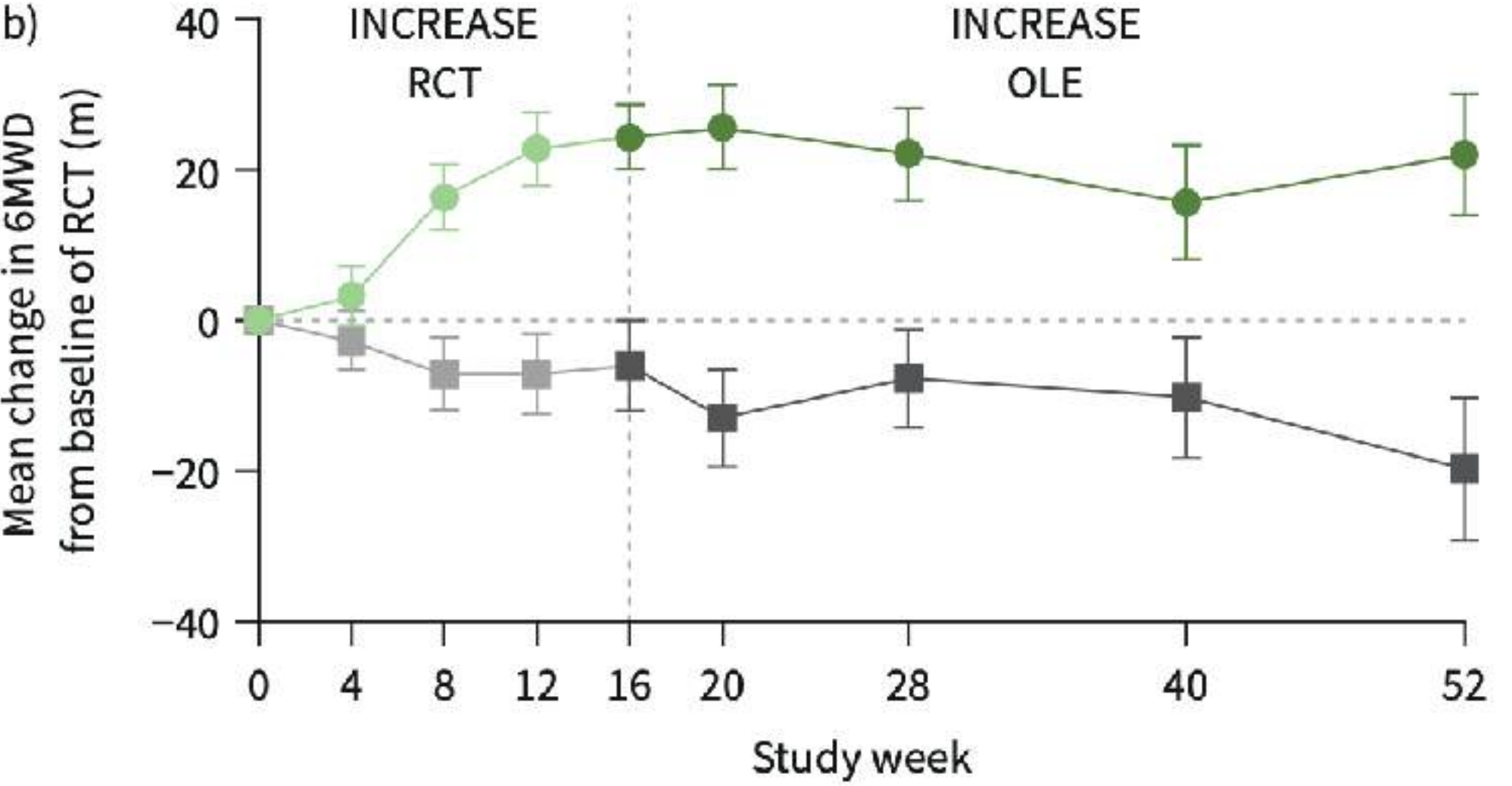
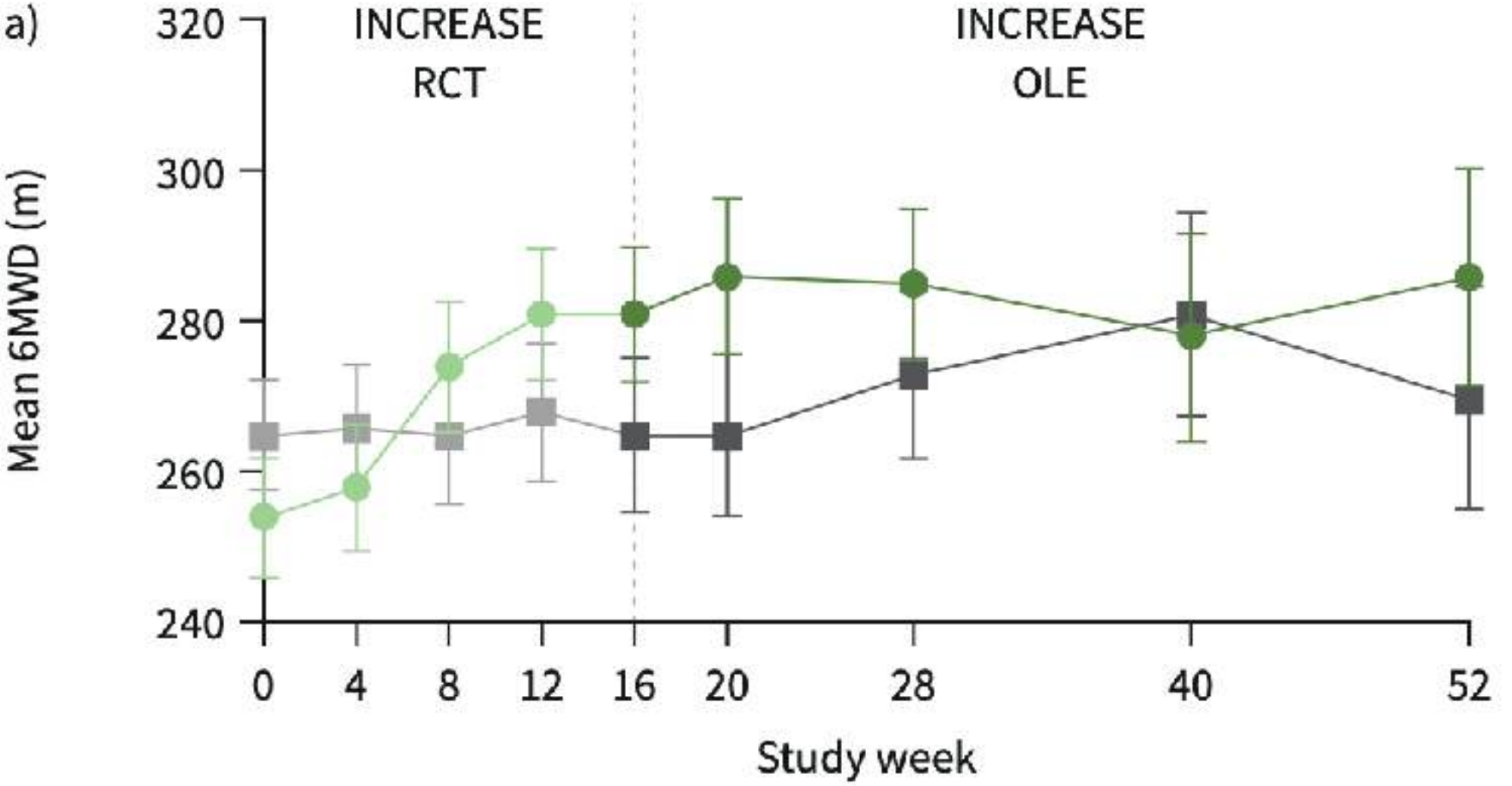
Design



Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study

Aaron Waxman¹, Ricardo Restrepo-Jaramillo², Thenappan Thenappan³, Peter Engel⁴, Abubakr Bajwa⁵, Ashwin Ravichandran⁶, Jeremy Feldman⁷, Amy Hajari Case⁸, Rahul G. Argula⁹, Victor Tapson¹⁰, Peter Smith¹¹, Chunqin Deng¹¹, Eric Shen¹¹ and Steven D. Nathan¹²

Eur Respir J 2023; 61: 2202414



Inhaled treprostinil in RCT (n):
 163 148 132 125 121 110 100 77 68
 Placebo in RCT (n):
 163 148 131 121 120 102 89 62 55

Inhaled treprostinil in RCT (n):
 163 148 132 125 121 110 100 77 68
 Placebo in RCT (n):
 163 148 131 121 120 102 89 62 55

● Inhaled treprostinil
● Inhaled treprostinil in RCT → inhaled treprostinil in OLE
■ Placebo
■ Placebo in RCT → inhaled treprostinil in OLE

Conclusions

- Pulmonary hypertension (PH) is a common complication in interstitial lung disease (ILD), significantly affecting morbidity and mortality. Early detection is crucial for improving patient outcomes.
- Current treatment options for PH-ILD are limited. However, clinical trials investigating the efficacy of targeted PH therapies.
- There is a need for more extensive clinical trials to identify effective treatment regimens. Research should also focus on understanding the pathophysiological mechanisms linking PH and ILD to develop novel therapeutic targets.





Comorbilidades en EPOC

Impacto y desenlaces

Dr. Horacio Giraldo Estrada, FCCP

Médico Internista Neumólogo

Expresidente ASONEUMOCITO

Miembro de número Academia Nacional de Medicina

Conflictos de interés

- He sido conferencista en los últimos 2 años para GSK y Boehringer Ingelheim.
- No tengo conflictos de interés para esta presentación.



Review

Comorbidities in COPD: Current and Future Treatment Challenges

Domenica Francesca Mariniello ^{1,†}, Vito D'Agnano ^{1,†}, Donatella Cennamo ¹, Stefano Conte ¹, Gianluca Quarcio ¹, Luca Notizia ¹, Raffaella Pagliaro ¹, Angela Schiattarella ¹, Rosario Salvi ², Andrea Bianco ¹ and Fabio Perrotta ^{1,*}

¹ Department of Translational Medical Sciences, University of Campania "L. Vanvitelli", 80131 Naples, Italy; nikamariniello93@gmail.com (D.F.M.); vito.dagnano@studenti.unicampania.it (V.D.); donatella.cennamo@studenti.unicampania.it (D.C.); stefano.conte@unicampania.it (S.C.); gianluca.quarcio@studenti.unicampania.it (G.Q.); luca.notizia@studenti.unicampania.it (L.N.); raffaella.pagliaro@studenti.unicampania.it (R.P.); angela.schiattarella@studenti.unicampania.it (A.S.); andrea.bianco@unicampania.it (A.B.)

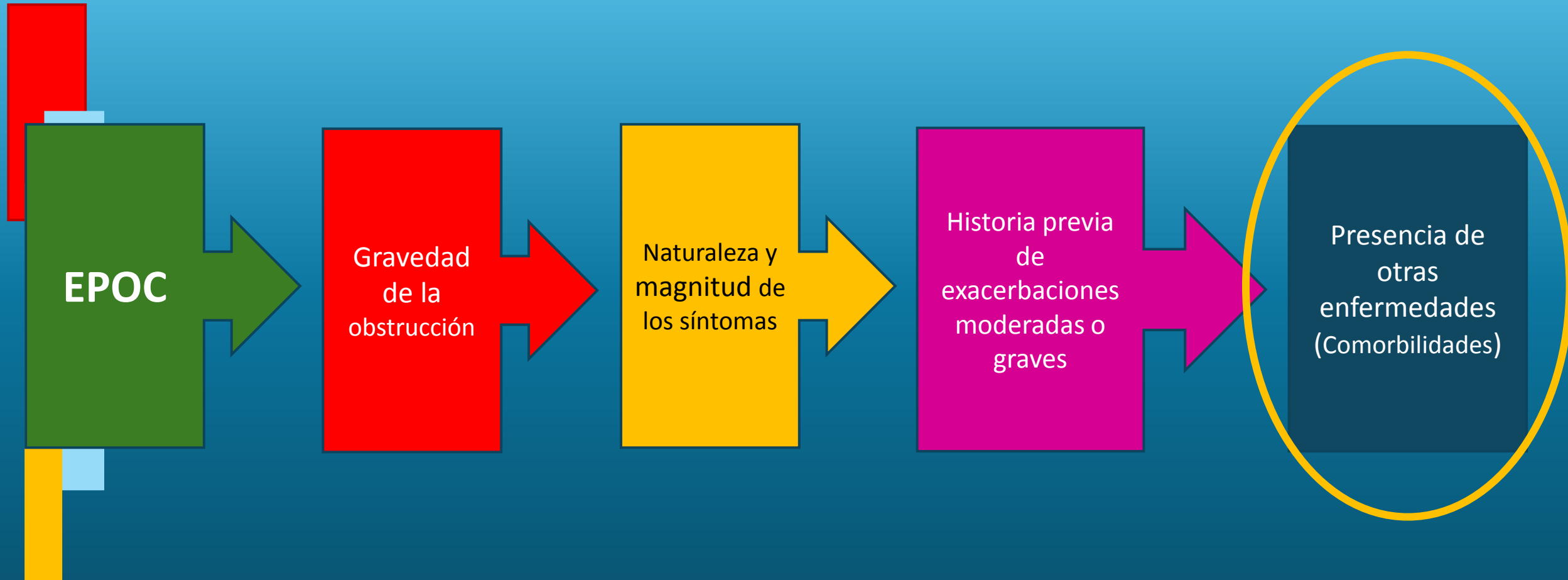
² U.O.C. Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera "S.G. Moscati", 83100 Avellino, Italy; rosdoc@libero.it

* Correspondence: fabio.perrotta@unicampania.it; Tel.: +39-0817062332

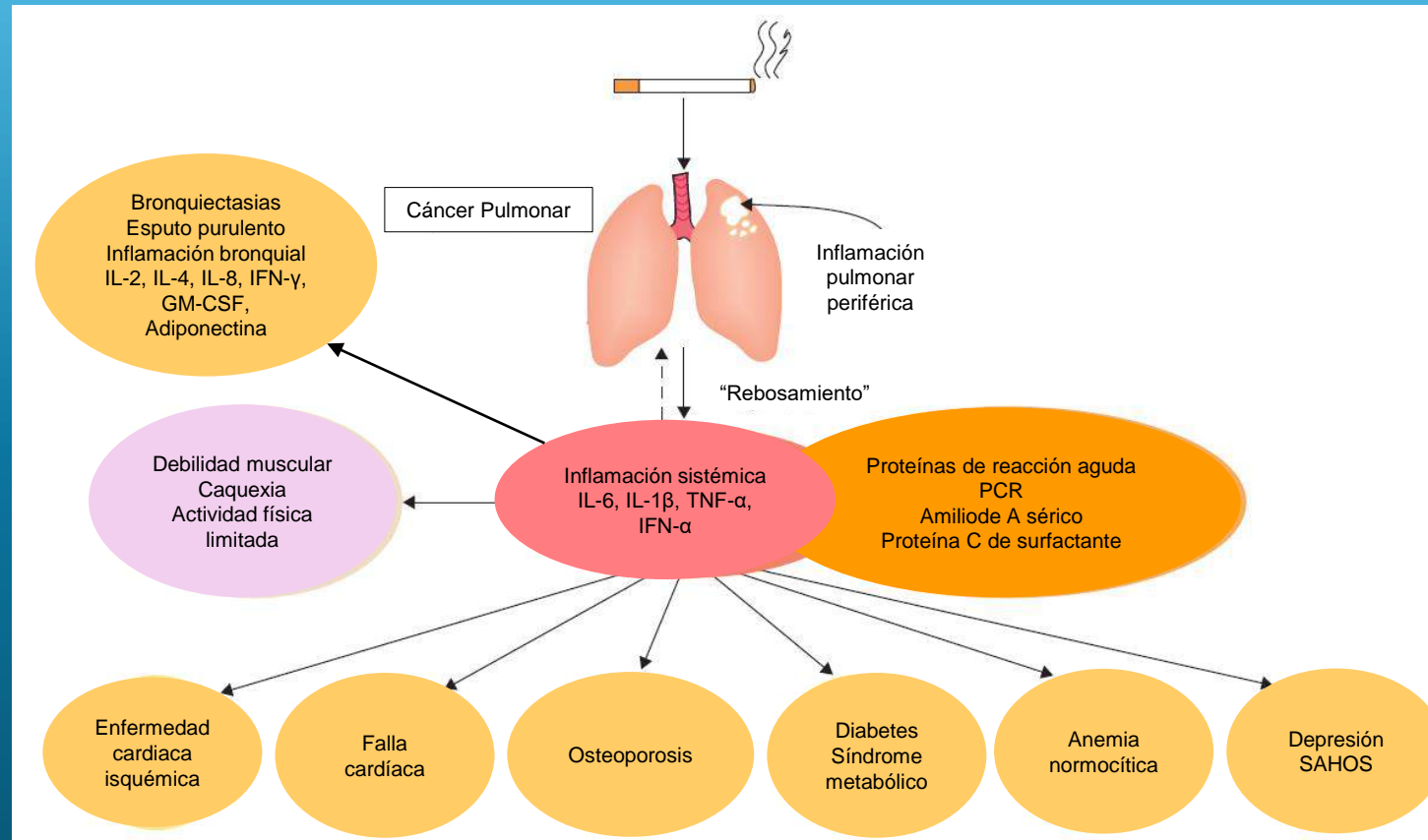
† These authors contributed equally to this work.



Evaluación inicial

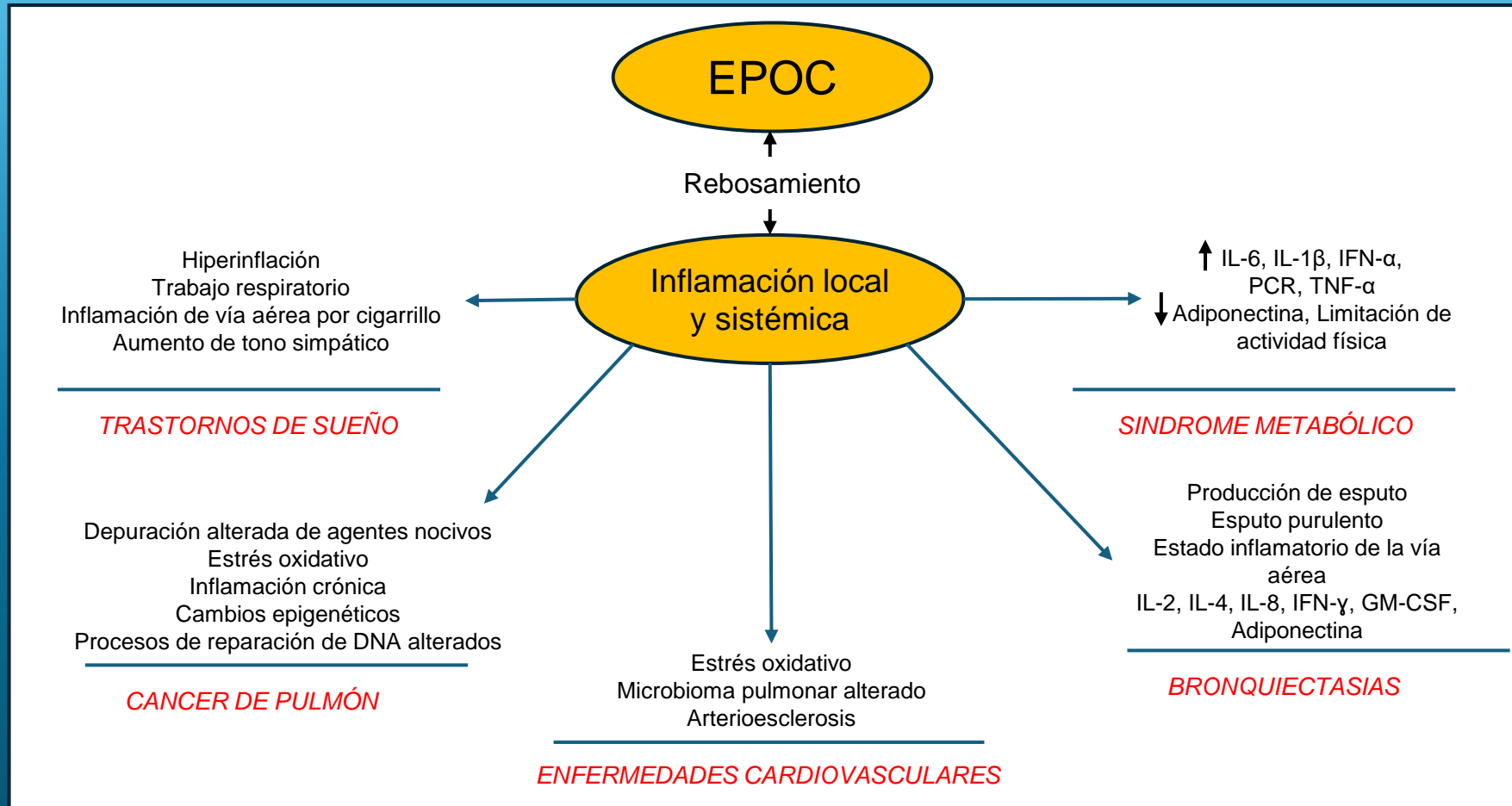


Comorbilidades en EPOC



- EPOC es más que obstrucción bronquial
- Produce inflamación con consecuencias sistémicas
- Tiene profundos efectos en la función cardíaca y el intercambio gaseoso

EPOC y Comorbilidades



Pregunta 1

Las comorbilidades de EPOC más frecuentes son:

- a. Depresión, ansiedad, SAHOS
- b. Hipertensión arterial, hiperlipidemia, Obesidad
- c. Enfermedad coronaria, RGE, Cáncer pulmonar
- d. Diabetes, falla cardíaca, fibrosis pulmonar

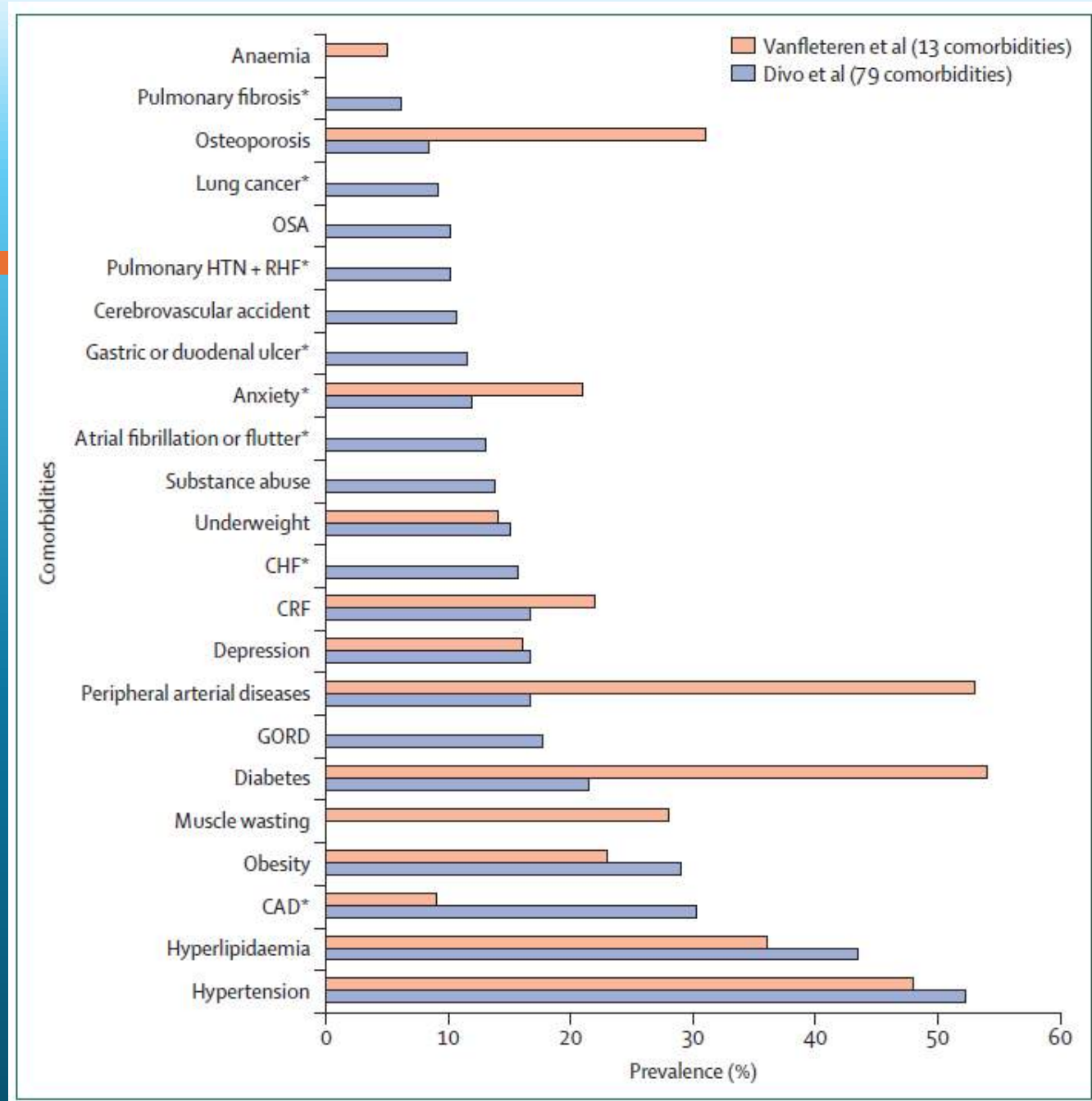
Prevalencia de comorbilidades en EPOC

Las comorbilidades son muy frecuentes y aparecen temprano en la vida de los pacientes con EPOC

Tienden a ser no diagnosticadas ni tratadas, comparado con los pacientes sin EPOC

Las más frecuentes:

- Hipertensión arterial
- Hiperlipidemia
- Enfermedad coronaria
- Obesidad
- Diabetes
- Falla cardíaca
- Depresión, ansiedad



Pregunta 1

Las comorbilidades de EPOC más frecuentes son:

- a. Depresión, ansiedad, SAHOS
- b. Hipertensión arterial, hiperlipidemia, Obesidad
- c. Enfermedad coronaria, RGE, Cáncer pulmonar
- d. Diabetes, falla cardíaca, fibrosis pulmonar

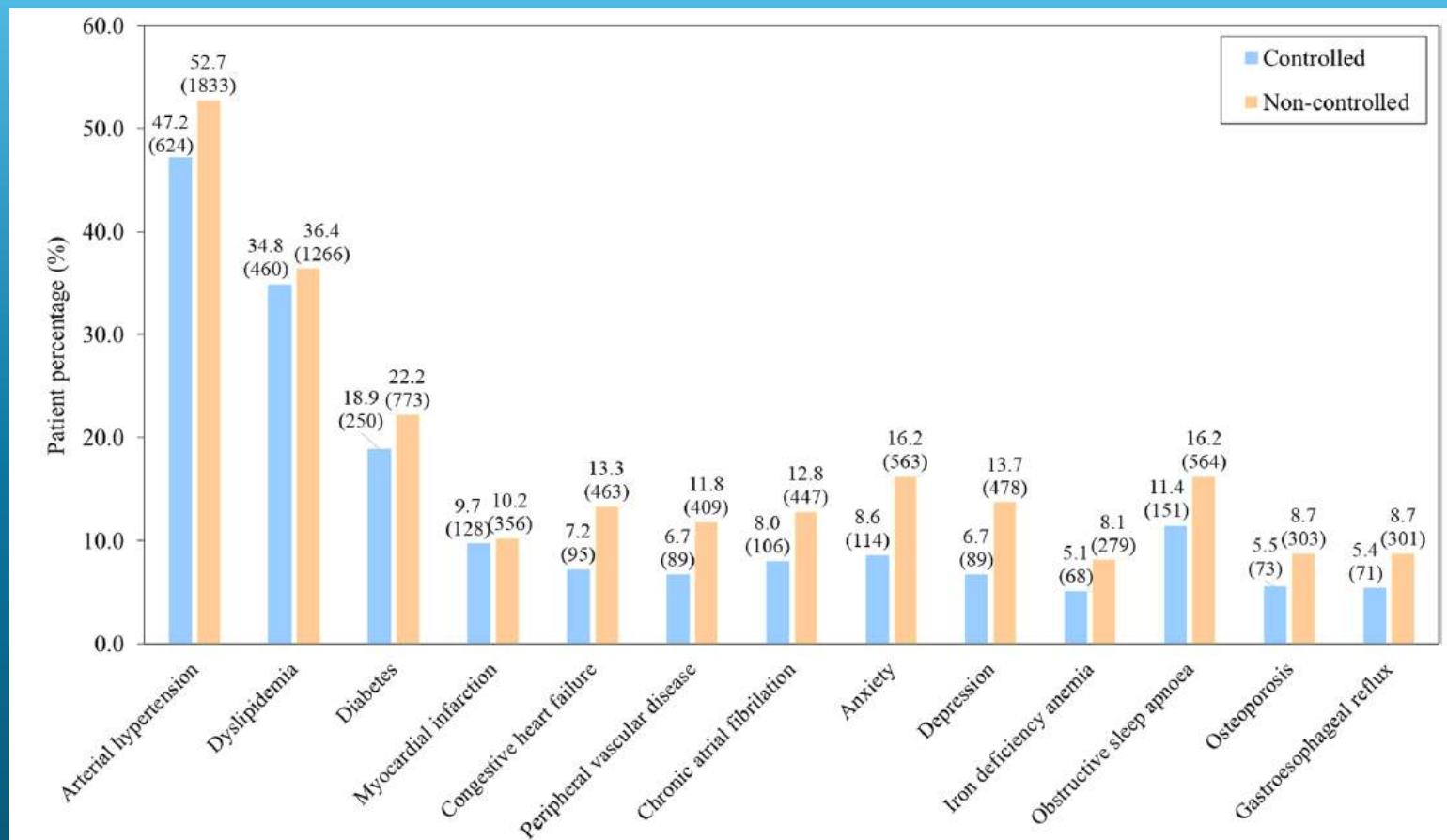
Prevalencia de EPOC en otras enfermedades crónicas y de enfermedades crónicas en EPOC

	EPOC en otras enfermedades crónicas	Enfermedades crónicas en pacientes con EPOC	Enfermedades crónicas en pacientes sin EPOC
Falla cardíaca crónica	11-52%	19%	2%
Isquemia cardíaca	30%	20%	6%
Infarto de miocardio previo	7-30%	9%	2%
Fibrilación auricular	13%	7%	2%
ACV	7%	5%	2%
Diabetes	20%	20%	9%
Osteoporosis	12%	38%	?
Ansiedad y depresión	9% (>60 años)	10-60%	?

Comorbilidades que afectan el control clínico de la EPOC

- Estudio observacional, multicéntrico, transversal, en España
- n= 4.801 pacientes con EPOC severo ($VEF_1 < 50$ predicho)
- 1.322 (27.5%) pacientes considerados en control, y 3.479 (72.5%) no en control

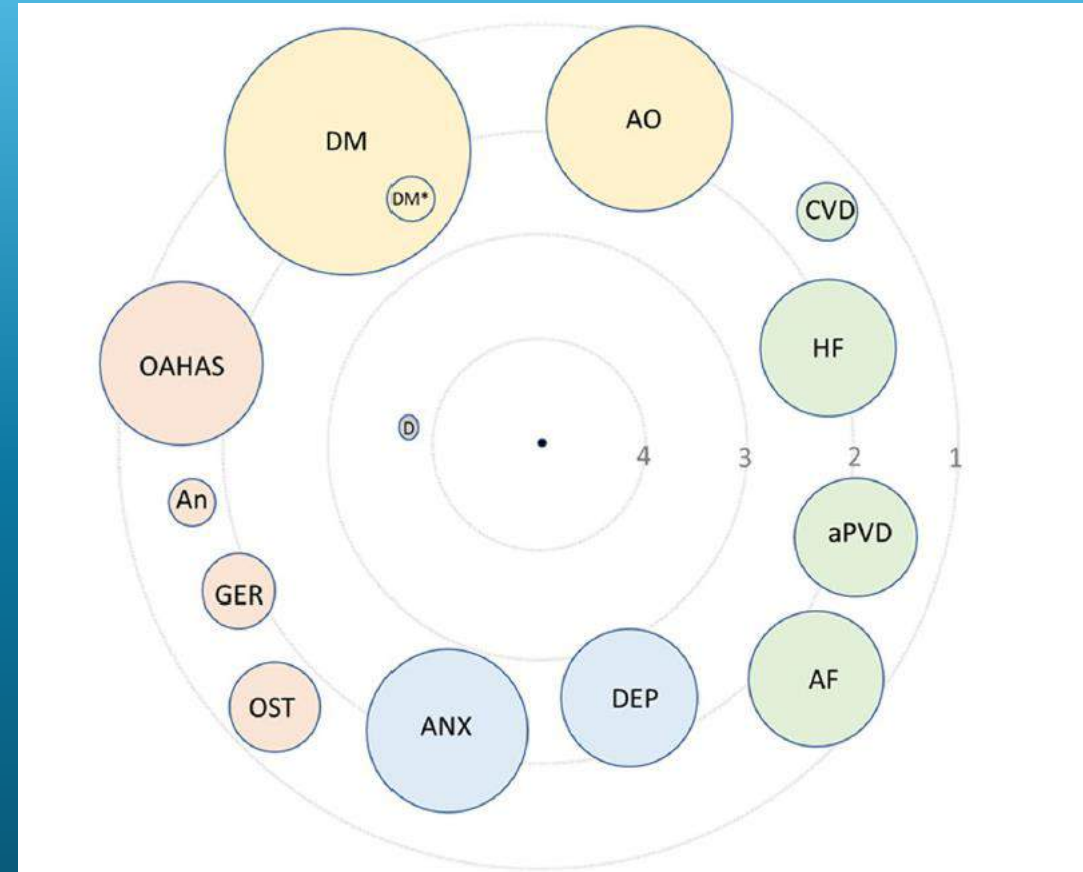
Control: CAT <17 y no exacerbaciones en los 3 meses previos



Comorbidoma de la EPOC

- Centro: EPOC
- Tamaño de los círculos: Prevalencia
- Distancia del centro: Oportunidad Relativa (Odds Ratio, OR) de las enfermedades para impactar el control de la EPOC (más cerca: mayor impacto negativo)

AO: abdominal obesity. CVD: cerebrovascular diseases. HF: heart failure. aPVD: arterial periferic vascular disease. AF: atrial fibrillation. DEP: depression. ANX: anxiety. OST: osteoporosis. GER: gastroesophageal reflux. An: anaemia. OAHAS: obstructive apnoea-hypopnoea syndrome. DM: diabetes mellitus: DM*: diabetes mellitus with organ damage. D: dementia

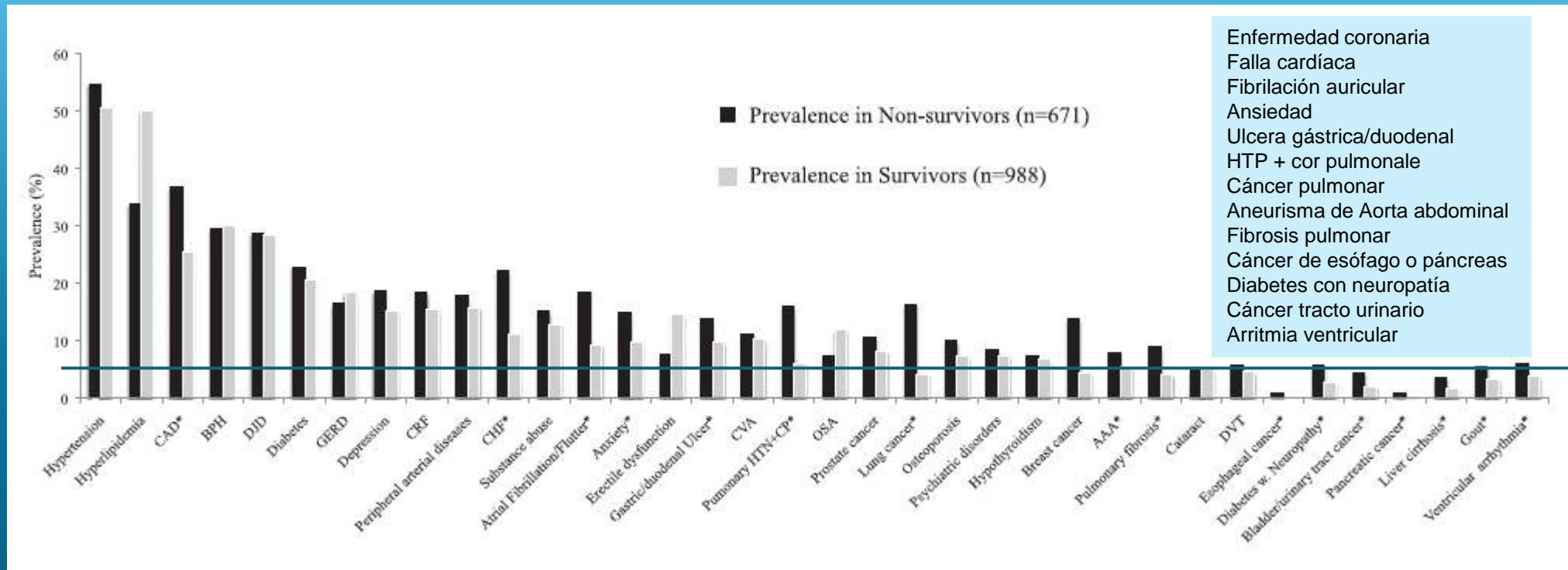


Pregunta 2

Las comorbilidades más prevalentes en los pacientes con EPOC que no sobreviven, comparado con aquellos que sobreviven son:

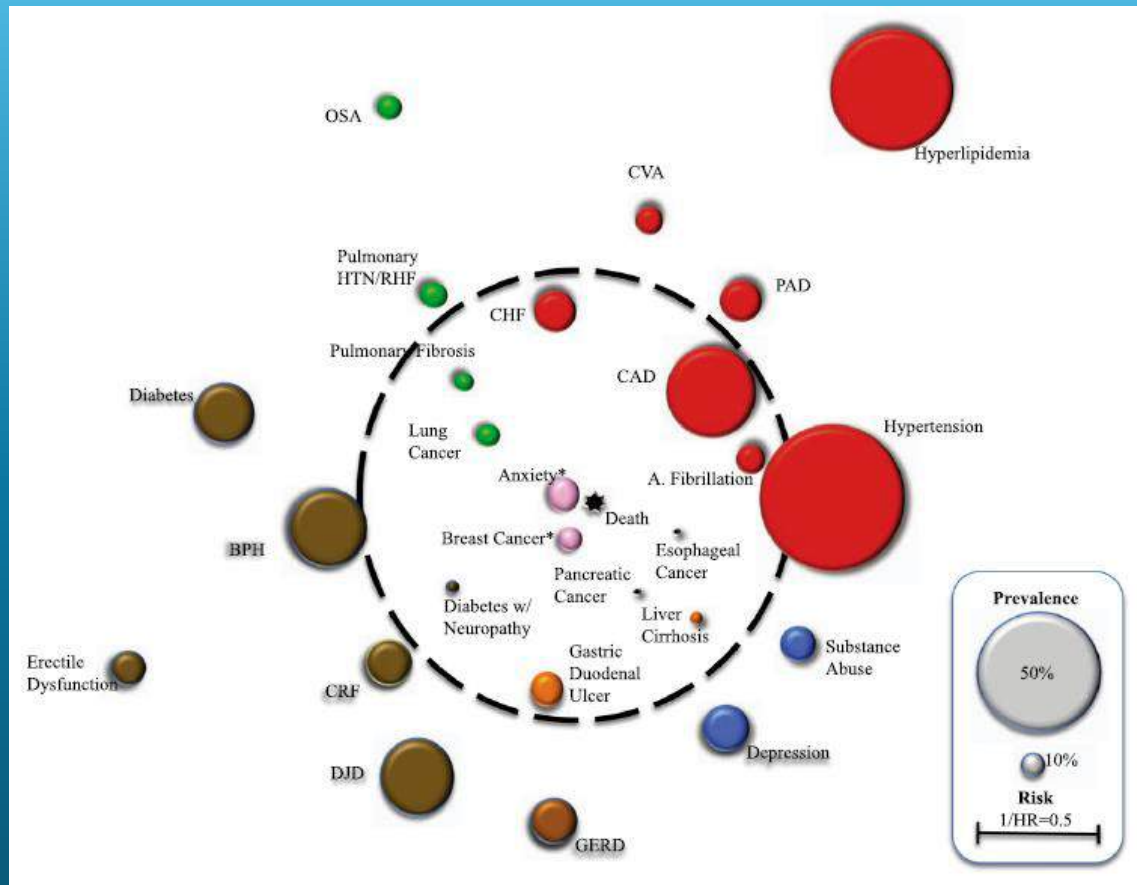
- a. Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes
- b. RGE, enfermedad vascular periférica, SAHOS
- c. Enfermedad coronaria, falla cardíaca, FA
- d. Depresión, ansiedad, demencia

Comorbilidades con >5% prevalencia en sobrevivientes y no sobrevivientes de pacientes con EPOC



n= 1.659 pacientes de 5 centros en USA y España seguidos por 51 meses

Comorbilidades con prevalencia >10% y mayor asociación con mortalidad



Área del círculo: Prevalencia
Proximidad al centro: Fortaleza de la asociación con riesgo de mortalidad
Círculo punteado: Aumento significativo de mortalidad

Círculos rojos: Enfermedad cardiovascular
Círculos rosados: Comorbilidades en mujeres
Círculos verdes: Enfermedad respiratoria
Círculos azules: Enfermedades psiquiátricas
Círculos café y Naranja: Otras patologías

Pregunta 2

Las comorbilidades más prevalentes en los pacientes con EPOC que no sobreviven, comparado con aquellos que sobreviven son:

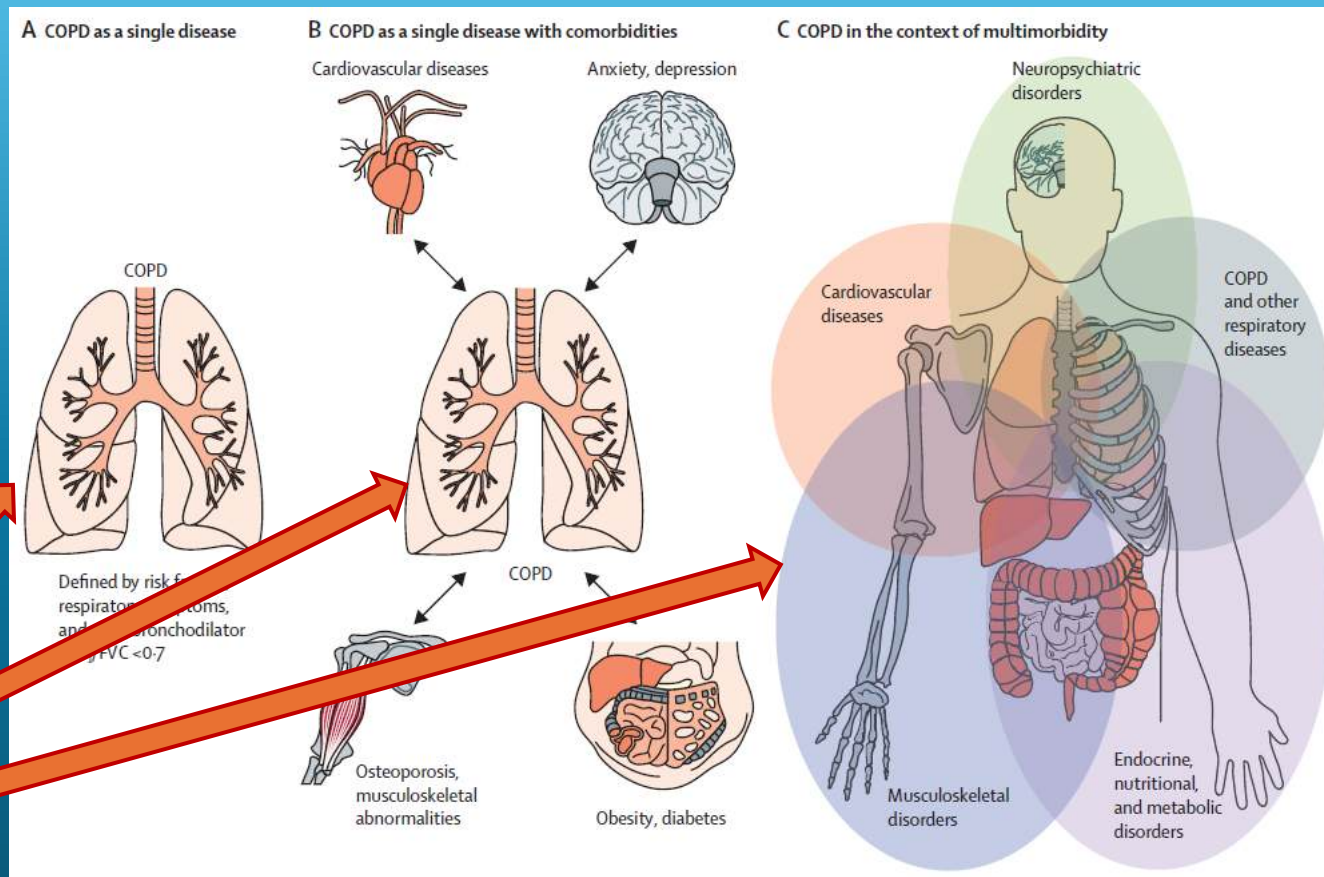
- a. Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes
- b. RGE, enfermedad vascular periférica, SAHOS
- c. **Enfermedad coronaria, falla cardíaca, FA**
- d. Depresión, ansiedad, demencia

EPOC, comorbilidades y multimorbilidad

- En promedio, los pacientes con EPOC tienen 5 morbilidades, las más frecuentes:

- Trastornos Cardiovasculares*
- Cáncer pulmonar y otros*
- Trastornos respiratorios
- Osteoporosis, pérdida de masa muscular
- Trastornos metabólicos
- Trastornos neuropsiquiátricos
- Enfermedad renal crónica
- RGE
- Anemia

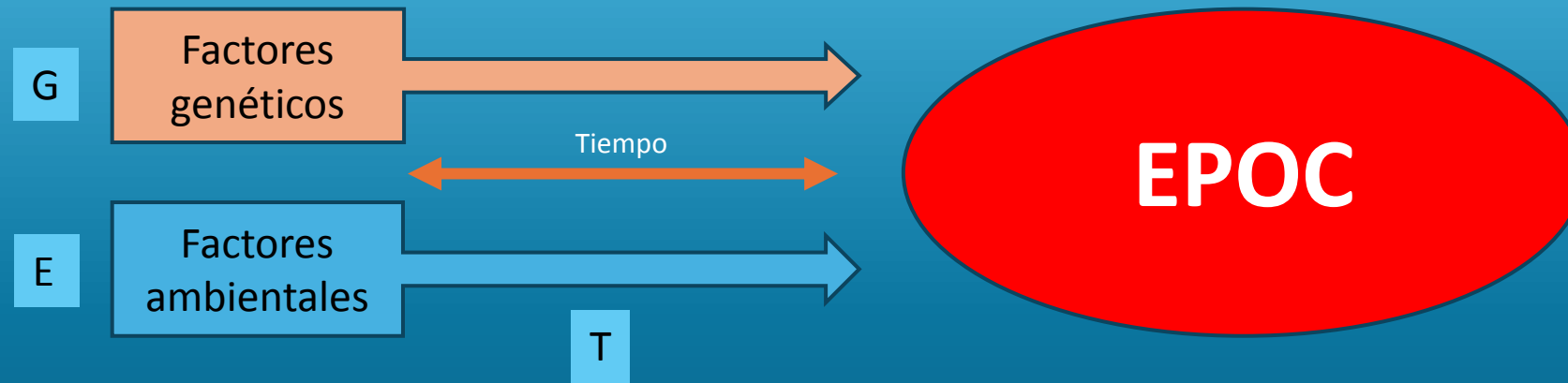
Manejo como enfermedades únicas según guías puede llevar a sobreposición e interacciones medicamentosas con desenlaces no deseados.



*Comparten factores de riesgo como tabaquismo

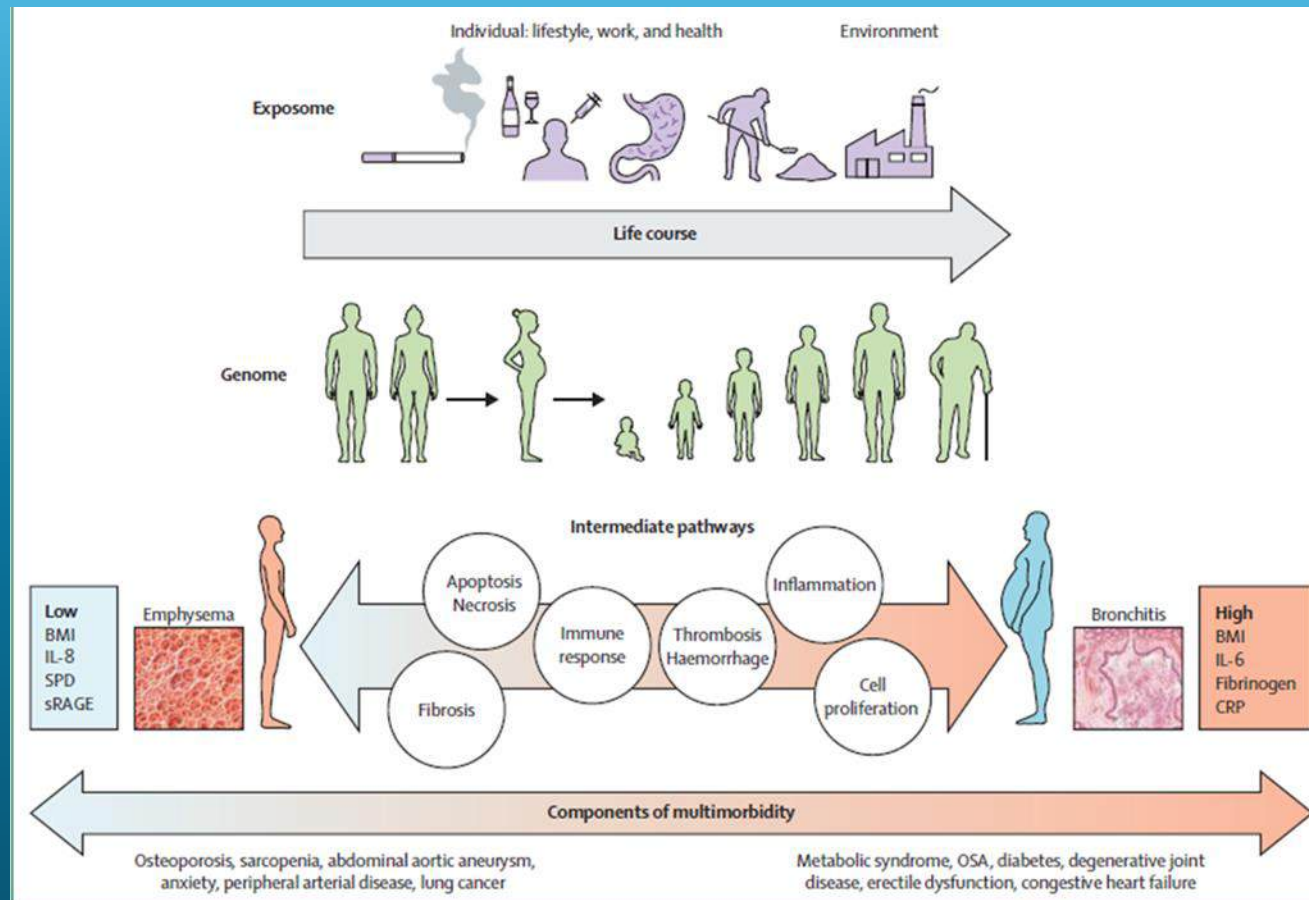


Patogénesis



Interacción entre factores genéticos [G], ambientales (Environmental) [E] y el tiempo [T]
GETómica

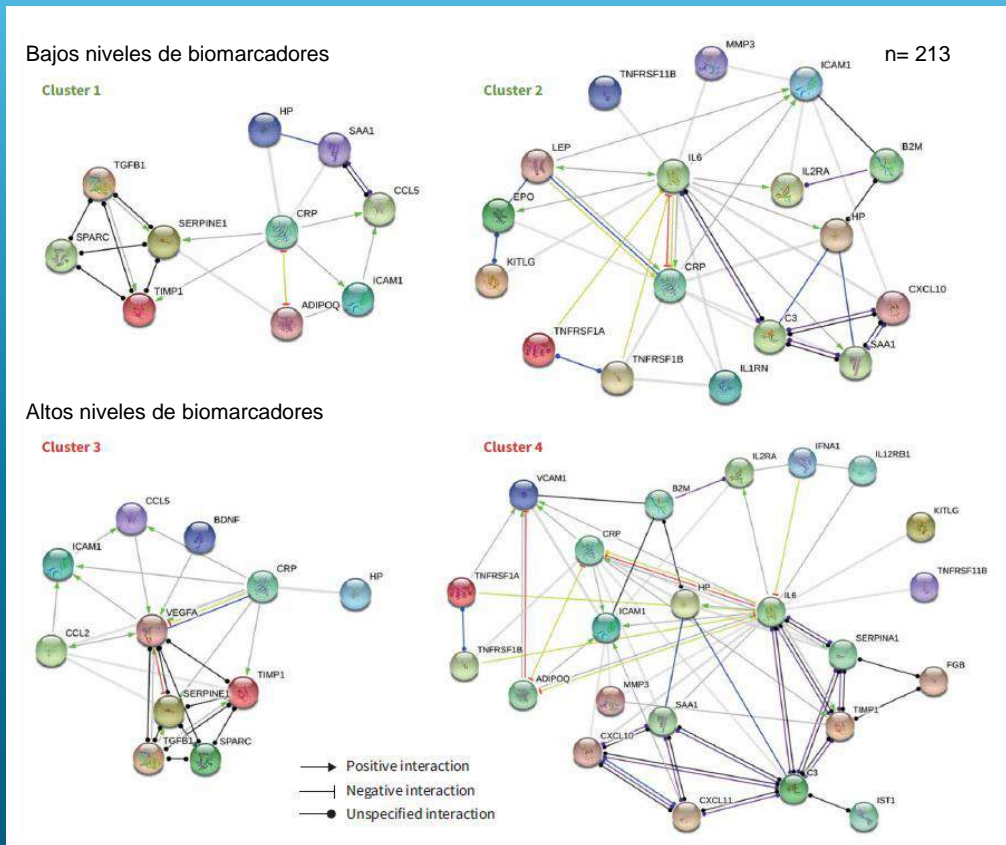
Multimorbilidad determinada por genes y exposición durante la vida



Las interacciones entre el genoma y el exposoma en el curso de la vida resulta en variaciones individuales en la expresión de los genes.

Estas variaciones influyen en expresiones diferenciales de vías intermedias que a su vez llevan a diferentes expresiones clínicas y de biomarcadores en EPOC y una mayor posibilidad de ocurrencia de ciertas morbilidades para cada uno de los fenotipos resultantes

Diferencias de grupos comparados con la población estudiada




- Grupo 1:** Nivel de obstrucción bronquial y DLCO similar, menos hiperinflación mejor presión a nivel de boca, mayor flujo pico, mejor C6M, fueron menos frecuentemente fumadores activos, tuvieron menos disminución de masa muscular, mejor DMO, mejor función renal, mayor IMC, menor colesterol y SGRQ más bajo.
- Grupo 2:** Menor promedio de edad, IMC índice de masa magra, más bajos en peso, mayor hiperinflación que grupo 1, peor DMO, mayor prevalencia de osteoporosis, menor arteriosclerosis, menor dislipidemia, y menor puntaje de riesgo cardiovascular de Framingham
- Grupo 3:** Mayor puntaje SGRQ y mayores puntajes de ansiedad y depresión, mayor IMC, mayores niveles de colesterol y triglicéridos, peor función renal y más anemia.
- Grupo 4:** Mayor edad, mayor índice de BODE y de puntaje Framingham, similar grado de obstrucción bronquial, menor DLCO, menor capacidad de ejercicio, mayor mMRC, menor SaO₂, mayor proporción de pacientes con oxigenoterapia, mayor número de comorbilidades, mayor compromiso renal, menor DMO, mayor puntaje de riesgo de Framingham y mayor puntaje de daño por infarto cardíaco,

Sindemia

- El concepto de sindemia está definido como la agregación de dos o más epidemias concurrentes o secuenciales que tienen una interacción biológica y ocurren en una población.
- Puede también referirse a la aparición de grupos de enfermedades con factores de riesgo compartidos e interacciones biológicas que exacerban el pronóstico y la carga de la enfermedad, como lo sugiere la presencia de ciertos grupos de morbilidad en pacientes con EPOC.

Contexto de una sindemia

- Enfermedades características de la edad (atrofia de la piel, cáncer, demencia, cataratas y osteoporosis) aparecen 1-20 años antes en pacientes con EPOC comparado con pacientes normales.
- La reducción de volumen pulmonar en pacientes con enfisema severo e hiperinflación mejora el llenado ventricular de fin de diástole, el volumen latido, y el gasto cardíaco.
- Hay un aumento importante del riesgo de eventos cardiovasculares después de exacerbaciones de EPOC
- Bajos valores de VEF1 (<80%) en la juventud se asocian con enfermedades metabólicas y cardiovasculares más tarde en la vida, y con mortalidad prematura.



Enfermedades Cardiovasculares y EPOC

Causas de muerte en estudio TORCH

SISTEMA	%	SUBCATEGORIA	%
Cardiovascular	26	Falla cardíaca	3
		Infarto de miocardio	3
		ACV	4
		Muerte súbita	16
Respiratorio	35	EPOC	27
		Neumonía	8
		Otros	<1
Cáncer	21	Pulmonar	14
		Otros	7
Otras causas	10		
Desconocida	8		

Adv Ther (2024) 41:2151–2167
<https://doi.org/10.1007/s12325-024-02855-4>



REVIEW

Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review

Dave Singh · MeiLan K. Han · Nathaniel M. Hawkins ·
John R. Hurst · Janwillem W. H. Kocks · Neil Skolnik ·
Daiana Stolz · Jad El Khoury · Chris P. Gale

Pregunta 3

La prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con EPOC:

- a. Es 2 a 5 veces mayor que en pacientes sin EPOC
- b. Es 1 a 3 veces mayor que en pacientes sin EPOC
- c. Es similar a la de los pacientes sin EPOC
- d. Ninguna de las anteriores es cierta

EPOC y enfermedad cardiovascular

- La mortalidad en pacientes con EPOC moderado es más común debida a enfermedad cardiovascular que a falla respiratoria.
- Los pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular presentan más disnea e intolerancia al ejercicio, y mayor riesgo de hospitalización por enfermedad cardiovascular y EPOC.
- La prevalencia de enfermedad cardiovascular diagnosticada se estima entre 28 y 70% de pacientes con EPOC (2 a 5 veces más que en pacientes sin EPOC).
- La inflamación pulmonar puede disparar la inflamación sistémica que produce aterotrombosis



Pregunta 3

La prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con EPOC:

- a. Es 2 a 5 veces mayor que en pacientes sin EPOC
- b. Es 1 a 3 veces mayor que en pacientes sin EPOC
- c. Es similar a la de los pacientes sin EPOC
- d. Ninguna de las anteriores es cierta



Expert Review of Cardiovascular Therapy

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/ierk20

Cardiovascular disease and risk in COPD: a state of the art review

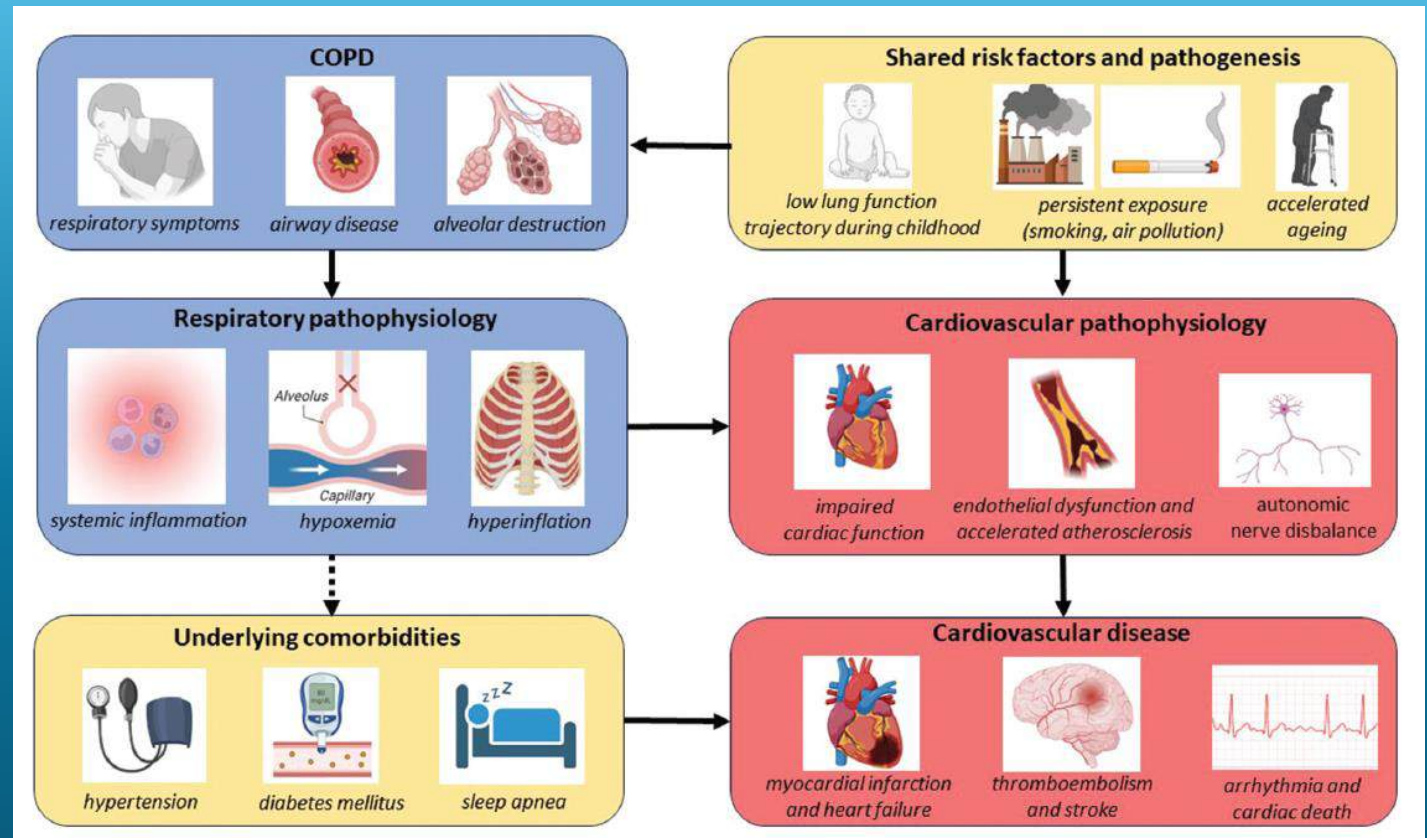
Ricardo Polman, John R Hurst, Omer Faruk Uysal, Swapna Mandal, Dominik Linz & Sami Simons

To cite this article: Ricardo Polman, John R Hurst, Omer Faruk Uysal, Swapna Mandal, Dominik Linz & Sami Simons (27 Mar 2024): Cardiovascular disease and risk in COPD: a state of the art review, Expert Review of Cardiovascular Therapy, DOI: [10.1080/14779072.2024.2333786](https://doi.org/10.1080/14779072.2024.2333786)

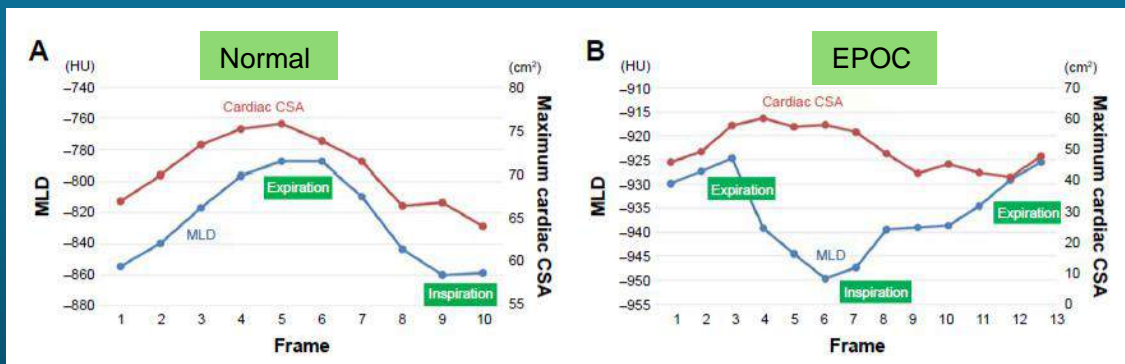
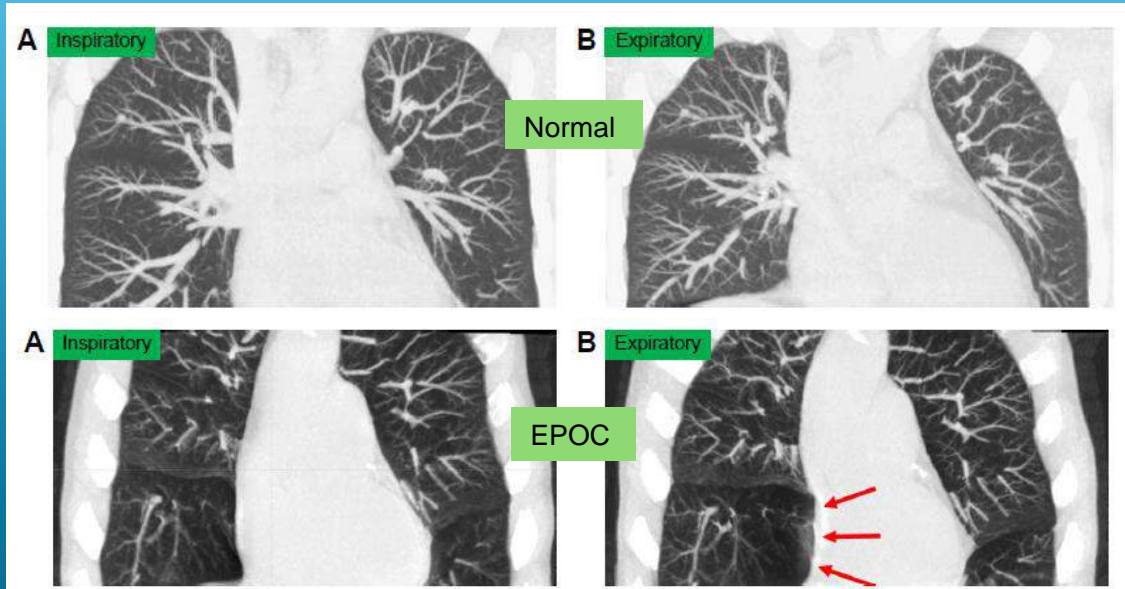
To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14779072.2024.2333786>

Mecanismo de riesgo cardiovascular en EPOC

- Mecanismos fisiopatológicos comunes a EPOC y enfermedad cardiovascular (tabaquismo) llevan a inflamación sistémica, estrés oxidativo y disfunción endotelial
- Hipoxemia e hiperinflación llevan a sobrecarga cardíaca y desbalance autonómico que predisponen a enfermedad isquémica cardíaca, arritmias, falla cardíaca y ACV

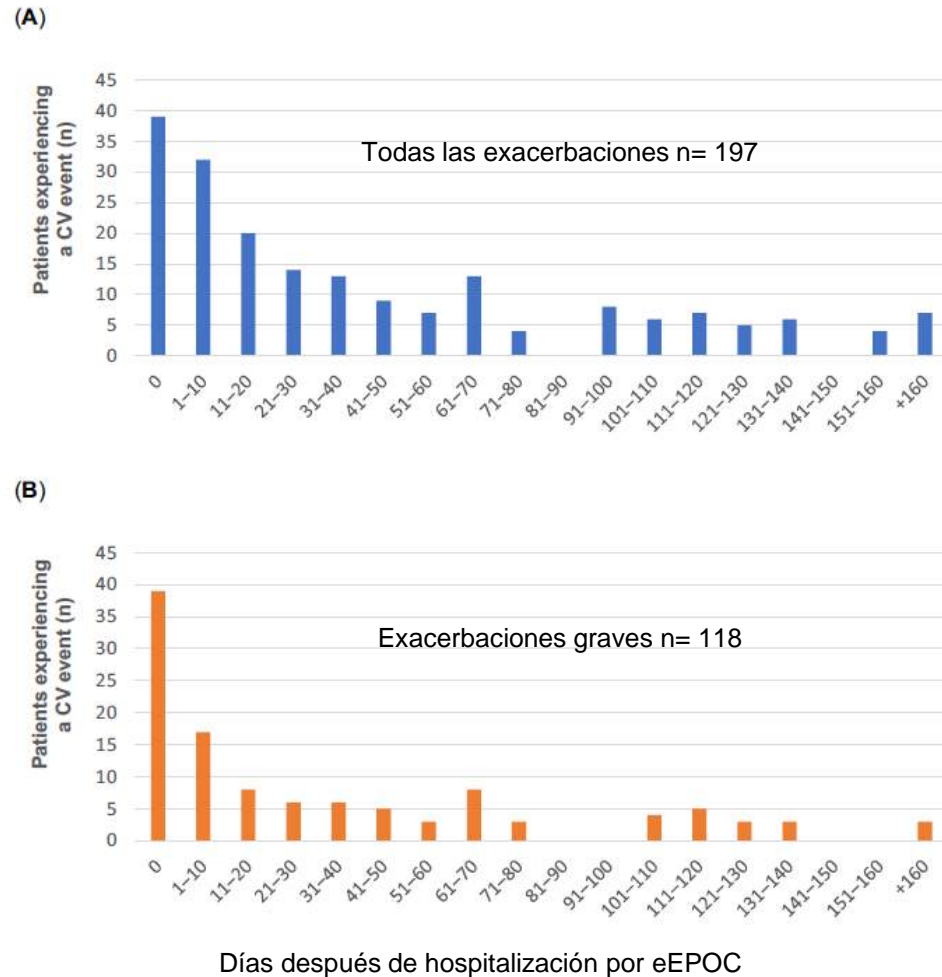


Compresión cardíaca en EPOC



- Estudio sobre 31 pacientes fumadores (13 con EPOC)
- TAC en ventilación dinámica de 4 dimensiones durante respiración normal.
- Área de sección transversal cardíaca (CSA) y Densidad pulmonar media (MLD)
- Los pacientes con EPOC tienen menor tamaño cardíaco y presentan compresión durante la espiración

Exacerbaciones de EPOC predicen eventos CV serios

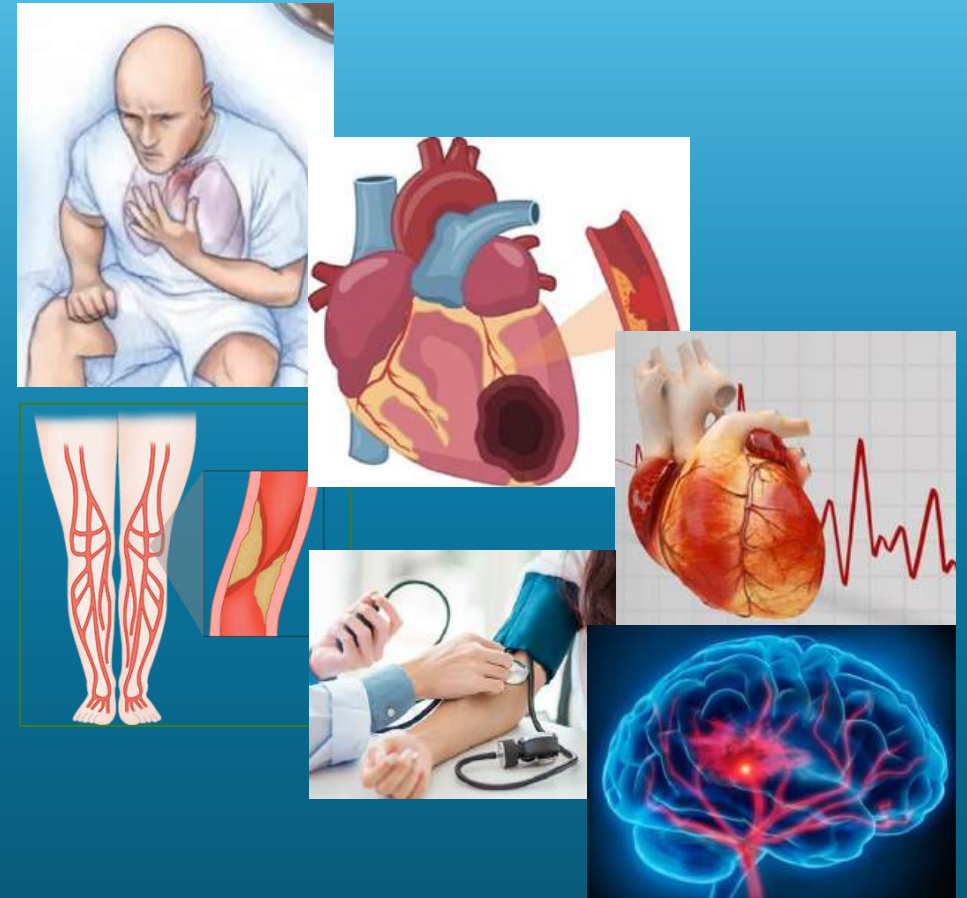


- Estudio en 1.501 pacientes con EPOC y enfermedad CV previa, estable en los últimos 6 meses.
- Se evaluó el riesgo de nuevo evento CV (hospitalización por ACV fatal o no fatal, Infarto de miocardio o falla cardíaca), así como las exacerbaciones de EPOC moderadas y graves.
- Las probabilidades de eventos CV fueron 1.5 veces más después de exacerbación moderada y más de 6 veces más después de exacerbación grave vs. pacientes sin exacerbaciones
- Las exacerbaciones moderadas y severas se asociaron con mayor probabilidad de eventos CV mayores en los 30 días posteriores a una exacerbación.



Comorbilidades Cardiovasculares

- Falla cardíaca
- Enfermedad miocárdica isquémica
- Arritmias cardíacas
- Enfermedad vascular periférica
- Hipertensión arterial
- Accidente cerebro-vascular





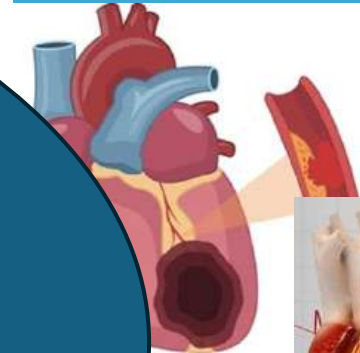
Comorbilidades Cardiovasculares

- Falle

- F

- /

Pacientes con EPOC sin historia de enfermedad cardiovascular tienen hasta 25% más de riesgo ajustado para desarrollar enfermedades como Infarto de miocardio, ACV o muerte cardiovascular

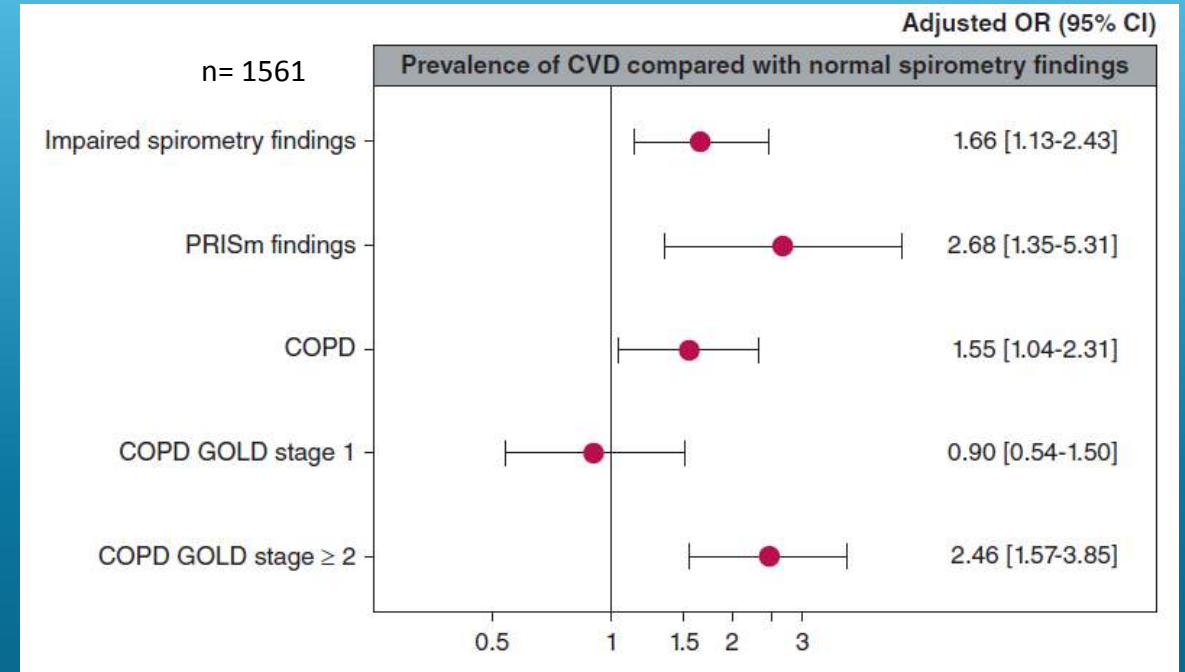
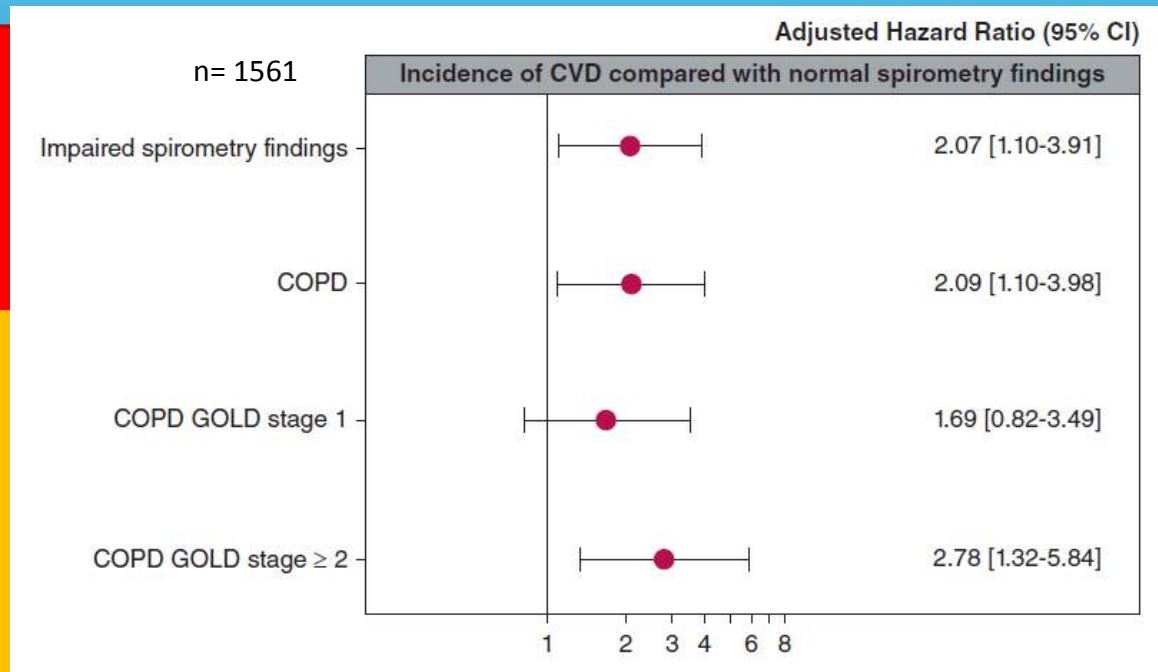


Pregunta 4

Con respecto a la prevalencia y mortalidad por ECV en EPOC, es cierto:

- a. La prevalencia de ECV es mayor en pacientes con EPOC GOLD>2 y pacientes con PRISm
- b. El riesgo de mortalidad por ECV en EPOC está relacionado con la peor función pulmonar
- c. Todas las anteriores
- d. Ninguna de las anteriores

Incidencia y prevalencia de ECV según compromiso de la función pulmonar comparado con función pulmonar normal (CanCOPD)

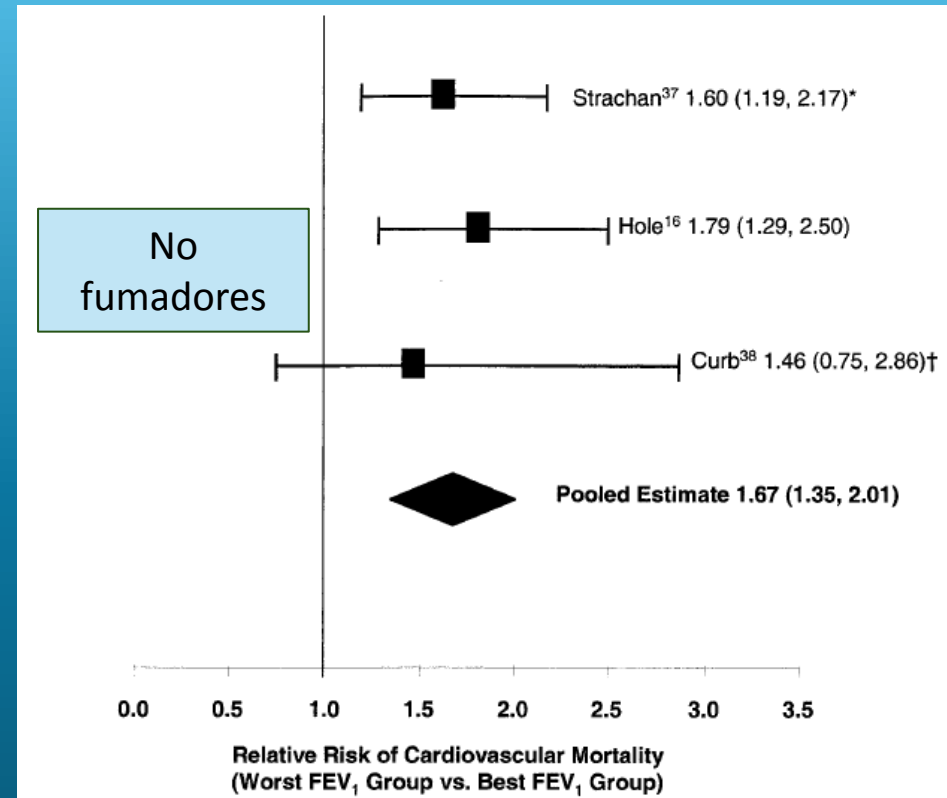
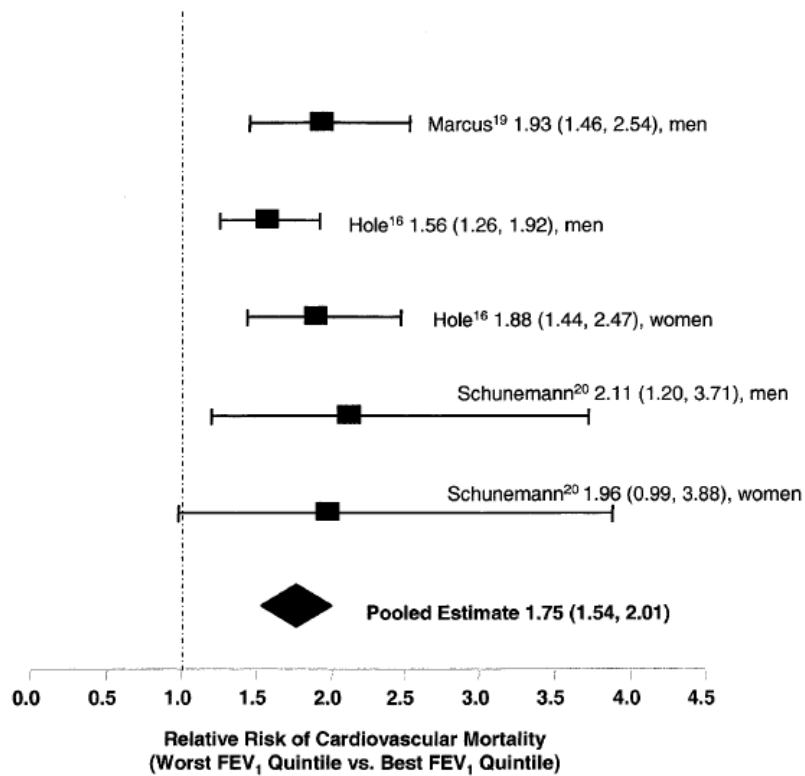


Incidencia: Casos nuevos (6.3 años)

Prevalencia: Casos existentes

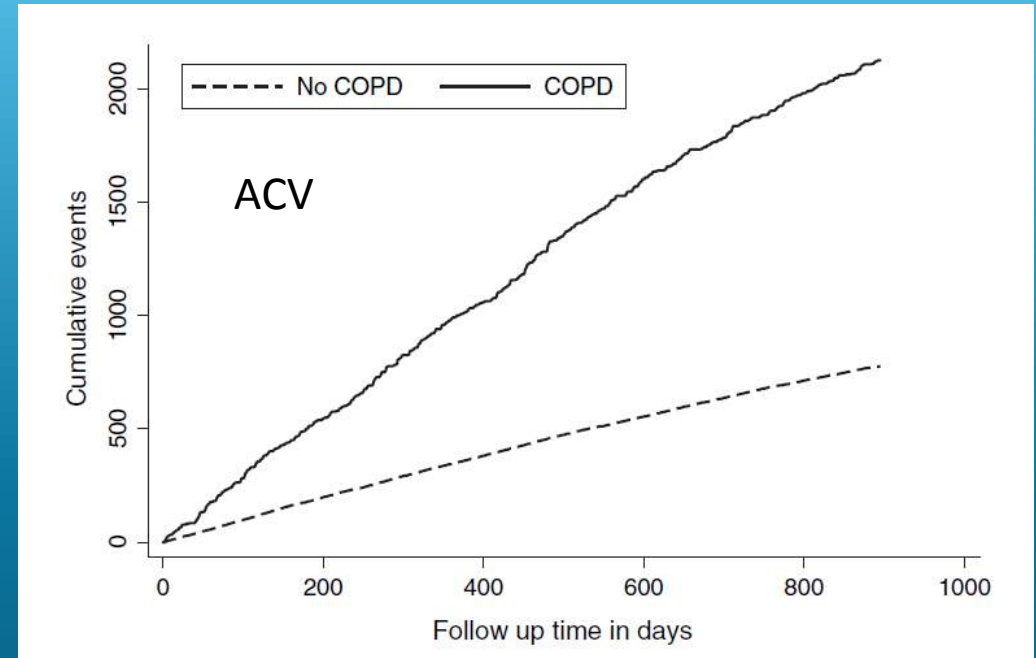
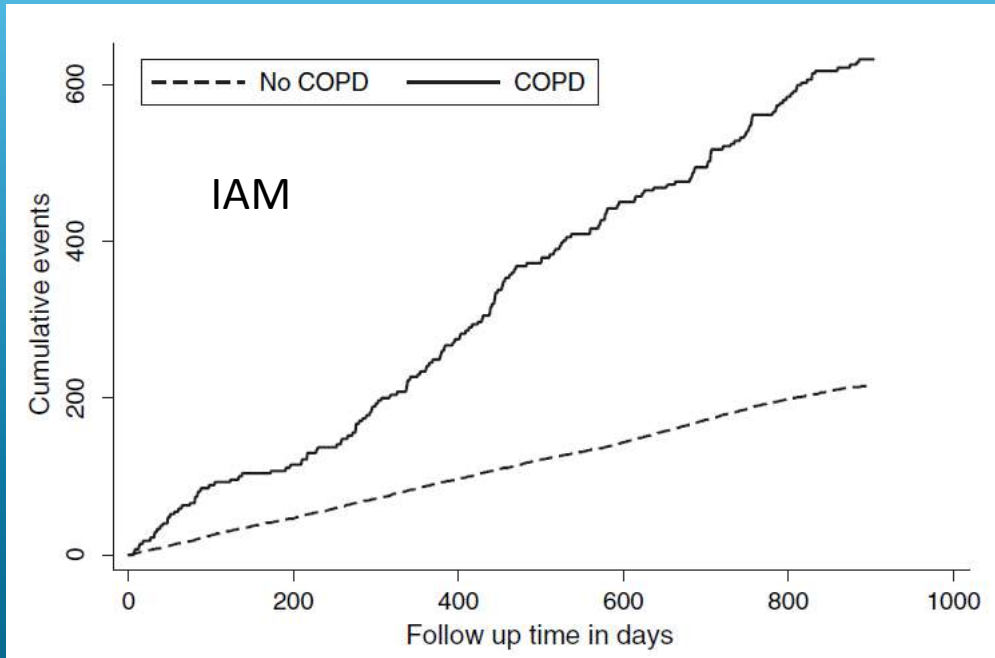
Espirometría normal: n=726, Espirometría anormal: n=835 (PRISM: n=96, GOLD 1: n=408, GOLD ≥2: n=331, GOLD 3: n=43, GOLD 4: n=1)
 Datos ajustados por edad, sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión, LDL e índice de masa corporal

Riesgo relativo de mortalidad CV y función pulmonar (VEF₁)



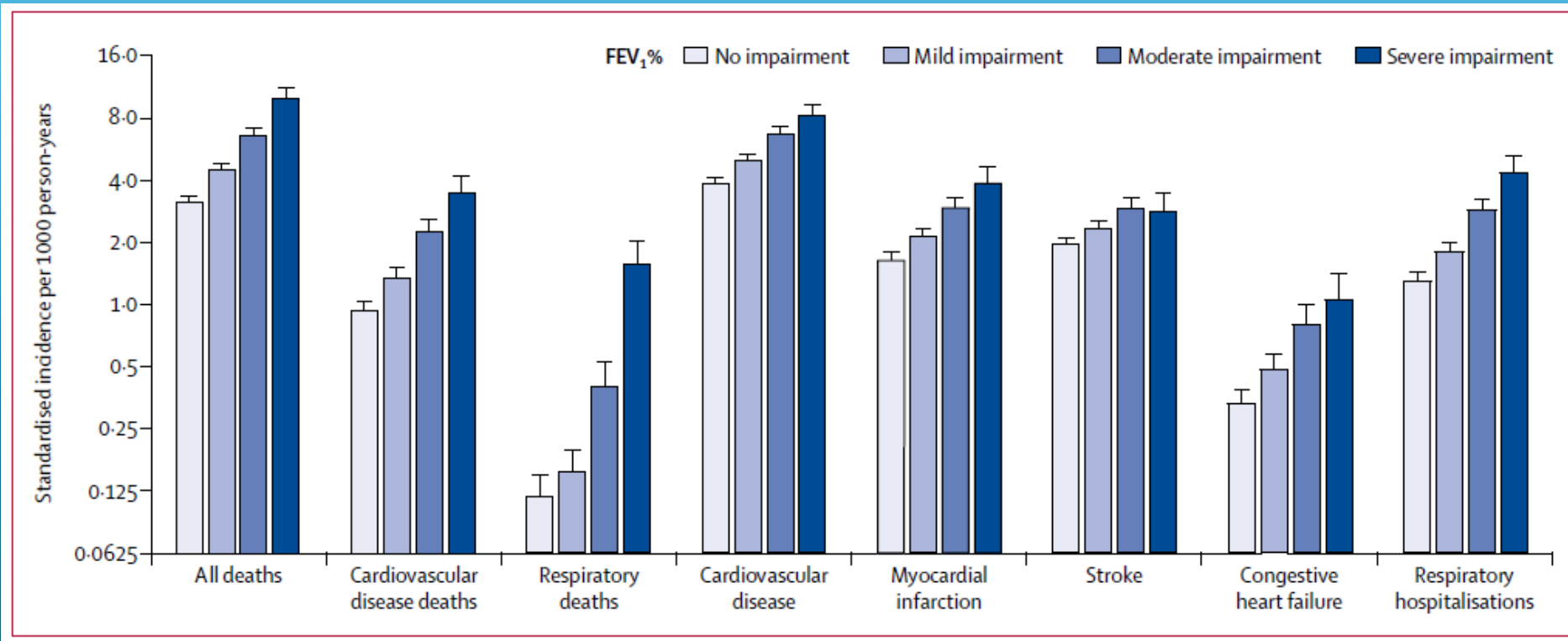
VEF₁ bajo es un marcador de mortalidad CV independientemente del tabaquismo

Incidencia acumulada de primer evento (IAM o ACV) en pacientes sin y con EPOC



- Datos de 1'204.100 pacientes > 35 años en UK
- Cohorte iniciada en Febrero de 2005 seguida por 3 años (895 días en promedio)
- EPOC: Moderado: 11.202 (37.5%), Severo: 5.694 (19.1%), Muy severo: 1.574 (5.3%), No EPOC: 11.400 (38.2%)

Morbilidad y mortalidad respiratoria y cardiovascular por función pulmonar



n= 157.267. Datos desde Enero 1 de 2008 a Diciembre 30 de 2013.

Media de seguimiento: 7.8 años (IQR 5.6–9.5)

Fallecidos: 5.488 (4.3%)

Eventos cardiovasculares: 5.734 (4.5%),

Hospitalizaciones por enfermedad respiratoria: 1.948 (1.5%)

No impairment: $FEV_1\% \geq 0$ SD del promedio de población, mild impairment: $FEV_1\% < 0$ SD to -1 SD, moderate impairment: $FEV_1\% < -1$ SD to -2 SD), severe impairment: $FEV_1\% < -2$ SD.

Pregunta 4

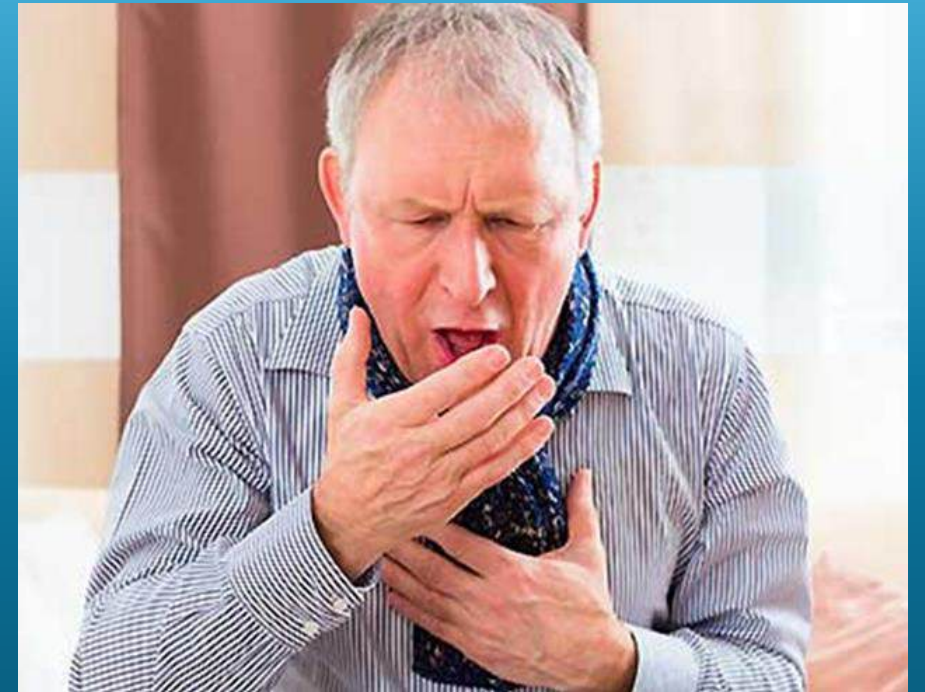
Con respecto a la prevalencia y mortalidad por ECV en EPOC, es cierto:

- a. La prevalencia de ECV es mayor en pacientes con EPOC GOLD>2 y pacientes con PRISm
- b. El riesgo de mortalidad por ECV en EPOC está relacionado con la peor función pulmonar
- c. **Todas las anteriores**
- d. Ninguna de las anteriores



Falla cardíaca y enfermedad isquémica cardíaca

- La enfermedad isquémica cardíaca y la falla cardíaca pueden ser “asintomáticas” en pacientes con EPOC, pues la disnea, fatiga y el dolor torácico pueden ser interpretados como relacionados con la EPOC.





Hipertensión arterial (HTA)

- HTA es la comorbilidad más frecuente en EPOC
- La HTA en pacientes con EPOC no requiere cambios en el tratamiento con respecto a pacientes sin EPOC
- β -bloqueadores selectivos no interfieren en el tratamiento con LABA, no disminuyen su beneficio, ni aumentan el riesgo cardiovascular



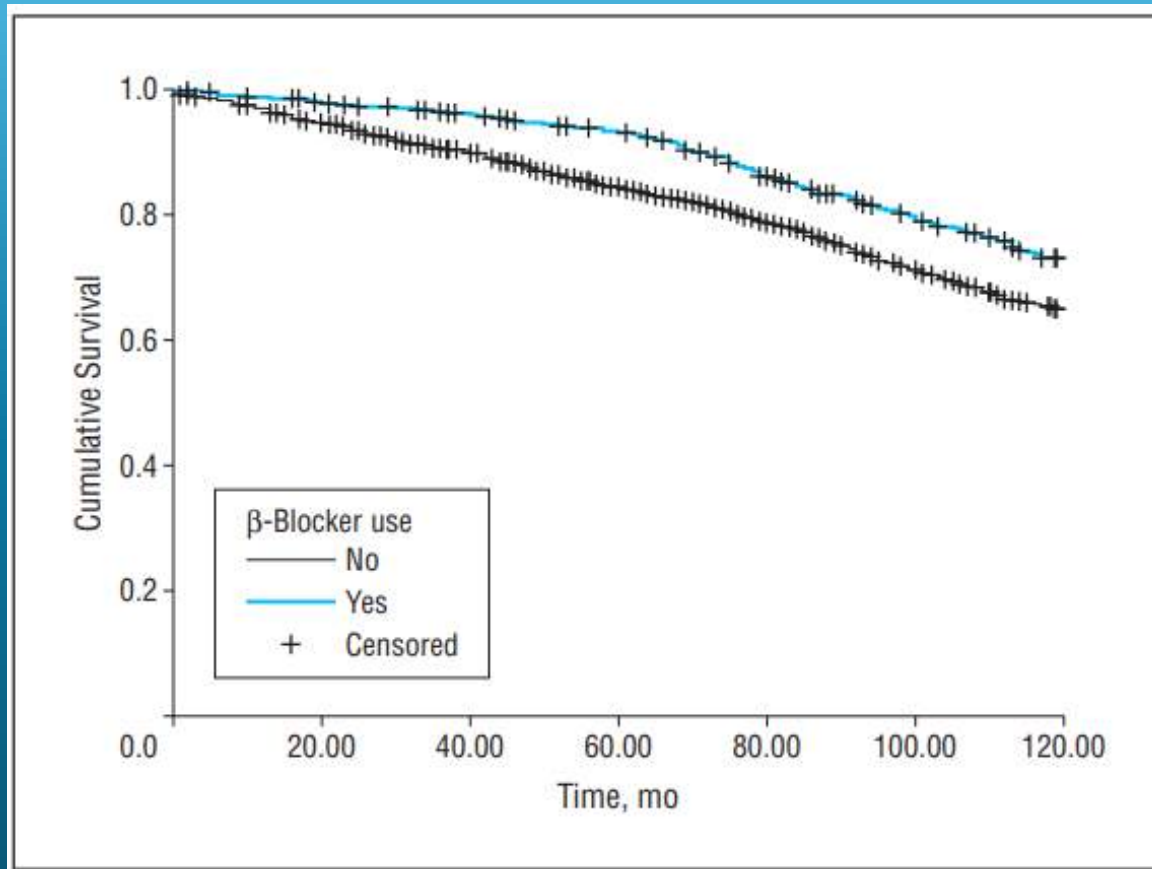
Beneficios en EPOC de medicamentos para Enfermedades CV

- El tratamiento antiplaquetario se ha asociado con disminución de mortalidad a un año en pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC.
- Las estatinas reducen colesterol y tienen efecto antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador.
- La asociación IECA / ARA puede ser una opción de tratamiento para aumentar las posibilidades de sobrevida y reducir el riesgo de exacerbaciones severas en pacientes con EPOC.
- Un estudio, Multi Ethnic Study of Arteriosclerosis (MESA) ha sugerido que estos medicamentos pueden reducir la progresión de enfisema mediante la inhibición de la señal del factor de crecimiento transformante (TGF)- β

Interacciones medicamentosas en tratamientos para EPOC y Enfermedades CV

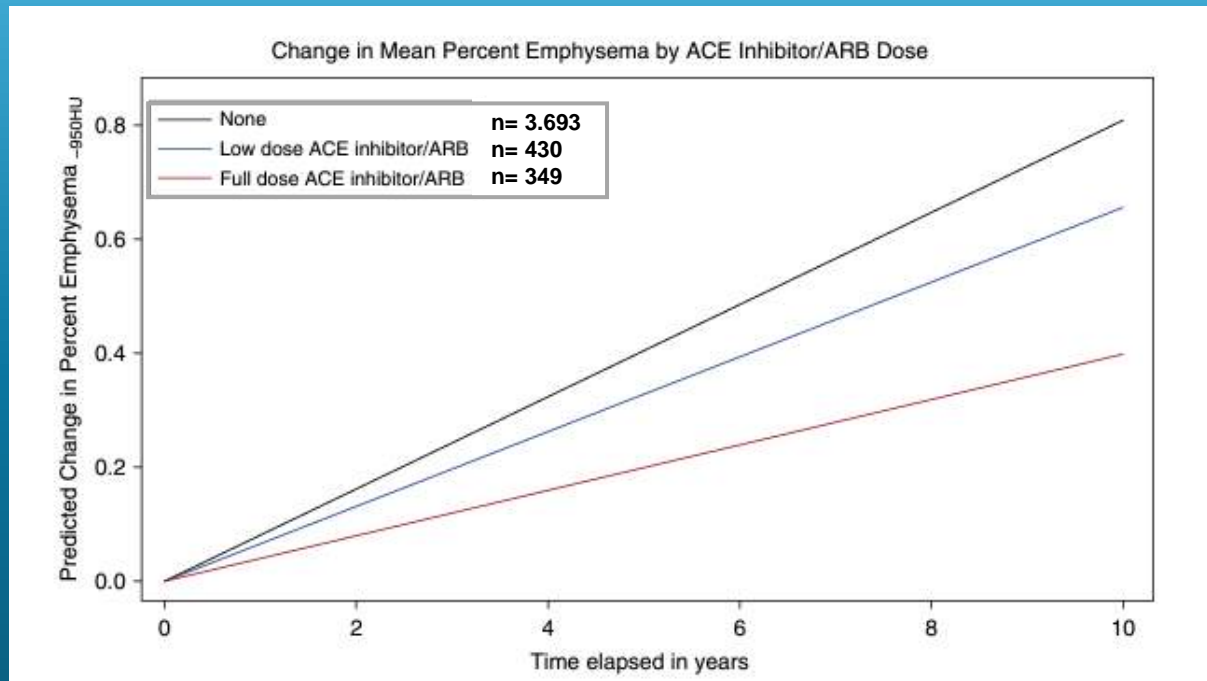
- Los β bloqueadores son frecuentemente subutilizados en pacientes con EPOC por su potencial antagonismo con los β 2-agonistas
- Los β bloqueadores no solo alivian los síntomas de EPOC mejorando la función cardíaca, sino que muestran beneficios como reducción de exacerbaciones, hospitalizaciones y muerte
- EPOC no es contraindicación para uso de β bloqueadores, aunque debe preferirse el uso de los cardioselectivos (atenolol, metoprolol, bisoprolol).

Efecto de β -bloqueadores en EPOC



- Estudio observacional de cohorte entre 1996 y 2006
- Edad: 64.8 ± 11.2 años
- 2.230 pacientes con Dx de EPOC seguidos en promedio 7.2 años.
- Objetivo: Efecto de β -bloqueadores en mortalidad y exacerbaciones
- 686 fallecidos y 1055 exacerbaciones

Evolución de enfisema y uso de ACE/ARB



- n= 3.693 pacientes con EPOC seguidos con 3 TAC en promedio de 9.3 años.
- La disminución en la progresión fue significativa en quienes tomaban dosis completa de ACE+ARB o ACE (>50% de la dosis máxima recomendada)
 - ACE+ARB: -0.74 (-1.32, -0.16) p=0.01
 - ACE : -1.09 (-2.05, -0.13) p=0.03,
 - ARB: -0.50 (-1.20, 0.20) p=0.16.

ACE: inhibidores de enzima convertidora de Angiotensina
ARB: Bloqueadores de receptor II de Angiotensina

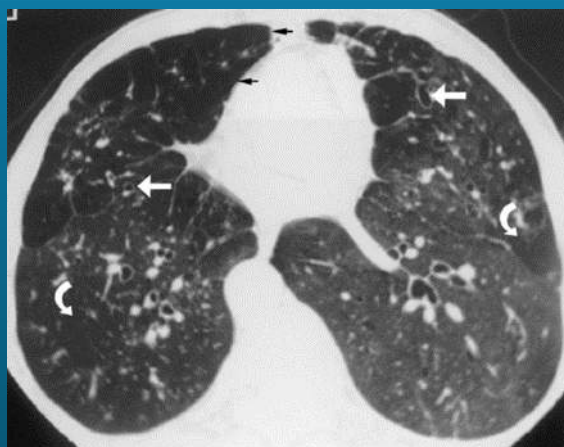
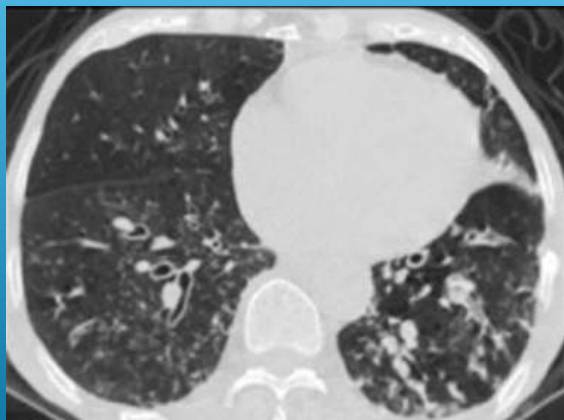
Estudios en curso

- En un modelo de EPOC validado en cobayas, un estudio mostró que el tratamiento con un estimulador de Guanil Ciclasa soluble (sGC) reduce la extensión del enfisema, mejora la hemodinámica pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha, y limita el infiltrado de células inflamatorias en el pulmón.
- Un análisis en red sugiere que la sub-regulación de la vía perforina / granzima es un mecanismo de acción capaz de parar la progresión del enfisema mediante la estimulación de sGC.
- Esto sugiere que la estimulación de sGC puede ser una alternativa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a EPOC.



Bronquiectasias y EPOC

Bronquiectasias



- Bronquiectasias afectan aproximadamente 30% de los pacientes con EPOC, aunque en pacientes con EPOC avanzado puede ser mayor la prevalencia.
- Las bronquiectasias son más frecuentemente cilíndricas, y predominantemente bibasales.
- La infección bronquial crónica presente en pacientes con EPOC, aumenta la producción de esputo purulento y frecuentemente facilita la colonización de gérmenes patógenos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y favorece las exacerbaciones frecuentes.

Bronquiectasias y EPOC

- Pacientes con bronquiectasias y EPOC tienen:
 - Aumento en el riesgo de mortalidad, exacerbaciones y hospitalización, peor función pulmonar y mayores visitas médicas que pacientes con bronquiectasias sin EPOC.
 - Peor función pulmonar, mayor índice de enfisema, mayor proporción de hipertensión pulmonar y cor pulmonale que los pacientes con EPOC sin bronquiectasias.
 - Mayores niveles de IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, PCR, IFN- γ y GM-CSF
 - Mayores niveles de adiponectina, posiblemente por mayor inflamación (¿futuro biomarcador?)

Pregunta 5

- ¿En pacientes con EPOC y Bronquiectasias, debe utilizarse corticosteroides inhalados?
 - a. No, por el riesgo de infecciones, exacerbaciones y neumonía
 - b. Depende del número de neutrófilos en el esputo
 - c. Depende del número de eosinófilos en sangre
 - d. Si, debe utilizarse siempre porque disminuye la mortalidad por todas las causas

BCOS, eosinófilos y CSI






Journal of
Clinical Medicine



Article

Bronchiectasis-COPD Overlap Syndrome: Role of Peripheral Eosinophil Count and Inhaled Corticosteroid Treatment

Grace Oscullo ^{1,2}, Jose Daniel Gómez-Olivas ^{1,2}, Marina Ingles ^{1,2}, Sergio Mompean ^{1,2}, Rosalia Martinez-Perez ^{1,2}, Guillermo Suarez-Cuartin ^{3,4}, David la Rosa-Carrillo ⁵ and Miguel Angel Martinez-Garcia ^{1,2,3,*}

¹ Respiratory Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, 46026 Valencia, Spain; graceoscullo@gmail.com (G.O.); jdaniel365@gmail.com (J.D.G.-O.); azorinmarina@gmail.com (M.I.); sergiomompean@gmail.com (S.M.); rosaliantezperez@gmail.com (R.M.-P.)

² Instituto de Investigación Sanitaria la Fe, 46026 Valencia, Spain

³ Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain; gsuarezcuartin@gmail.com

⁴ Pneumology Department, Hospital de Bellvitge, 08907 Barcelona, Spain

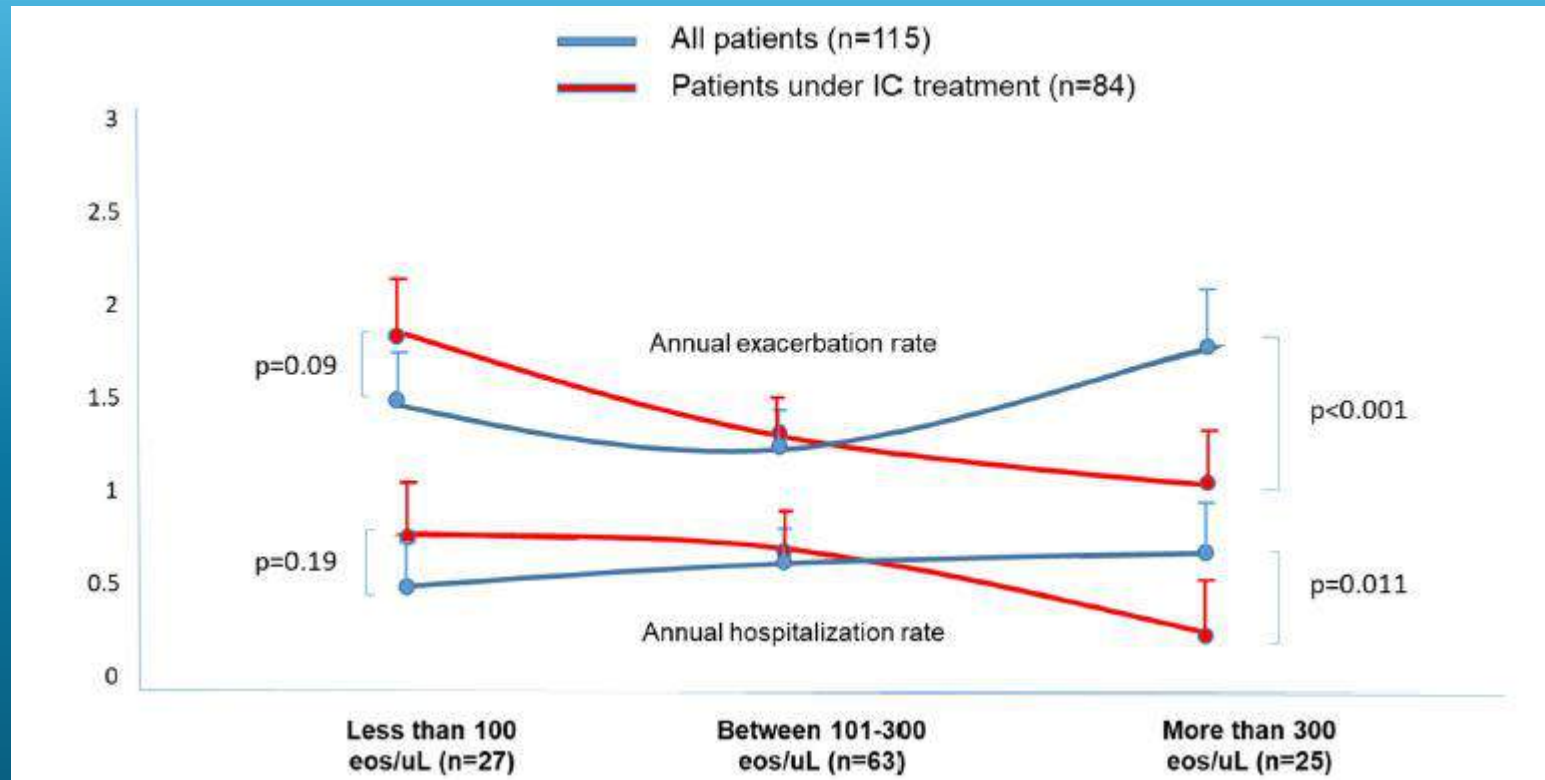
⁵ Pneumology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08041 Barcelona, Spain; david.rosa23@gmail.com

* Correspondence: mianmartinezgarcia@gmail.com; Tel: +34-609865934

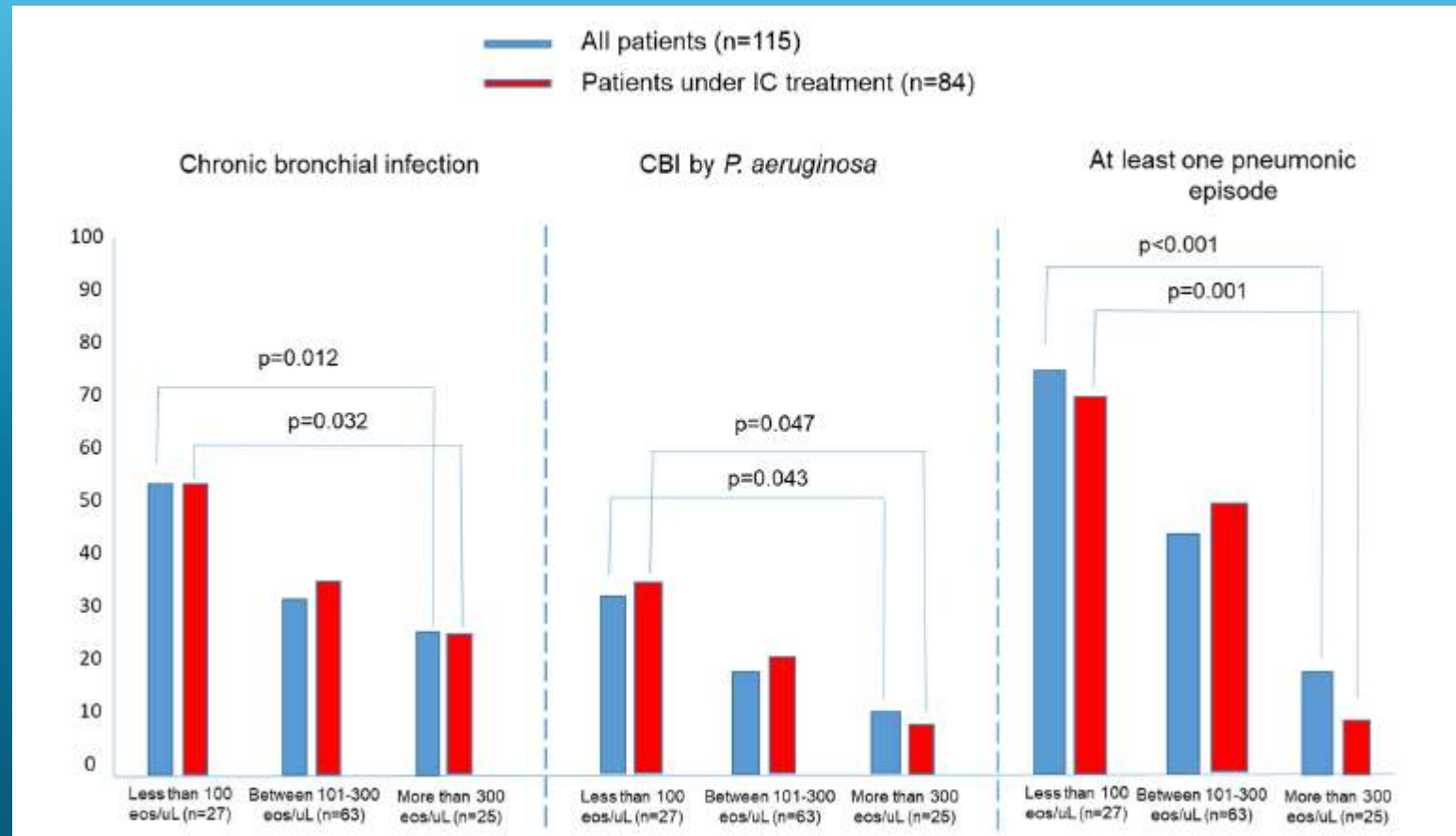
BCOS, eosinófilos y CSI

- Cohorte de 201 pacientes con EPOC GOLD II-IV seguidos por 74 meses
- 115 pacientes (57.2%) tenían BCOS
- Durante el seguimiento hubo 68 fallecidos (59.1%)
- La tasa de exacerbaciones por año fue de 1.42% y la tasa de hospitalizaciones fue de 0.57%.
- 44.3% de los pacientes presentaron al menos un episodio de neumonía por año.
- Promedio de Eosinófilos en sangre: 402 ± 112
 - 0 a 100: 27 (23.5%)
 - 101 a 300: 63 (54.8%)
 - >300: 25 (21.7%)
- El tratamiento con CSI en pacientes con BCOS disminuyó el número y severidad de exacerbaciones sin influencia en otros desenlaces de infección (neumonía o infección bronquial crónica).

Tasas de exacerbación y hospitalización anuales según número de eosinófilos en sangre y tratamiento con CSI.



Prevalencia de infección bronquial, infección por *P. aeruginosa* y neumonía según eosinófilos en sangre y tratamiento con CSI.



Pregunta 5

- ¿En pacientes con EPOC y Bronquiectasias, debe utilizarse corticosteroides inhalados?
 - a. No, por el riesgo de infecciones, exacerbaciones y neumonía
 - b. Depende del número de neutrófilos en el esputo
 - c. **Depende del número de eosinófilos en sangre**
 - d. Si, debe utilizarse siempre porque disminuye la mortalidad por todas las causas

Tratamiento de Bronquiectasias en EPOC

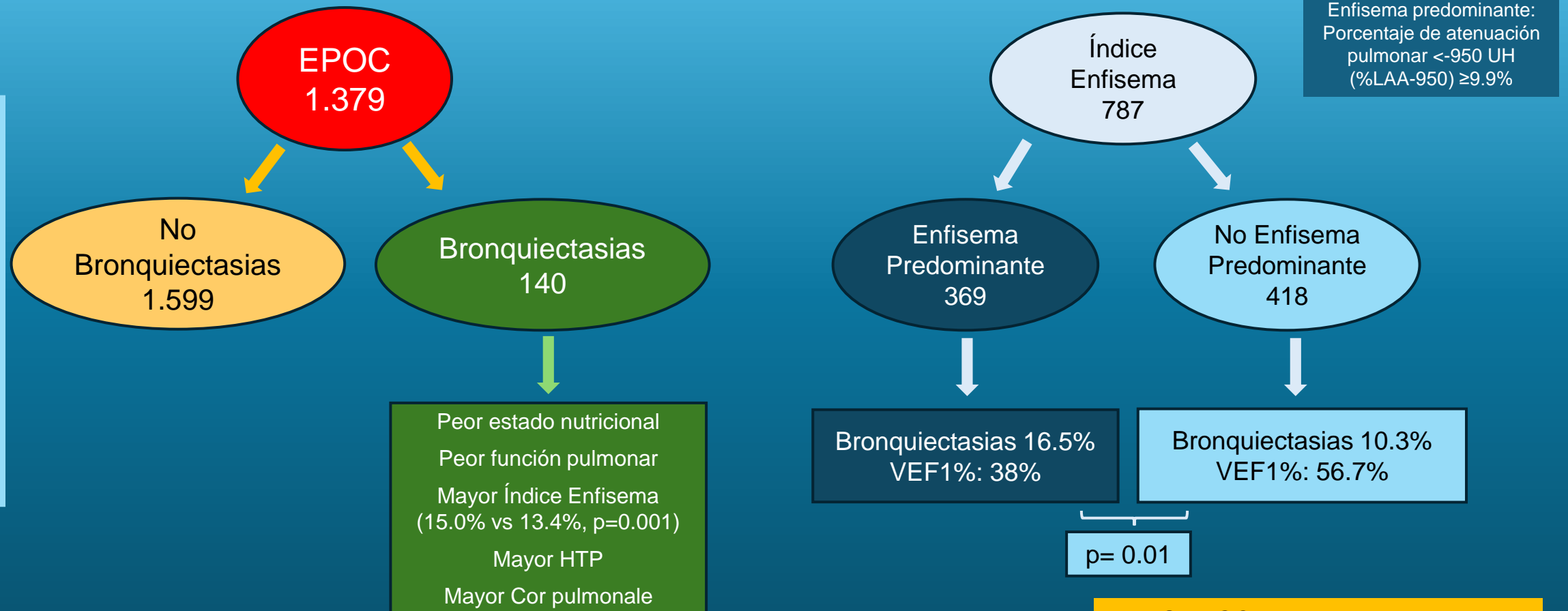
- Tratamiento con Macrólidos:
 - No hay estudios específicos en BCOS
 - Posibles efectos cardiovasculares y resistencia antibiótica
 - Riesgo de falla terapéutica y mortalidad en infecciones con Micobacterias no tuberculosas que se presentan hasta en 10% de pacientes con EPOC
- Tratamiento con antibióticos inhalados
 - Riesgo de broncoespasmo
 - Pacientes con *Pseudomonas aeruginosa*

Tratamiento de Bronquiectasias en EPOC

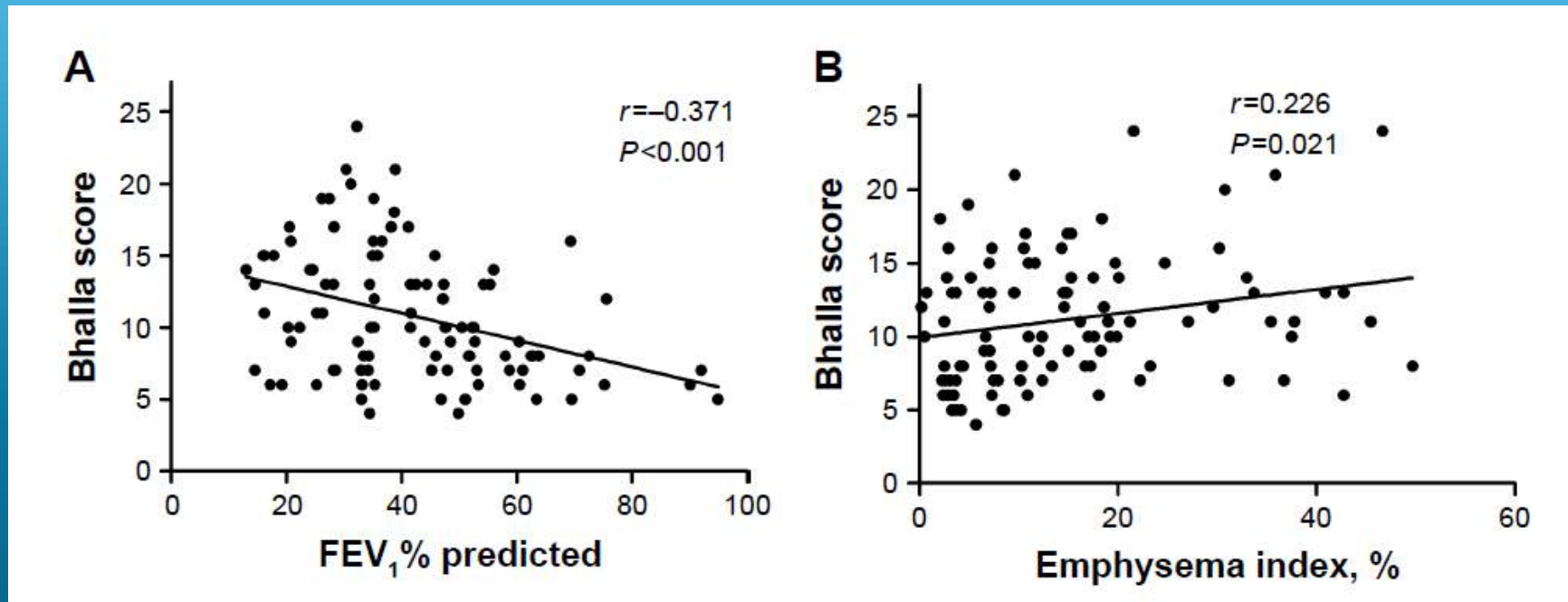
- Corticoides inhalados
 - Duda de utilidad en bronquiectasias por inflamación neutrofílica
 - Riesgo de infecciones por inmunosupresión
 - Utilidad en pacientes con BCOS y eosinofilia periférica por disminución de exacerbaciones



Bronquiectasias y enfisema



Gravedad de bronquiectasias, VEF1% e Índice de Enfisema

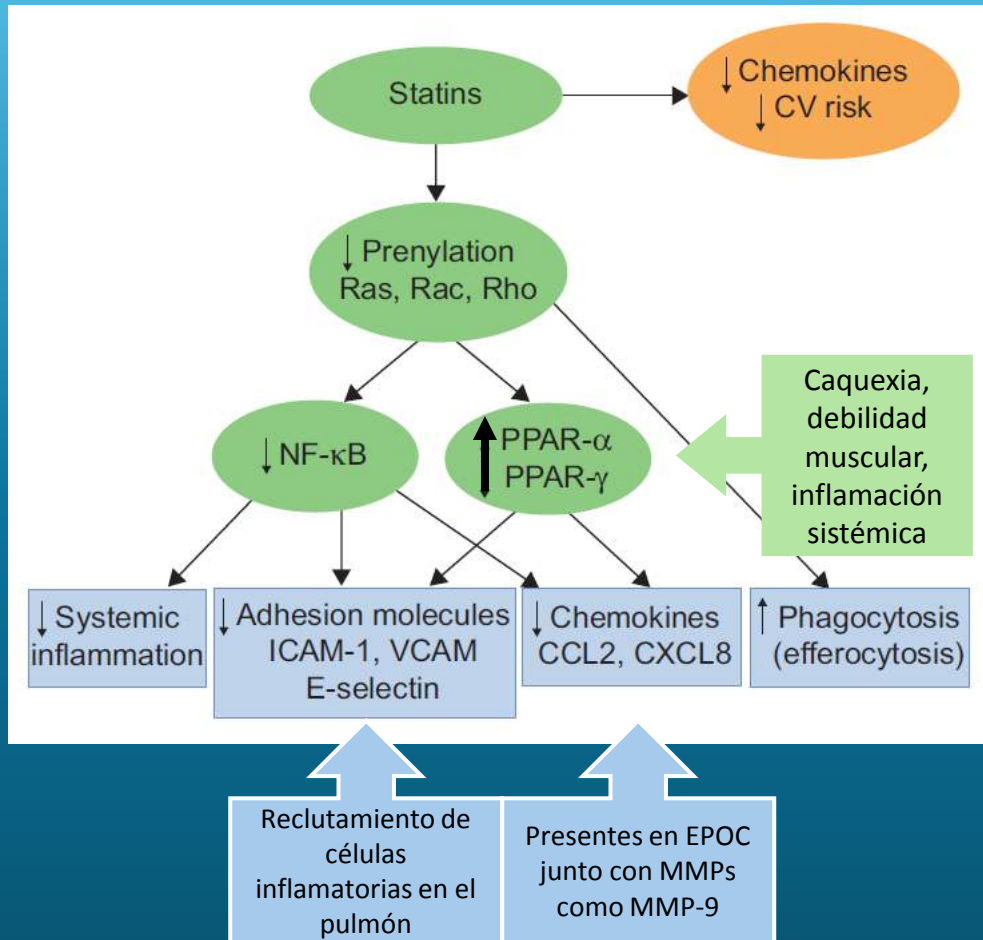


La gravedad de las bronquiectasias se relacionó con peor función pulmonar y mayor índice de enfisema



Hiperlipidemia y EPOC

Efecto sistémico de las estatinas

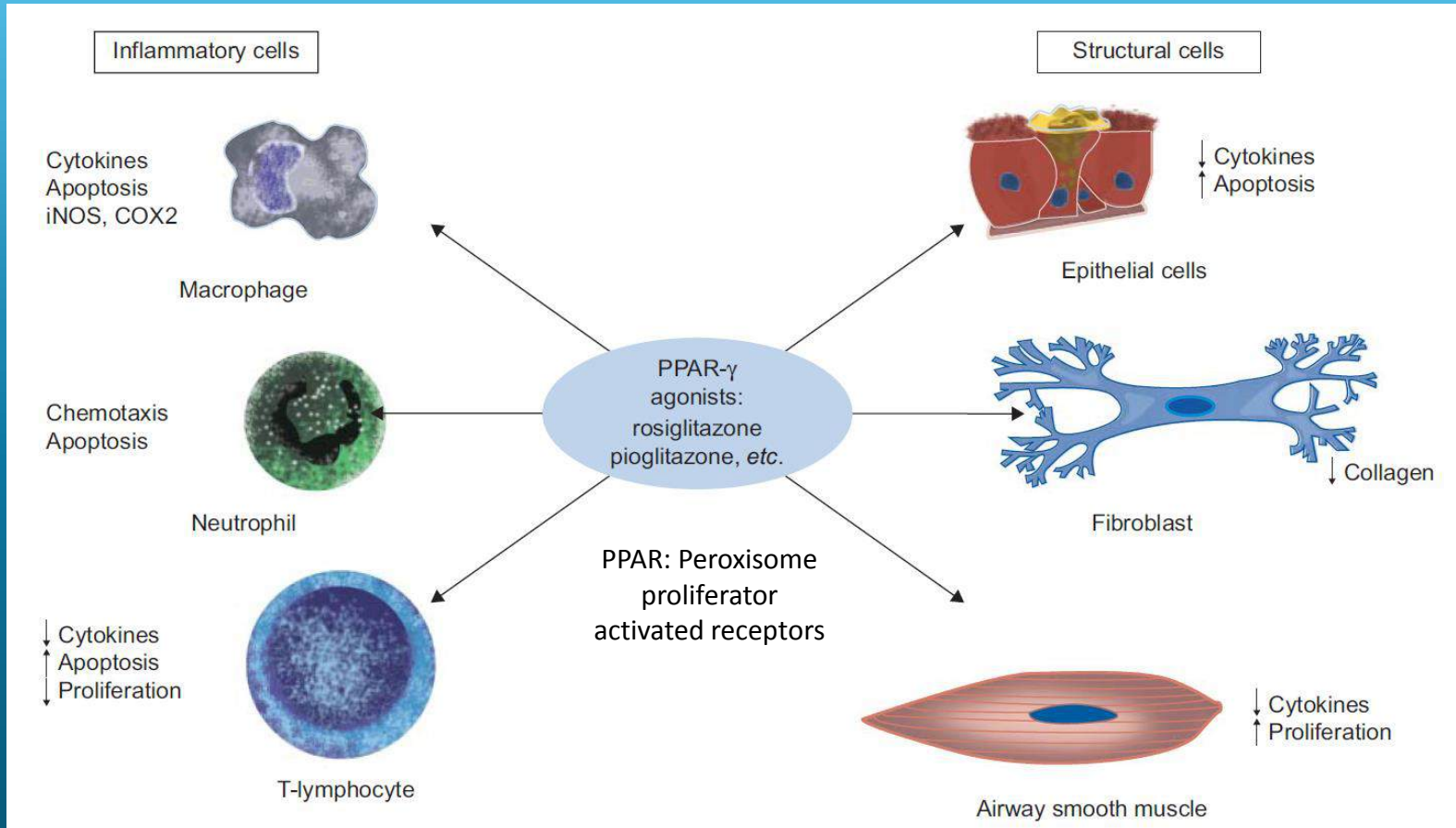


- Estatinas reducen colesterol, tienen efecto antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador¹
- Estudios observacionales encontraron asociación entre uso de estatinas y menos exacerbaciones, hospitalizaciones y tasa de mortalidad en pacientes con EPOC².
- Las estatinas previenen el desarrollo de enfisema en ratones expuestos a cigarrillo, asociado con:
 - Reducción de la expresión de TNF- α , IFN- γ y MMP-2, MMP-9 y MMP-12¹
 - Reducción de neutrófilos en el lavado broncoalveolar^{1,2}

¹Barnes PJ. *Eur Respir J* 2009; 33:1165–1185

²Mariniello DF. *J Clin Med* 2024; 13:743–758

Efecto de agonistas de PPAR- γ



Otros agonistas PPAR- γ : Clofibrato, Bezafibrato, Gemfibrozilo, Troglitazona

Barnes PJ. *Eur Respir J* 2009; 33:1165–1185



Summary



GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors, but not DPP-4 inhibitors, were associated with a lower risk of severe exacerbations compared with sulfonylureas in patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes

Study design

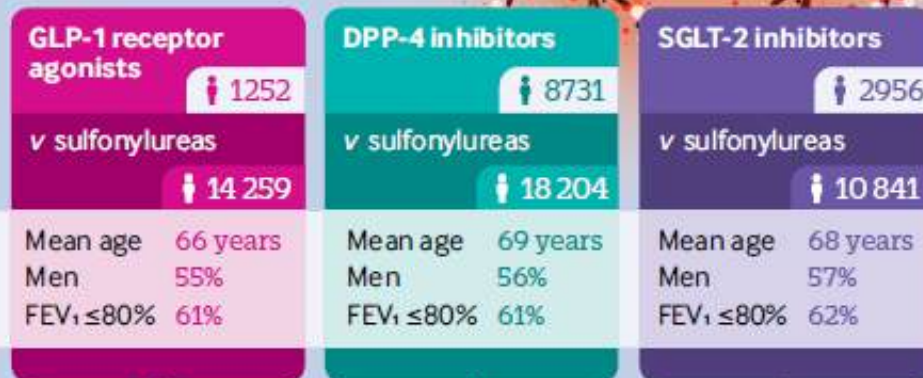


Population based cohort study

Data from UK national, primary, and secondary care datasets



Comparison



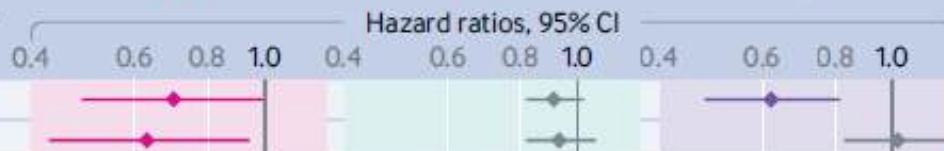
Population

Outcomes

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Severe

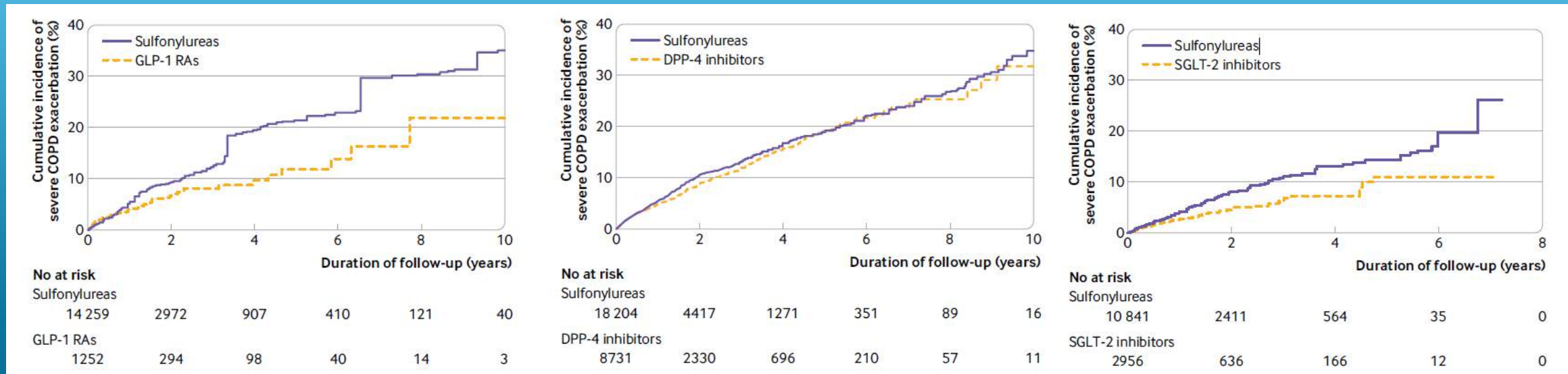
Moderate



Antidiabéticos y eEPOC

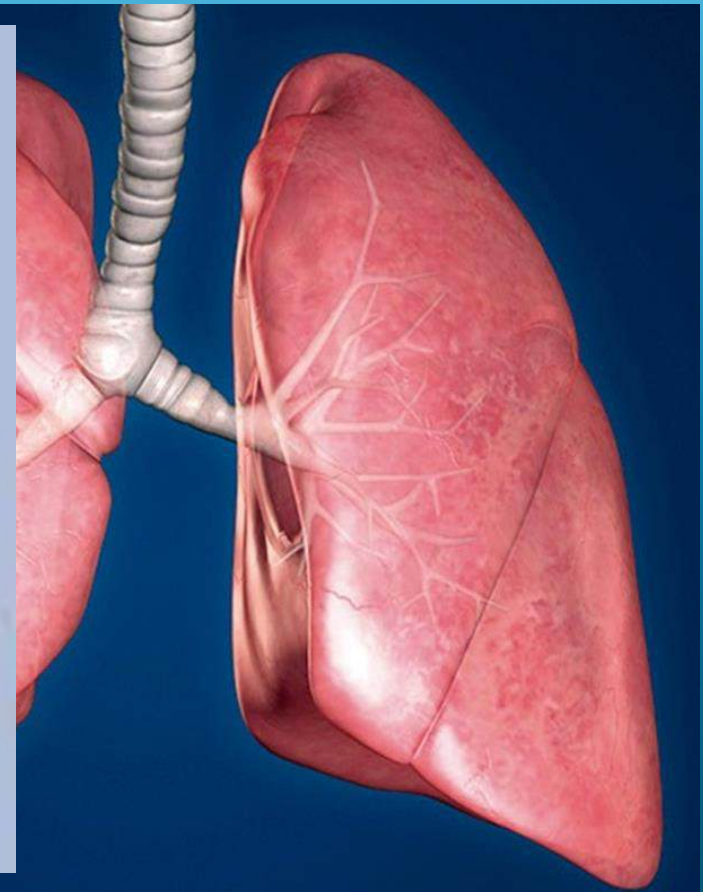
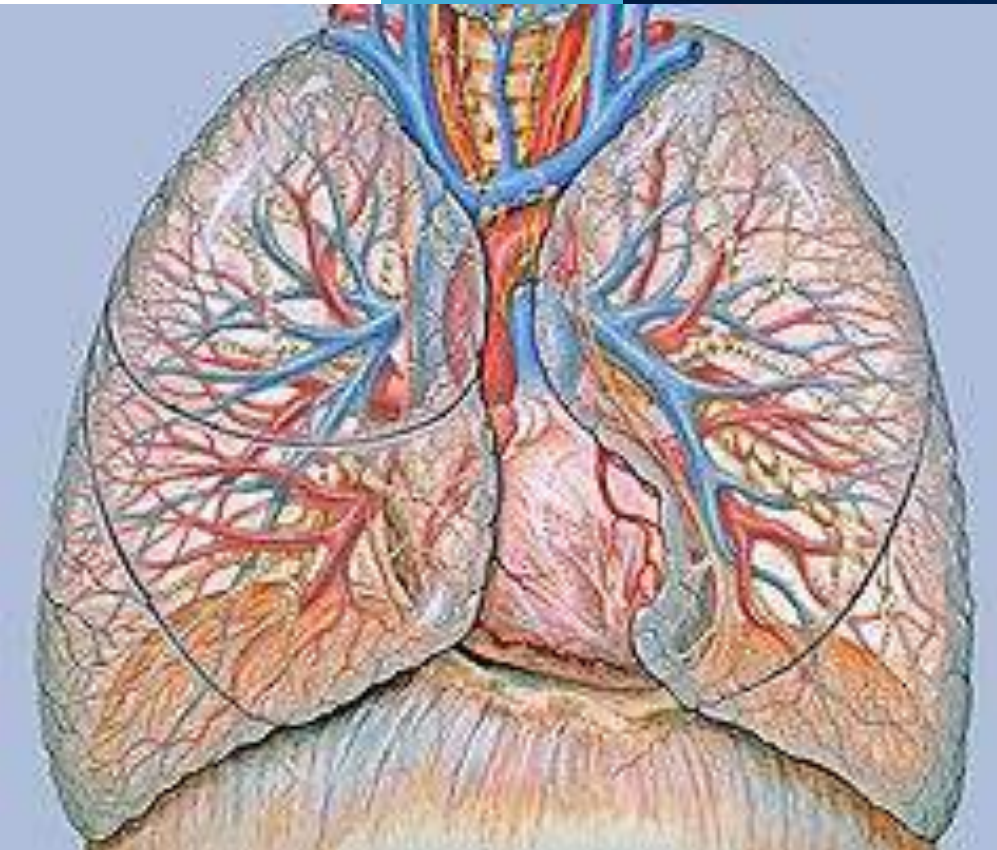
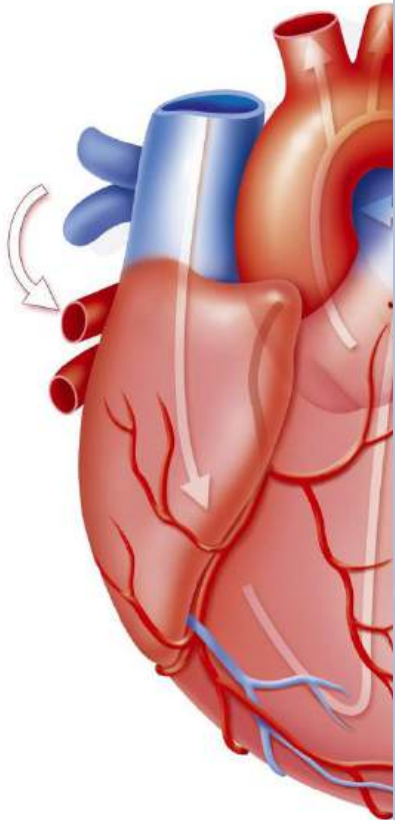
- **Agonistas de receptor GLP-1:** dulaglutide (Trulicity), exenatide (Byetta), liraglutide (Saxenda), lixisenatide (Lyxumia), semaglutide (Ozempic).
- **Inhibidores de DPP-4:** alogliptin (Inclesina), linagliptin (Trayenta), saxagliptin (Onglyza), sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus).
- **Inhibidores de SGLT-2:** canagliflozin (Invokana), dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance)
- **Sulfonilureas:** glibenclamide (Euglucon), gliclazide (Diamicron), glipizide (Minodiab), glimepiride (Amaryl), tolbutamide (Rastinon)

Antidiabéticos en eEPOC vs Sulfonilureas



El uso de agonistas del receptor GLP-1 y de inhibidores de SGLT-2 se asoció con menor riesgo de exacerbaciones severas en pacientes con EPOC y Diabetes tipo 2, comparado con sulfonilureas, mientras la reducción del riesgo asociado con uso de inhibidor de DPP4 fue nulo o muy pequeño.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN





XVI CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA



Dra. Wendy Rubiano Romero

Tema: Asbesto - Revisión

Internista – Neumóloga
Colsanitas – Compensar



Enfermedades pleuropulmonares relacionadas al Asbesto

Wendy Rubiano Romero
Internista – Neumóloga

Temario

- ¿Qué es el asbesto?
- ¿Por qué es importante?
- Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto
- Asbesto en Colombia
- Prevención
- Algoritmo diagnóstico/ seguimiento



¿Qué es el asbesto?

- El término asbesto <amianto> es genérico y se utiliza para describir diversas fibras de silicato hidratado que se encuentran disponibles de forma natural.
- Hace referencia a un conjunto de seis minerales fibrosos naturales, se agrupan en dos categorías principales en función de su composición química y las características físicas de sus fibras
- La epidemia de enfermedades relacionadas con el amianto es mundial, con un estimado de entre 107 000 y 255 000 muertes anuales por esta causa.



¿Qué es el asbesto?

Tipo de Asbesto

- a. Color b. Composición Química Nominal c. N° CAS d. Morfología

Serpentinas

95%

Crisotilo

- a. Blanca a verde grisácea, amarillenta
b. $[Mg_3(Si_2O_5)(OH)]_{4n}$
c. 12001-29-5
d. Fibras finas (<0.5 μm)

Crocidolita

- a. Azul cobalto a lavanda, verde azulado
b. $[Na_2Fe^{2+/3+}Fe^{3+/2+}(Si_8O_{22})(OH)_2]_n$
c. 12001-28-4
d. Fibras quebradizas no resistentes a los ácidos.

Amosita (Grunerita)

- a. Marrón amarillenta, gris
b. $[(Mg,Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]_n$
c. 12172-73-5
d. Fibras rectas con buena flexibilidad y regular resistencia a los ácidos;

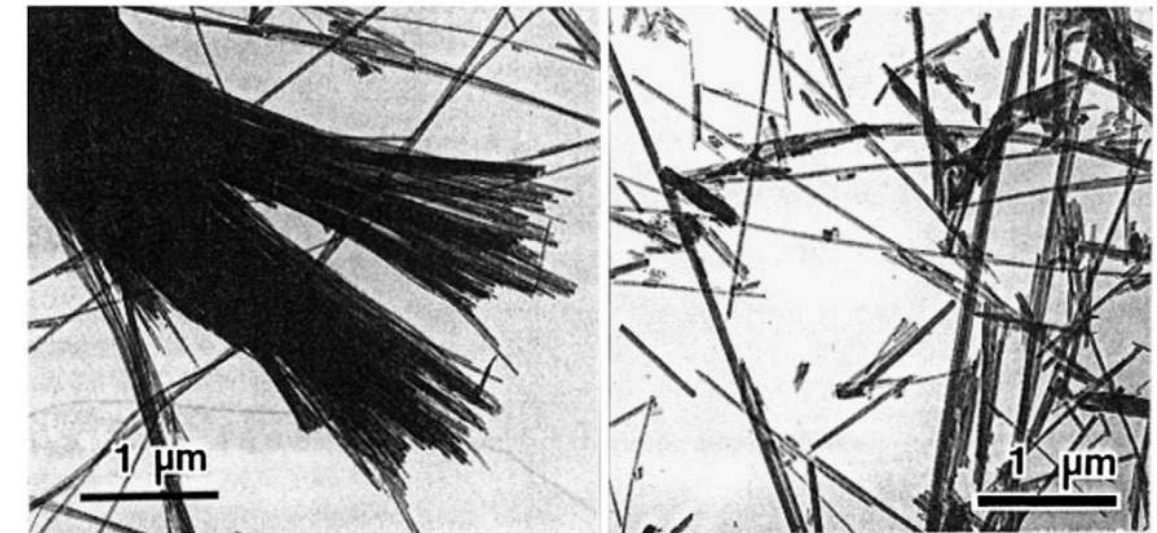


Fig. 1. Electron micrograph of chrysotile asbestos fibers.



¿Qué es el asbesto?

Tipo de Asbesto

- a. Color b. Composición Química Nominal c. N° CAS d. Morfología

Anfíboles

• Antofilita

a. Gris, blanca, gris, marrón, verde

b. $(\text{Mg}, \text{Fe}^{2+})_7 \text{Si}_8 \text{O}_{22} (\text{OH})_2]_n$

c. 77536-67-5

d. Fibras cortas y quebradizas con buena resistencia a los ácidos.

• Actinolita

a. Verde

b. $\text{Ca}_2 (\text{Mg}, \text{Fe}_2^+)_5 \text{Si}_8 \text{O}_{22} (\text{OH})_2]_n$

c. 77536-66-4

d. Fibras más gruesas y menos flexibles que el crisotilo; buena resistencia a los ácidos

• Tremolita

a. Gris-blanca, verde, amarilla, azul

b. $\text{Ca}_2 \text{Mg}_5 (\text{Si}_8 \text{O}_{22}) (\text{OH})_2]_n$

c. 77536-68-6

d. Fibras quebradizas con buena resistencia a los ácidos.

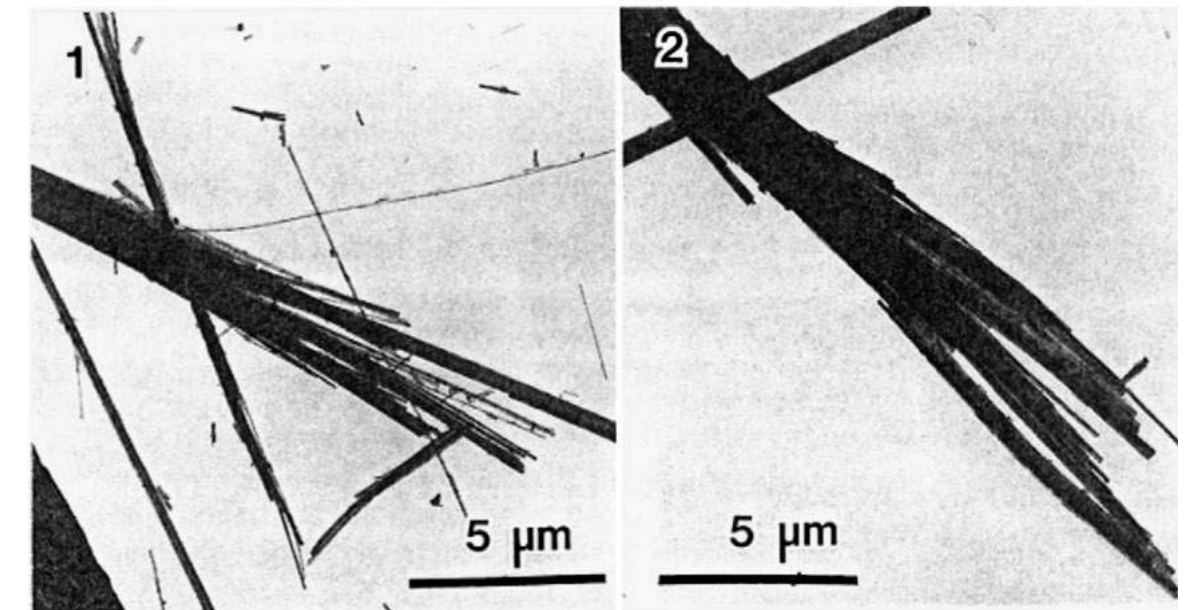


Fig. 2. Electron micrograph of amphibole fibers. (1) Crocidolite. (2) amosite.



¿Qué es el asbesto?

¿Cuál es el diámetro de la fibra de amianto que se relaciona con el desarrollo de mesotelioma?

- A. $> 0.3 \mu\text{m}$
- B. $< 1 \mu\text{m}$
- C. $< 0.3 \mu\text{m}$
- D. $> 0.15 \mu\text{m}$



¿Qué es el asbesto?

TABLE 1 Fiber dimensions and ARDs

ARD	Diameter (μm)	Length (μm)
Fibrosis	<3	≥ 5
Mesothelioma	<0.1	≥ 5
Lung Cancer	>0.15	>10

DOI: 10.1002/ajim.23321

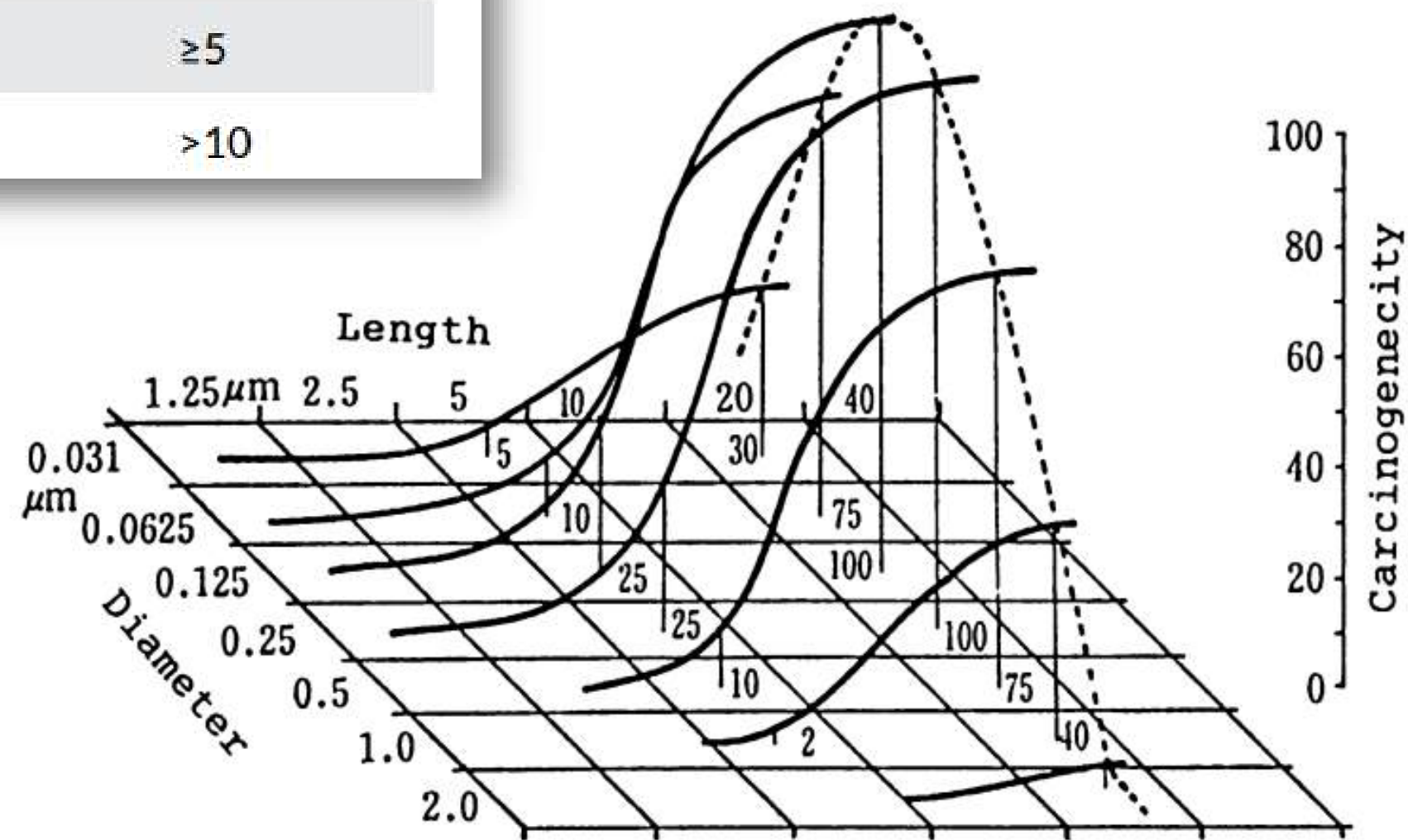


Fig. 9. Carcinogenicity of fibrous minerals by Pott [8]. His animal experiments revealed that thin and long fibers being stable in the body showed high carcinogenicity in spite of the crystal structure and chemical composition.

¿Qué es el asbesto?



Asbesto friable (material de baja densidad)

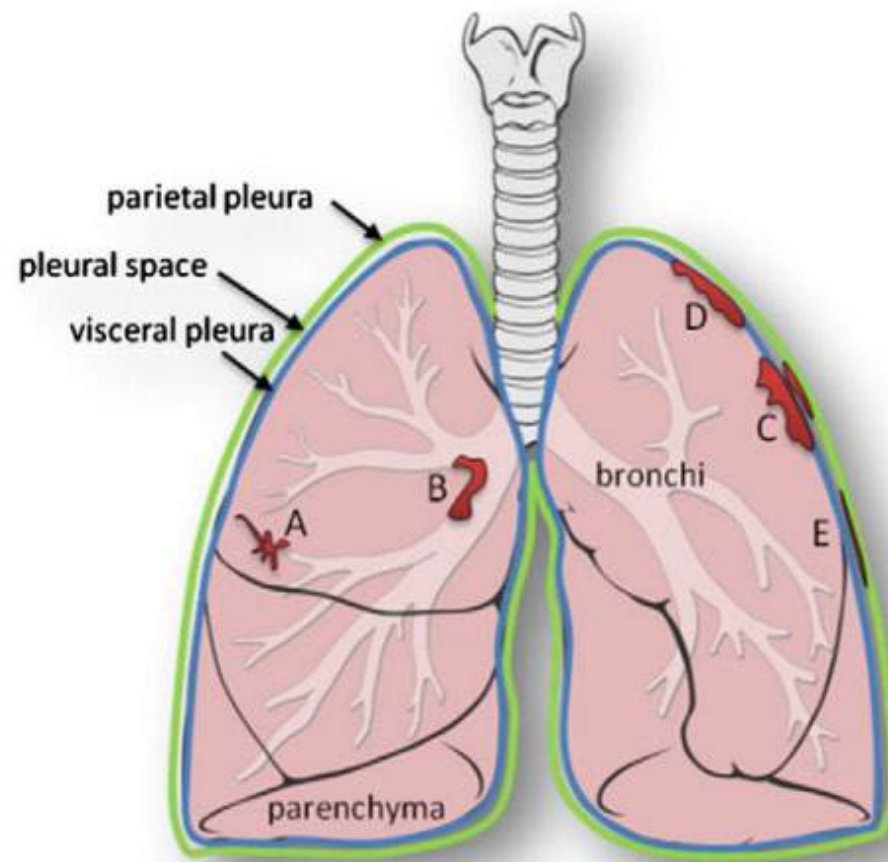
- Materiales que contienen asbesto (MCA) que pueden fácilmente ser reducidos a polvo o desmoronarse cuando se estrujan con las manos, al ejercer una presión moderada. Estos materiales pueden contener altos porcentajes de fibras de asbesto, las cuales son más propensas a ser liberadas hacia el aire si el material es alterado.
- Los pulverizados en retardantes y material aislante. Los usados para aislantes térmico y acústico. Los respaldos de las láminas de vinilo y las cubiertas de piso en linóleo. Los revestimientos calorífugos, tales como aislantes para tuberías.



Asbesto no friable (asbesto aglutinado)

- Son fabricados usando un compuesto vinculante, tal como el cemento, mezclado con una proporción de asbesto. La proporción de asbesto puede variar, por ejemplo, en el caso de las empaquetaduras y las pastillas de frenos, el contenido de asbesto puede llegar hasta el 50%.
- Productos de asbesto-cemento (laminas o tejas lisas, perfiladas y corrugadas que se usan en paredes, cielorrasos y techos, artículos moldeados tales como bajantes y tanques de agua). Plásticos reforzados fin fibras de asbesto. Empaques. Adhesivos, pinturas y revestimientos. Baldosas para el piso. Prendas de vestir y frazadas para combatir incendios

¿Qué es el asbesto?



Label	Pathology	Site
A	Asbestosis	Parenchyma
B	Bronchogenic carcinoma (lung cancer)	Bronchi
C	Mesothelioma	Pleurae
D	Pleural fibrosis	Pleurae
E	Pleural plaque	Parietal pleura

Fig. 1. Diagram showing the situation of the types of pathology caused by fibres.

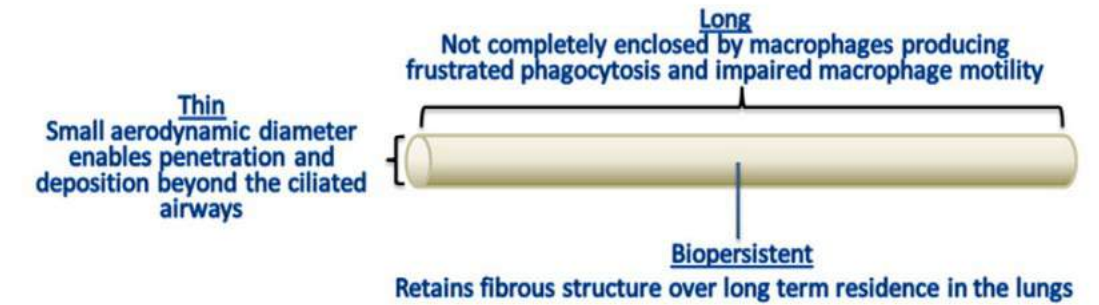


Fig. 2. Diagram summarising the fibre pathogenicity paradigm. Three biophysical characteristics govern whether a fibre will be pathogenic – length, thinness and biopersistence (see text for clarification).

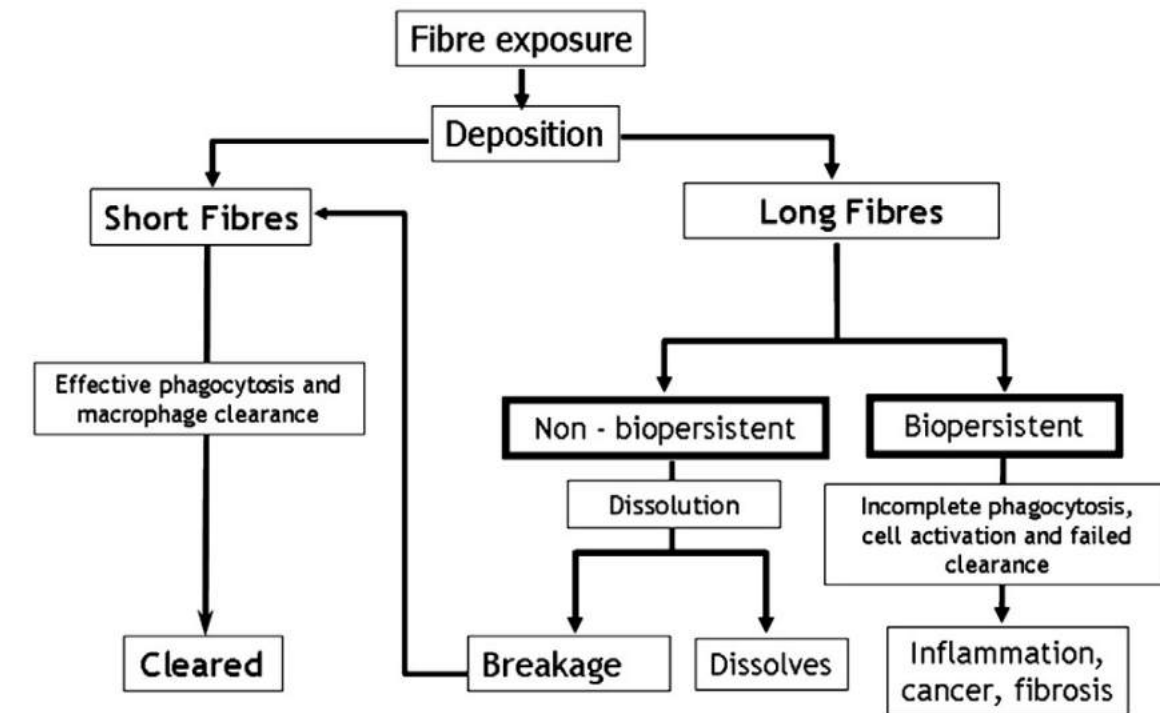


Fig. 3. Summary of how length and biopersistence interact to lead to the accumulation of long biopersistent fibres as the effective dose for inflammation, cancer and fibrosis.

¿Qué es el asbesto?

ASBESTOS FIBER CONCENTRATIONS IN MILLION FIBERS/G LUNG TISSUE (GEOMETRIC MEAN \pm SD) FOR DIFFERENT DISEASES IN TWO CASE SERIES ASSEMBLED FROM DIFFERENT WORKFORCES WITH DIFFERENT OCCUPATIONAL EXPOSURES*

Disease	Chrysotile		Tremolite		Amosite		Number†	
	Quebec miners and millers	Pacific shipyard trades	Quebec miners and millers	Pacific shipyard trades	Quebec miners and millers	Pacific shipyard trades	Quebec miners and millers	Pacific shipyard trades
Asbestosis	30 \pm 5‡	0.005 \pm 300	140 \pm 6‡	0.034 \pm 125	N/A	10.0 \pm 6.6‡	23	23
Airway fibrosis	27 \pm 4‡	0 \pm 1,000§	120 \pm 3‡	0.092 \pm 73	N/A	4.3 \pm 12.0‡	33	16
Mesothelioma	34 \pm 5§	0.004 \pm 250	180 \pm 4§	0.051 \pm 63	N/A	0.9 \pm 7.6	15	83
Pleural plaques	15 \pm 5	0.004 \pm 250	75 \pm 6	0.049 \pm 65	N/A	1.4 \pm 7.8§	63	103
Lung cancer	13 \pm 6	0.031 \pm 150	49 \pm 5	0.210 \pm 13	N/A	1.1 \pm 8.3	36	32
No disease	2 \pm 20	0.035 \pm 81	9 \pm 10	0.079 \pm 85	N/A	0.7 \pm 5.1	6	8

* Data derived from Table 3 in Churg and colleagues (9) and Tables 4–6 in Churg and Vedal (10): mean and SD rounded to one decimal place for amosite in relation to mesothelioma and no disease for Pacific shipyard trades.

† Refers to the number of subjects for whom specimens were available for analysis.

‡ $p < 0.05$ for difference from no disease controlling for the presence of other asbestos-related disease in multiple linear regression analyses.

§ $p < 0.10$ for difference from no disease controlling for the presence of other asbestos-related disease in multiple linear regression analyses.



¿Qué es el asbesto?

¿Cuál es el diámetro de la fibra de amianto que se relaciona con el desarrollo de mesotelioma?

- A. $> 0.3 \mu\text{m}$
- B. $< 1 \mu\text{m}$
- C. $< 0.3 \mu\text{m}$**
- D. $> 0.15 \mu\text{m}$



¿Por qué es importante?

Int. J. Environ. Res. Public Health 2018, 15, 1000; doi:10.3390/ijerph15051000

Global Asbestos Disaster




Sugio Furuya ¹, Odgerel Chimed-Ochir ², Ken Takahashi ³ , Annette David ⁴ 
and Jukka Takala ^{5,*} 

Table 2. Asbestos-related lung cancer and other asbestos-related deaths.

Methods of Estimated Lung Cancer Deaths Using Mesothelioma as a Proxy for Asbestos Use	Lung Cancer or Asbestos Related Cancers/Mesothelioma Death Ratio	Global	China	EU28
McCormack, Peto et al. (2013) average estimate [12] using chrysotile, lung cancer, all exposed ⁱ , GBD 2016	6.1	184,269		
McCormack, Peto et al. (2013), low–high estimates, lung cancer, all exposed ⁱⁱ , GBD 2016	2.0–10	55,224–302,208		
Asbestos-related cancers ⁱⁱⁱ (occupational exposure to asbestos, IHME 2016)	6.92 ^{iv}			
Mesothelioma, work		27,612	2178	10,480
ARLC (Asbestos related lung cancer), work		181,450	17,971	70,291
Ovarian cancer, work		6022	270	2868
Larynx cancer, work		3743	198	1287
Total asbestos related cancer at work (GBD 2016/Odgerel C-O 2017)		22,322 _{work} /242,802 _{work} ^v		
		Mid point 232,562		
Total asbestos (all exposed) using mesothelioma _{all-work} as proxies (GBD 2016/Odgerel C-O 2017)		243,223 _{all} /260,029 _{all} ^{vi}		
		Mid point 254,626		

^{i,ii}—included all exposed cases (occupational + non-occupational). ⁱⁱⁱ—Mesothelioma, ARLC, ovarian and larynx cancer. ^{iv}— (ARLC + Ovarian + Larynx cancer + /Occupational mesothelioma. ^v—35,087 × 6.92. ^{vi}—38,388 × 6.92.

- En 1907, el primer caso registrado de asbestosis se registró en un trabajador textil de 33 años en Londres.
- No fue hasta la década de **1930** que se reconocieron los problemas de salud debidos a la exposición al amianto.
- Las enfermedades pulmonares y pleurales relacionadas con el asbesto comprenden un amplio espectro de enfermedades benignas y malignas, con una alta carga de morbimortalidad.



¿Por qué es importante?

¿ El asbesto es clasificado como carcinógeno de que grupo?

A. Grupo 2A

B. Grupo 1

C. Grupo 2B

D. Grupo 3



¿Por qué es importante?

International Agency for Research on Cancer



Group	Classification	Number of agents
Group 1	Carcinogenic to humans	129 agents
Group 2A	Probably carcinogenic to humans	96 agents
Group 2B	Possibly carcinogenic to humans	321 agents
Group 3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	499 agents

Existe una sólida base científica que respalda su capacidad para inducir cáncer en los seres humanos.

CAS No.	Agent	Group	Volume	Volume publication year	Evaluation year	Additional Information
1332-21-4, 12172-73-5, 12001-29-5, 12001-28-4	Asbestos (all forms, including actinolite, amosite, anthophyllite, chrysotile, crocidolite, tremolite)	1	14, Sup 7, 100C	2012	2009	NB Mineral substances (e.g. talc or vermiculite) that contain asbestos should also be regarded as carcinogenic to humans NB2 These CAS Nos are for substances that CAS does not treat in its regular CA index

Las estimaciones más recientes, la producción mundial anual de amianto es de unos 2 millones de toneladas, de las cuales el 90% se origina en Rusia, China, Brasil y Kazajstán. Aproximadamente el 50% del amianto producido se utiliza en China y la India, seguidas de Brasil, Indonesia y Rusia.



¿Por qué es importante?

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (2024) 150:282
<https://doi.org/10.1007/s00432-024-05802-6>

Global burden of mesothelioma attributable to occupational asbestos exposure in 204 countries and territories: 1990–2019

Zhiming Chen¹ · Yikuan Cai¹ · Tongyin Ou¹ · Hu Zhou¹ · Huajie Li¹ · Zhizhi Wang¹ · Kaican Cai¹

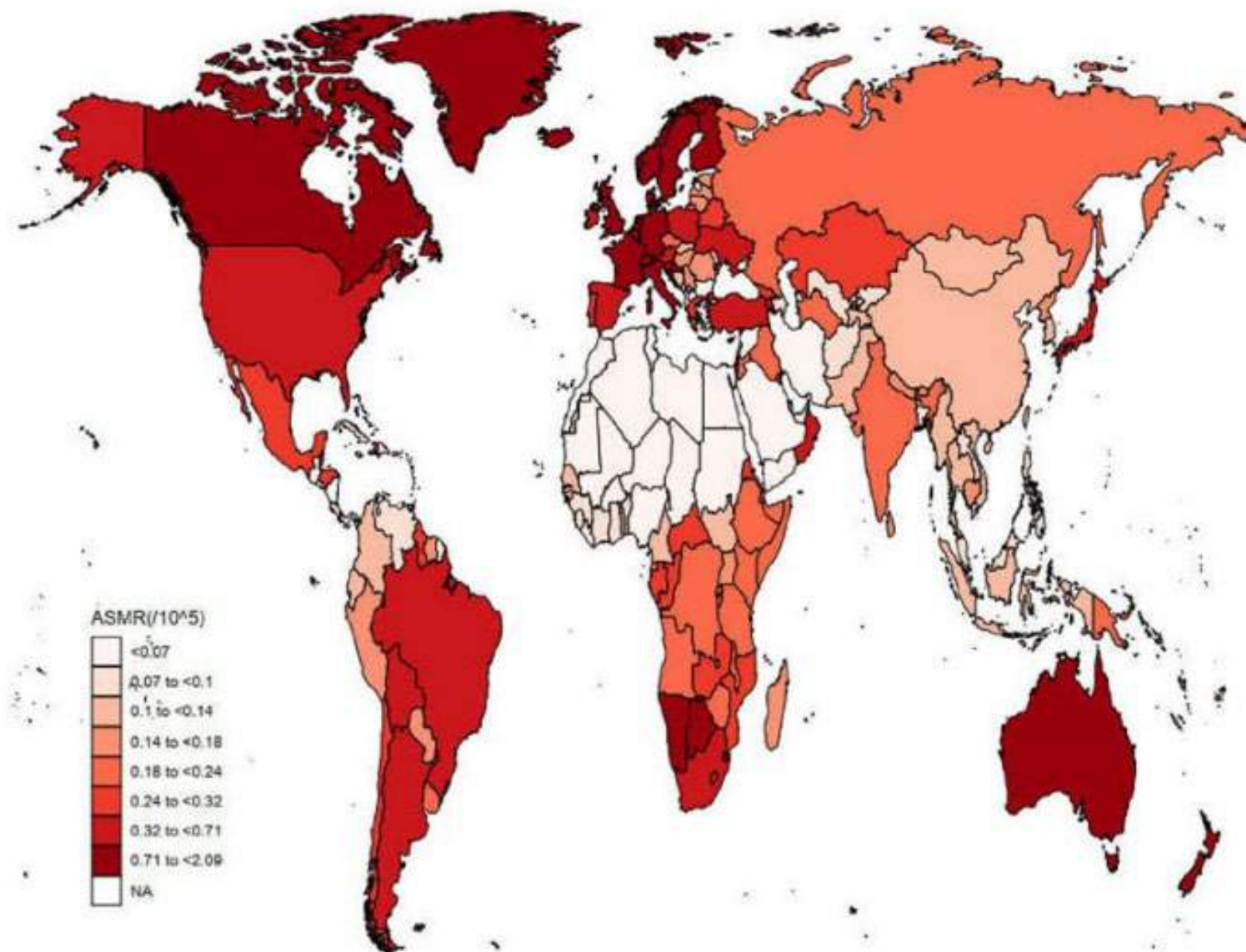
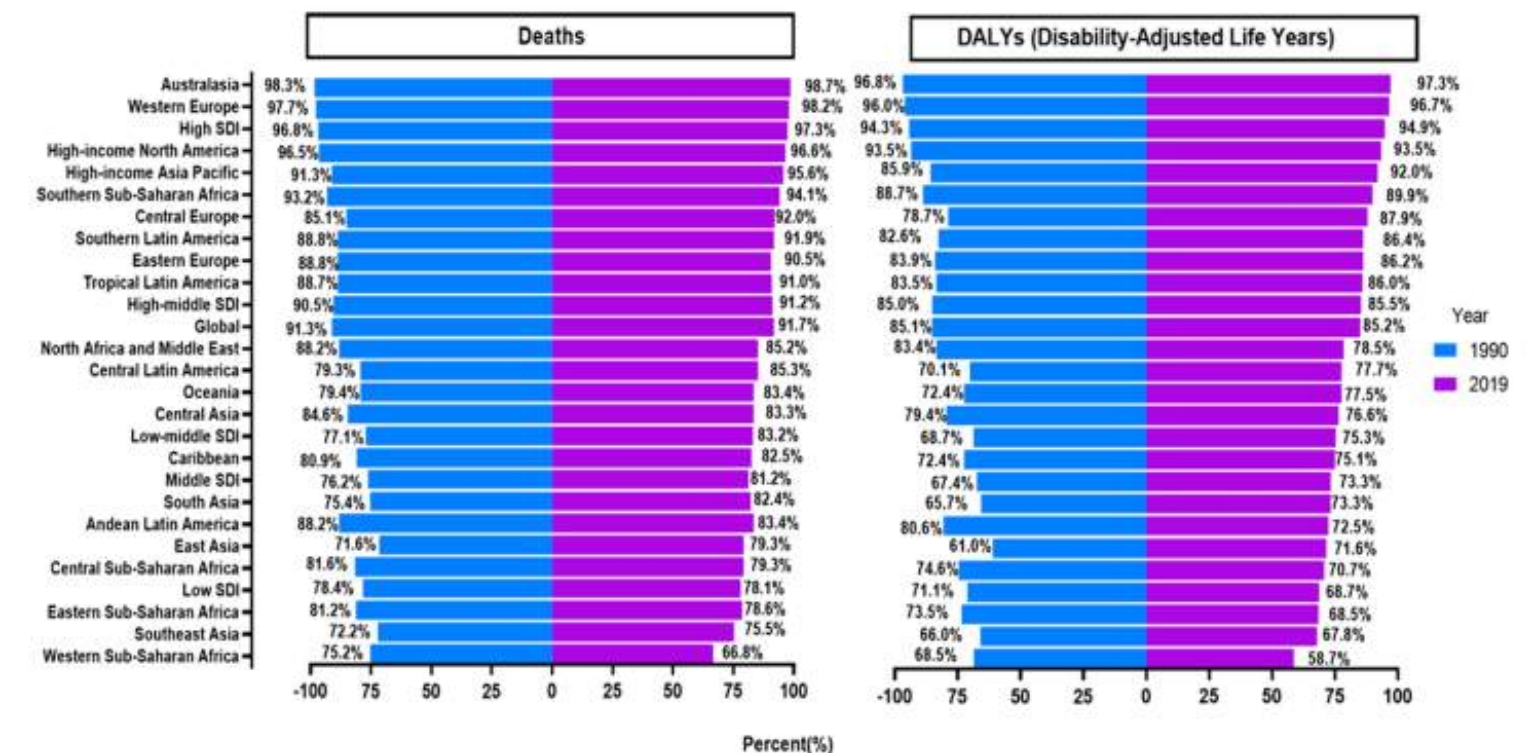


Fig. 1 Proportion of mesothelioma deaths and DALYs attributable to occupational asbestos exposure globally and in 26 GBD regions in 1990 and 2019. DALYs, disability-adjusted life-years; GBD, Global Burden of Disease Study



En 2019, 91.7% muertes por mesothelioma fueron atribuibles a exposición ocupacional de asbestos: **26,820 muertes** (95% UI 24,312-28,622) y **569,429 discapacidad** (95% UI 509,956-617,484).



¿Por qué es importante?

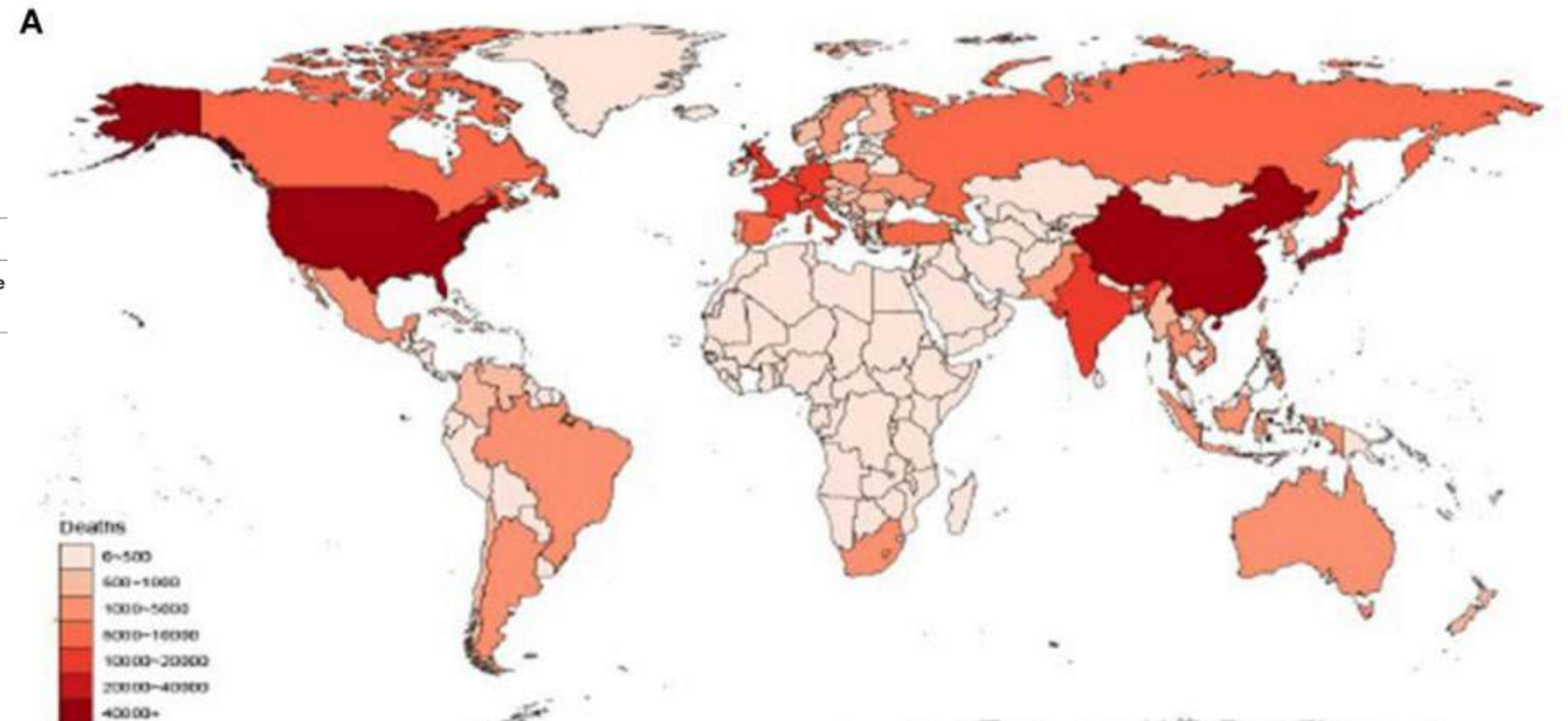
ORIGINAL RESEARCH
published: 17 June 2022
doi: 10.3389/fpubh.2022.928937

The Burden of Trachea, Bronchus, and Lung Cancer Attributable to Occupational Exposure From 1990 to 2019

Haifeng Li^{1†}, Jingwen Guo^{2†}, Hongsen Liang², Ting Zhang², Jinyu Zhang², Li Wei², Donglei Shi², Junhang Zhang^{2*} and Zhaojun Wang^{2*}

TABLE 2 | All age deaths and age-standardized DALY of patients with TBL cancer exposure to OCs across countries with different SDI values.

OC exposure	Location	Deaths number (95% UI)			ASDR (95% UI, per 100,000 population)		
		1990	2019	Percentage change	1990	2019	Percentage change
Asbesto	High-middle SDI	26723.5 (18291.2–35936.9)	47642.2 (32335–64520.1)	78.3%	52.75 (35.81–71.25)	41.91 (27.66–57.59)	–20.5%
	High SDI	87162.1 (62583.3–110324.8)	119560.5 (87245.8–151754.3)	37.2%	154.54 (109.2–198.9)	96.1 (68.04–123.14)	–37.8%
	Low-middle SDI	1864.2 (1097.9–3331.5)	7856.3 (5005.6–11325.4)	321.4%	7.27 (4.27–13)	11.8 (7.47–17.2)	62.3%
	Low SDI	597.4 (256.4–1894)	1620.8 (825.9–4088.3)	171.3%	5.91 (2.57–18.87)	7.03 (3.58–18.04)	19%
	Middle SDI	5797.1 (3727.5–8500.6)	21930.4 (14176.5–31666.9)	278.3%	12.95 (8.29–18.92)	17.11 (10.99–24.77)	32.1%



La exposición ocupacional al amianto causa más de 100 000 muertes en todo el mundo cada año



¿Por qué es importante?

¿ El asbesto es clasificado como carcinógeno de que grupo?

A. Grupo 2A

B. Grupo 1

C. Grupo 2B

D. Grupo 3



Awareness, knowledge and training gaps regarding asbestos among General Practitioners: a pilot study

GIANCARLO RIPABELLI, ANGELO SALZO, MICHELA LUCIA SAMMARCO, MANUELA TAMBURRO
Department of Medicine and Health Sciences "Vincenzo Tiberio", University of Molise, Campobasso, Italy

Item	Yes N (%)	No N (%)	Association with knowledge score
Q9 Does fibers presence in the sputum only indicate a previous asbestos exposure?	19 (67.8)	9 (32.2)	0.80
Q10 Does exertion's dyspnoea followed by rest dyspnoea the represent main symptom of asbestosis?	13 (46.4)	15 (53.6)	0.05
Q11 Should asbestosis be reported to the judicial authority in addition to Italian Workers' Compensation Authority?	13 (46.4)	15 (53.6)	0.05
Q12 Is the latency period of mesothelioma typically longer than 25 years?	11 (39.3)	17 (60.7)	< 0.01*
Q13 Does the computed tomography the represent medical examination for diagnosis and staging of pleural mesothelioma?	23 (82.1)	5 (17.9)	0.09
Q14 Are asbestos and tobacco smoking synergic risk factors for the development of pleural mesothelioma?	20 (71.4)	8 (28.6)	0.38
Q15 Is asbestos exposure permitted only in case of disposal of areas and/or artefacts containing asbestos?	25 (89.3)	3 (10.7)	< 0.01*
Q16 Which diseases are associated with asbestos exposure?			
(a) Pulmonary asbestosis	26 (92.8)	2 (7.2)	0.01*
(b) Pleural plaques and/or thickness	18 (64.3)	10 (35.7)	0.18
(c) Pleural mesothelioma	27 (96.4)	1 (3.6)	0.7
(d) Pericardial mesothelioma	12 (42.9)	16 (57.1)	< 0.01*
(e) Peritoneal mesothelioma	12 (42.9)	16 (57.1)	0.03*
(f) Mesothelioma of tunica vaginalis testis	9 (32.1)	19 (67.9)	0.03*
(g) Lung cancer	20 (71.4)	8 (28.6)	0.04*
(h) Larynx cancer	8 (28.6)	20 (71.4)	0.02*
(i) Ovarian cancer	2 (7.2)	26 (92.8)	0.05
(j) Meningioma	0 (0)	28 (100)	nc
(k) Hodgkin lymphoma	5 (17.9)	23 (82.1)	0.29
(l) Non-Hodgkin lymphoma	3 (10.7)	25 (89.3)	0.17

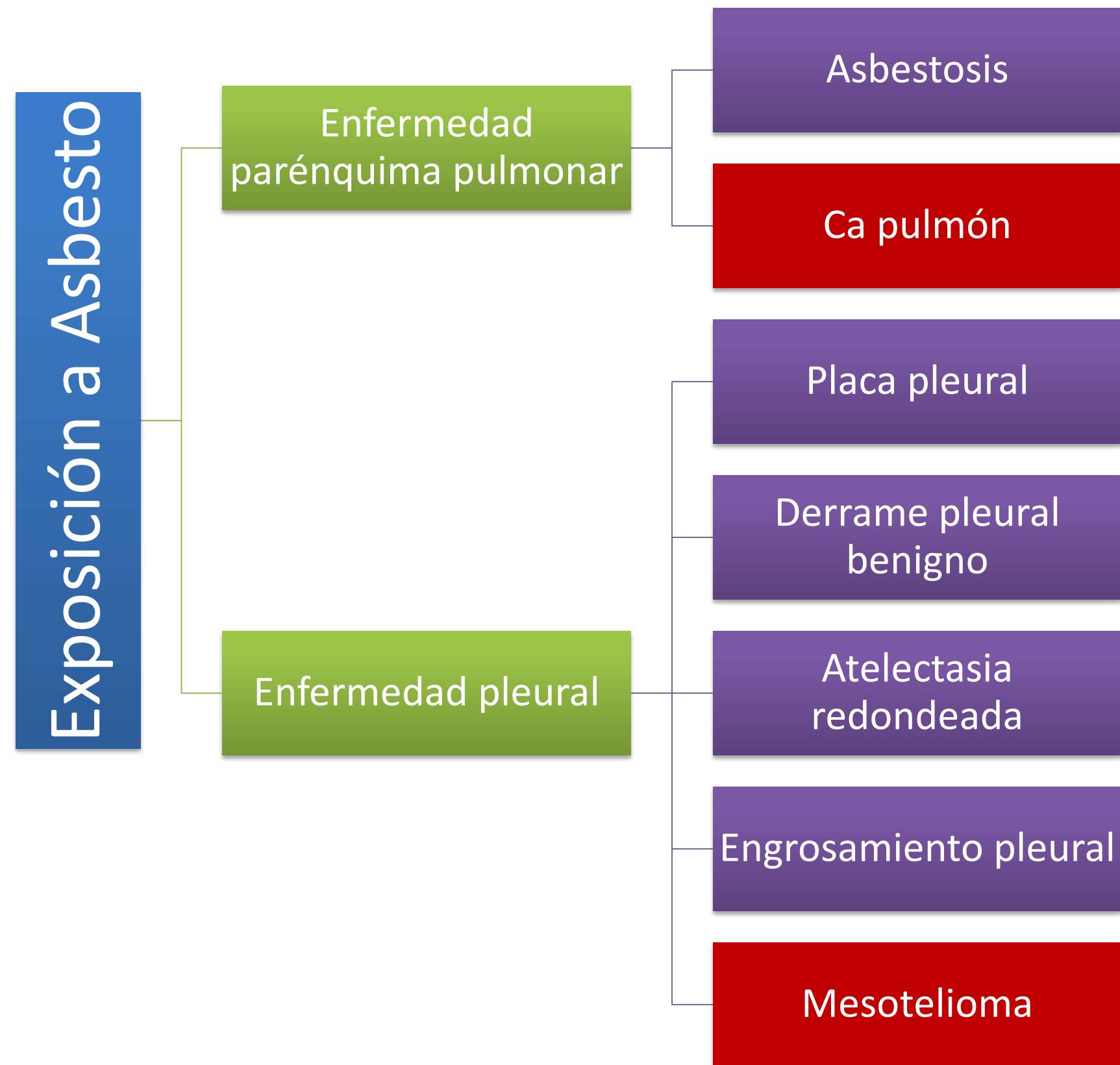


Awareness, knowledge and training gaps regarding asbestos among General Practitioners: a pilot study

GIANCARLO RIPABELLI, ANGELO SALZO, MICHELA LUCIA SAMMARCO, MANUELA TAMBURRO
Department of Medicine and Health Sciences "Vincenzo Tiberio", University of Molise, Campobasso, Italy

Q17 Which are the radiological signs of asbestosis?			
(a) Pleural plaques	17 (62.9)	10 (37.1)	< 0.01*
(b) Thin basal reticular aspects	11 (40.7)	16 (59.2)	0.10
(c) Diffuse reticular-nodular pulmonary framework	19 (70.4)	8 (29.6)	0.40
(d) <u>Air bronchogram</u>	2 (7.4)	25 (92.6)	nc
Q18 From which anatomical structures does the malignant mesothelioma originate?			
(a) Pleura	28 (100)	0 (0)	nc
(b) Pericardium	27 (96.4)	1 (3.6)	0.06
(c) Peritoneum	27 (96.4)	1 (3.6)	0.06
(d) Tunica vaginalis	22 (78.6)	6 (21.4)	0.14
(e) <u>Lymph nodes</u>	14 (50.0)	14 (50.0)	0.01*
(f) <u>Meninges</u>	9 (32.1)	19 (67.9)	< 0.01*
(g) <u>Myocardium</u>	13 (46.4)	15 (53.6)	0.05

Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto



Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto

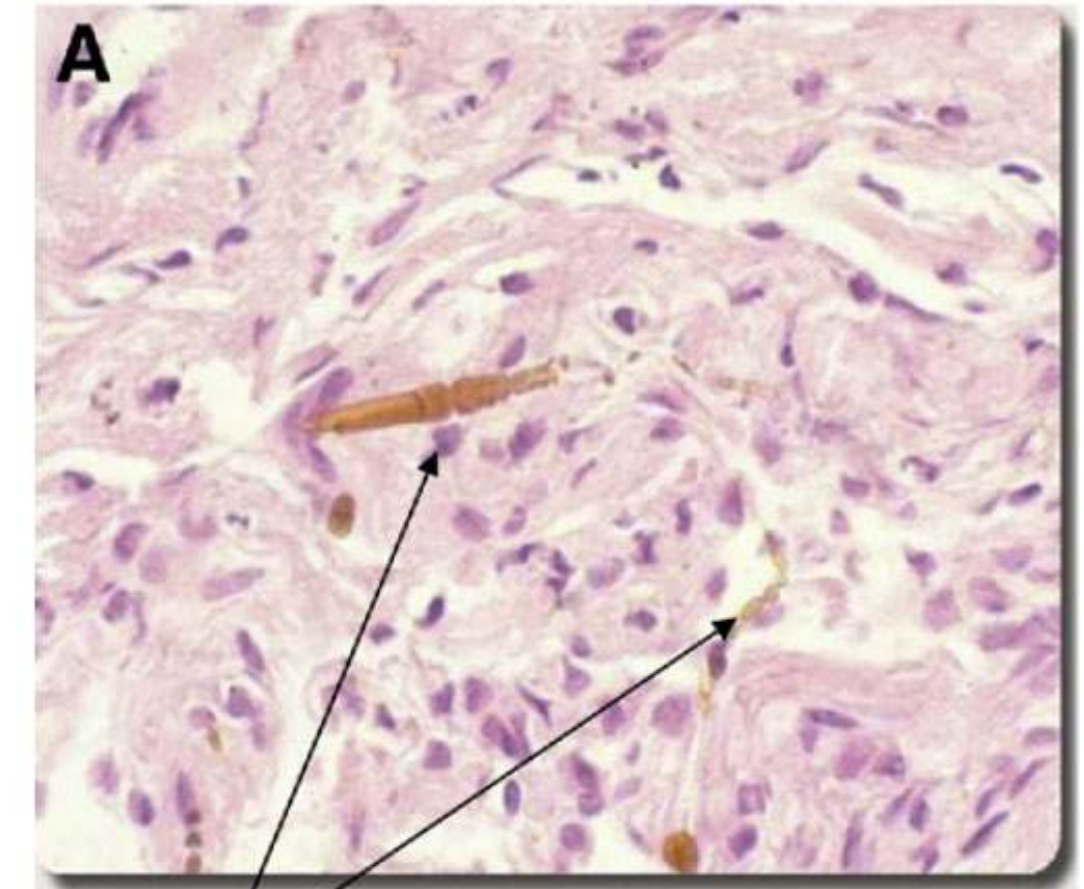
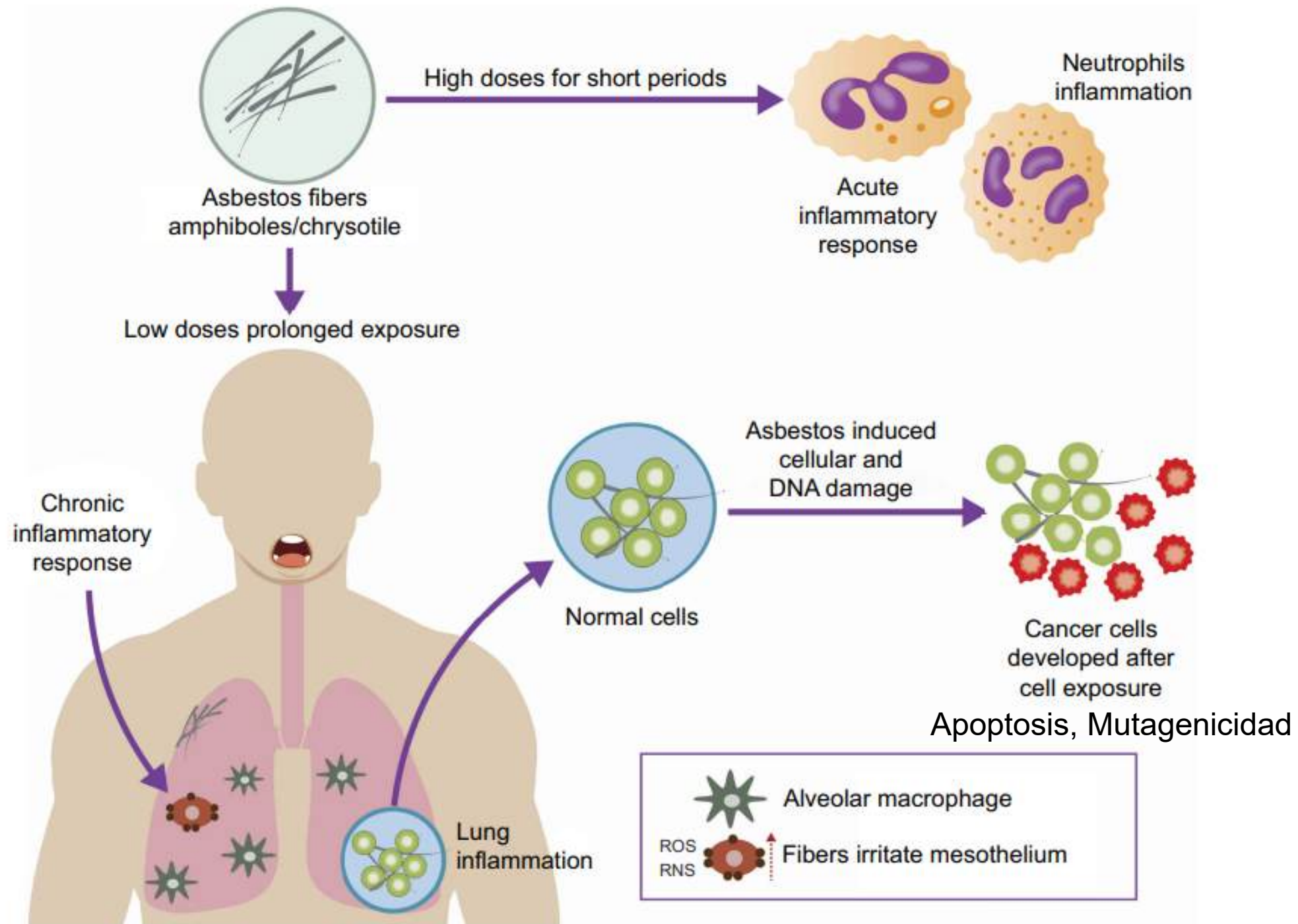
Table 1. Clinical characteristics of ARDs

Disease	Presenting symptoms	Chest X-ray findings	Treatment
Asbestosis	Dyspnoea and dry cough	Bilateral, irregular reticulo-nodular opacities at the lung bases	No effective therapies, supportive and symptomatic care No effective therapies Drainage to alleviate symptoms, spontaneously resolve completely Restoring the pulmonary capacity/ breathing comfort No effective therapies, supportive and symptomatic care Multimodality treatment including surgery, radiotherapy and chemotherapy Chemotherapy, multimodality treatment
PPs	Asymptomatic	Discrete elevated areas of hyaline fibrosis from parietal pleura, white shaggy appearance	
BAPE	Usually asymptomatic	Small-to-moderate size and unilateral pleural effusion, may be massive or bilateral	
RA	Usually asymptomatic	Rounded mass-like opacity in the peripheral lung	
DPT	Dyspnoea	Continuous, smooth pleural shadowing extending over at least one quarter of the chest wall with blunting of one or more costophrenic angles	
LC	Cough, dyspnoea and chest pain	A mass in the lungs +/- enlarged lymph nodes	
MM	Chest pain, dyspnoea and cough	Unilateral pleural effusion, occasionally multiple pleural masses or with pleural thickening	

PP, pleural plaque; BAPE, benign asbestos pleural effusion; RA, rounded atelectasis; DPT, diffuse pleural thickening; LC, lung cancer; MM, malignant mesothelioma; ARD, asbestos-related disorder.



Fisiopatología



Asbestos bodies on histology

Figure 1 Cellular damage induced by exposure to asbestos. High doses of asbestos during short periods promote acute inflammation of neutrophils. Low doses during prolonged exposure periods promote neutrophil accumulation and thus acute inflammation. Free radicals, ROS and RNS result from the chronic inflammation generated by the prolonged phagocytic activity by macrophages. This condition causes DNA damage inducing the activation of proto-oncogenes, cell proliferation, and susceptibility to mutations.

Abbreviations: ROS, reactive oxygen species; RNS, reactive nitrogen species.

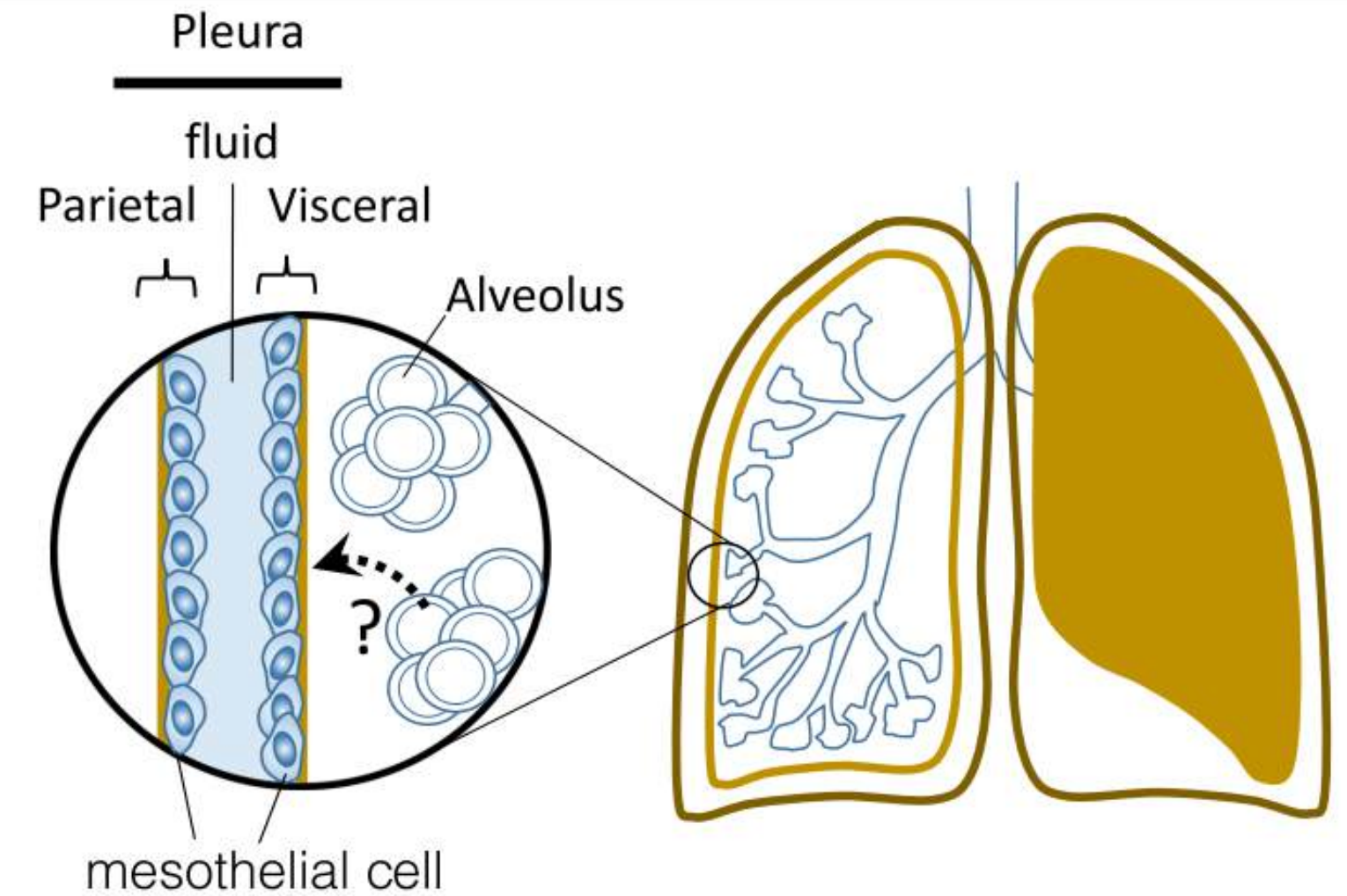
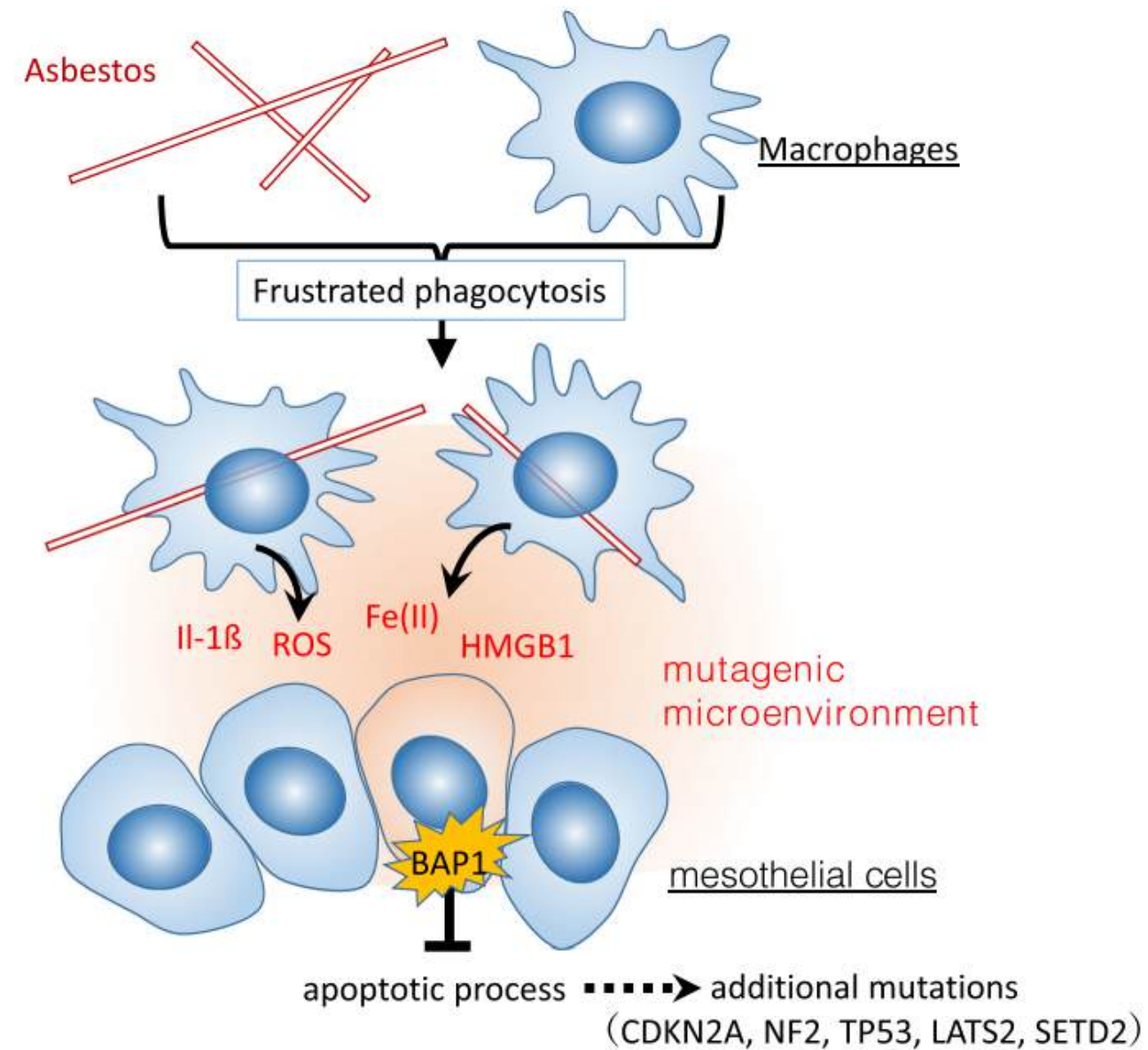


Fig. 4 Transport of asbestos fibers from the alveoli to the pleura

Fig. 3 A model of the carcinogenesis of mesothelioma in an asbestos-induced mutagenic microenvironment. Phagocytosed asbestos induces a mutagenic microenvironment rich in Fe (II), IL-1 β , ROS, and HMGB1 [16, 17, 19, 27, 46, 50–52]. The *BAP1* mutation contributes to the suppression of mesothelial cell death and the accumulation of additional mutations associated with mesothelioma carcinogenesis [69]. Abbreviations: IL-1 β : Interleukin-1 β ; ROS, reactive oxygen species; HMGB1, high mobility group box-1 protein; BAP1, BRCA1-associated protein 1

Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto

Se define como exposición intensa a asbesto cuando

- A. Contacto directo durante menos de 6 meses (8 h diarias, 30 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta.
- B. Contacto directo durante más de 6 meses (4 h diarias, 40 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta.
- C. Contacto directo durante más de 6 meses (8 h diarias, 40 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta.
- D. Contacto directo durante menos de 6 meses (8 h diarias, 30 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta.



Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto

de exposición	Tipo de exposición		
	Ambiental	Ocupacional	Doméstica
	Asbesto de origen natural (NOA)	Minas de explotación de asbesto	Alimentos
	Rocas	Industria de fibrocemento	Agua potable en contacto con tuberías de asbesto-cemento
	Sedimentos	Talleres	Tanques de

Tabla 2. Clasificación de exposición y principales fuentes, según Italian National Register of Malignant Mesothelioma (ReNaM).

Categorías de exposición al asbesto (para casos con sintomatología -Enfermedades identificadas-)	Fuentes de exposición (para casos sanos)
Exposición ocupacional segura	Asbesto ambiental (dado por los materiales con contenido de asbesto, dispuestos predominantemente en rellenos)
Exposición ocupacional probable	
Exposición ocupacional posible	
Exposición doméstica	Exposición ocupacional
Exposición ambiental	
Exposición no ocupacional	
Exposición improbable	Exposición doméstica (preponderantemente aplicable para quienes vivieron junto a alguien que haya trabajado en industrias del asbesto)
Exposición desconocida	
Exposición inducida	
Exposición no clasificada	

Table 1. List of products that sometimes or often contained asbestos over the years.

Automotive Parts

brake pads; clutches; hood liners; gaskets; valves

Cement

cement; cement pipes; cement wallboard; cement siding; tabletops

Construction Materials

acoustical and decorative plaster; adhesives, putties, and mastics; compressed sheet packing; electrical panel partitions and wiring; fireproofing and prevention materials (e.g. curtains, blankets); flooring, ceiling and roofing tiles; gaskets; heating and electrical ducts; insulating board; joint compounds; millboard; pipe and equipment insulation; roofing shingles; spackling compounds; spray-on and blow-in insulation; taping compounds (thermal); textured paints and coatings; vinyl sheet flooring and wall coverings

Laboratory equipment

bunsen burners; ceramics; clamps; filters; fume hood; gloves; ovens and furnaces; sealants; tubes and sleeves

Textiles

cloth; curtains; personal protective clothing; rope; felt; rugs; thermal paper products; yarn

doi:10.1080/10408444.2016.1258391



Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto



Todas las personas que han trabajado directamente con amianto

Los contactos de primer grado de esos trabajadores (familiares y vecinos)

Aquellos que han vivido en entornos con amianto en aerosol



Exposición intensa el contacto directo durante más de 6 meses (8 h diarias, 40 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta

Existe riesgo de exposición en un radio entre 300 y 2.200 m del foco emisor según la dirección del viento y la exposición laboral

Exposición acumulada estimada a las fibras de 25 a 100 fibras/ml por año

• • Límite de exposición permisible (PEL) para el asbesto es 0.1 fibra por centímetro cúbico de aire como un promedio ponderado en el tiempo de ocho horas, con un límite de excursión de 1.0 fibras de asbesto por centímetro cúbico sobre un periodo de 30 minutos



Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto

Se define como exposición intensa a asbesto cuando

- A. Contacto directo durante menos de 6 meses (8 h diarias, 30 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta.
- B. Contacto directo durante más de 6 meses (4 h diarias, 40 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta.
- C. Contacto directo durante más de 6 meses (8 h diarias, 40 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta.**
- D. Contacto directo durante menos de 6 meses (8 h diarias, 30 h a la semana) o cuando la concentración de fibras de asbesto en el aire respirado ha sido alta.



COLLEGIUM RAMAZZINI

Comments on the 2014 Helsinki consensus report on asbestos

“Analysis of lung tissue for asbestos fibres and asbestos bodies can provide data to supplement the occupational history.”

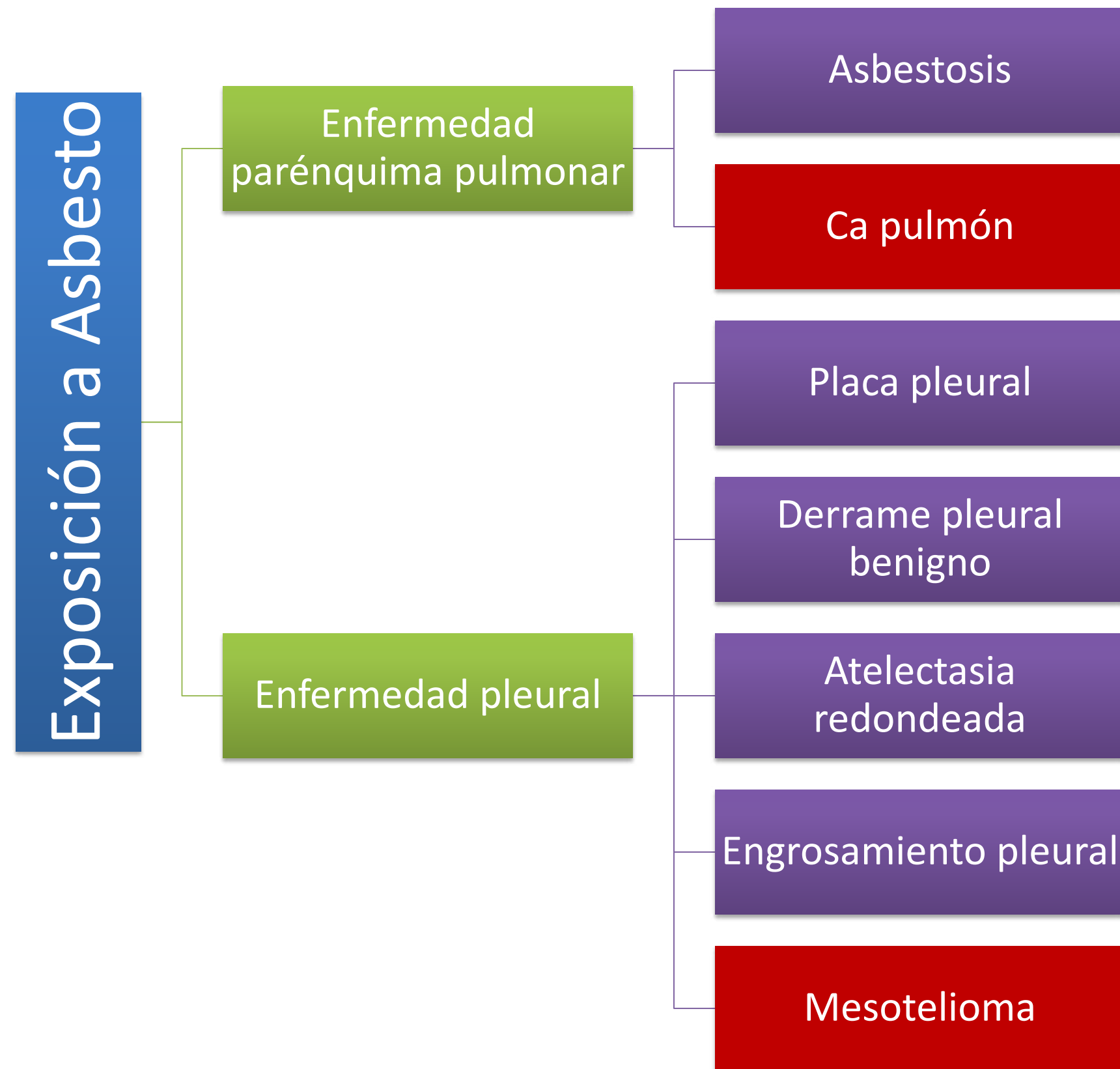
“For clinical purposes, the following guidelines are recommended to identify persons with a high probability of exposure to asbestos dust:

- over 0.1 million amphibole fibres ($>5 \mu\text{m}$) per gram of dry lung tissue or
- over 1 million amphibole fibres ($>1 \mu\text{m}$) per gram of dry tissue as measured by electron microscopy in a qualified laboratory or
- over 1000 asbestos bodies per gram of dry tissue (100 asbestos bodies per gram of wet tissue) or
- over 1 asbestos body per millilitre of bronchoalveolar lavage fluid as measured by light microscopy in a qualified laboratory.

Each laboratory should establish its own reference values.”

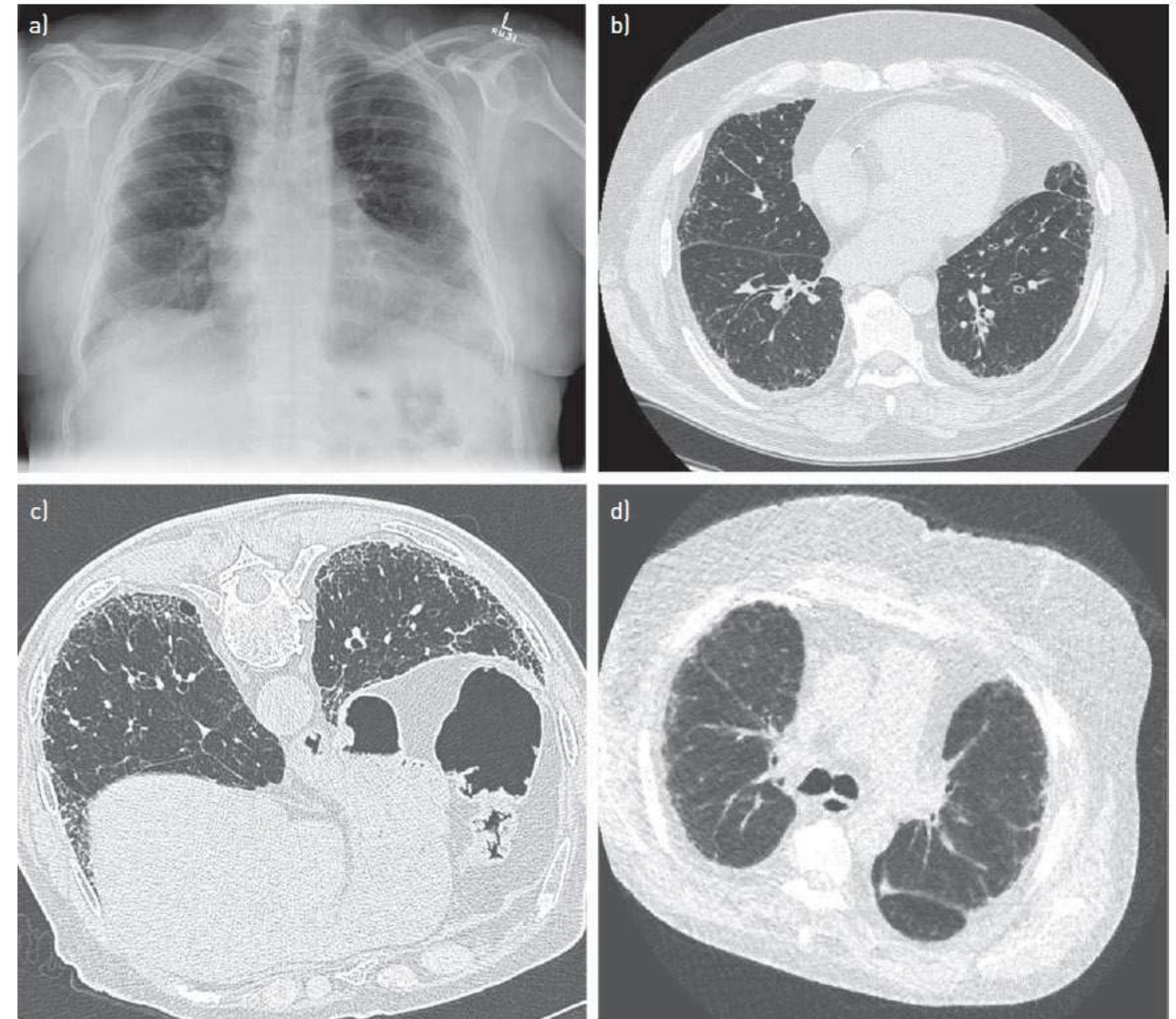


Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto



Asbestosis

- Ocurre después de un período de latencia de hasta dos décadas después de la exposición y el tiempo hasta la aparición de los síntomas se basa en el nivel de exposición.
- Disnea insidiosa y tos no productiva. Crépitos al final de la inspiración en las zonas basales, hipocratismo digital y cianosis central
- Se observa un patrón restrictivo puede ser obstructivo coexistente en pacientes con trastorno por consumo de tabaco.
- **Fibrosis de las paredes alveolares adyacentes a los bronquiolos respiratorios, que se extiende para afectar el parénquima pulmonar circundante en una dirección centrífuga**
 - Estructuras aisladas "en forma de puntos" en la periferia del pulmón inferior, que se correlacionan con fibrosis nodular peribronquiolar, líneas intralobulares e interlobulares de base pleural, atenuación en vidrio esmerilado y panalización.
- No se realiza una biopsia de rutina en estos casos y el diagnóstico a menudo se basa en el historial de exposición y la tomografía computarizada de alta resolución



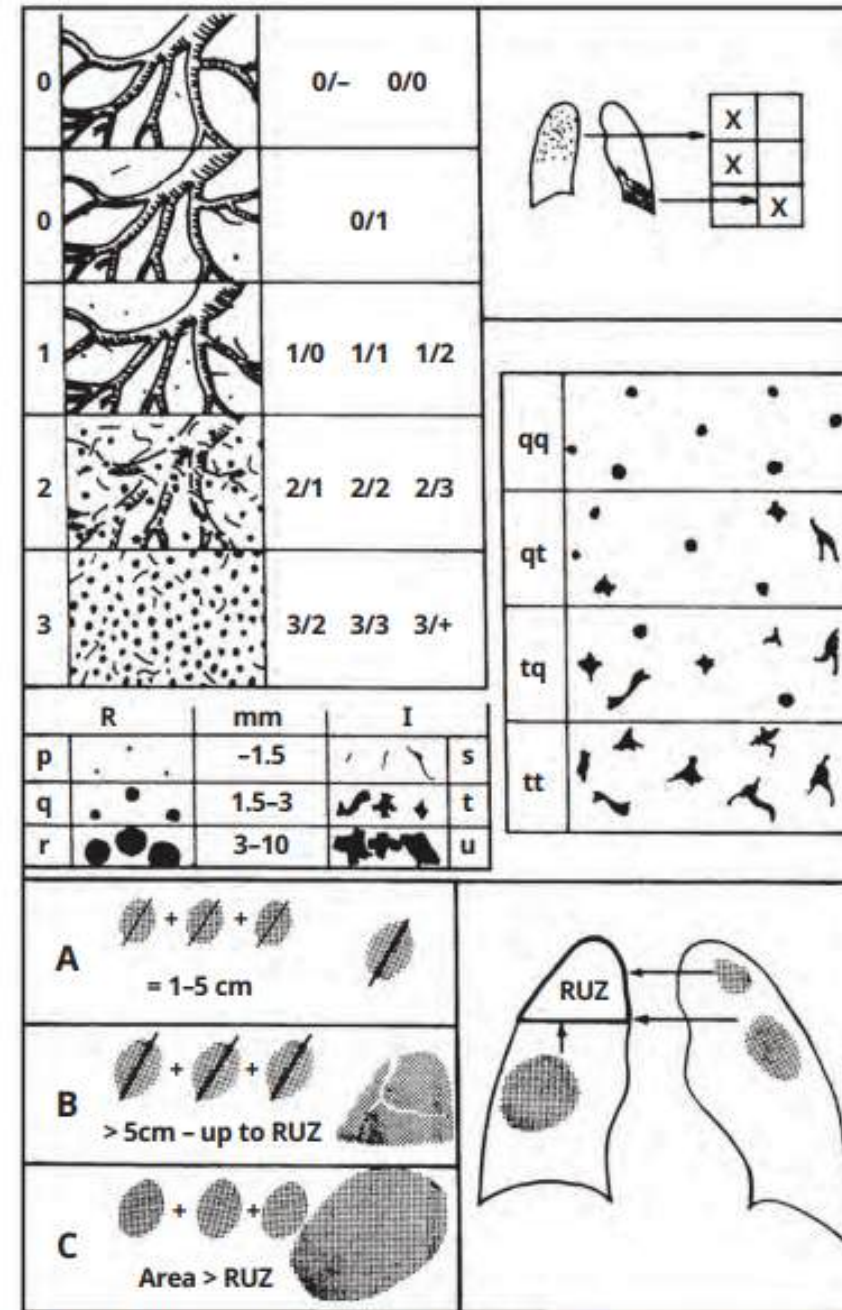
Fibrosis pulmonar difusa debida a la inhalación de fibras de asbesto

Asbestosis

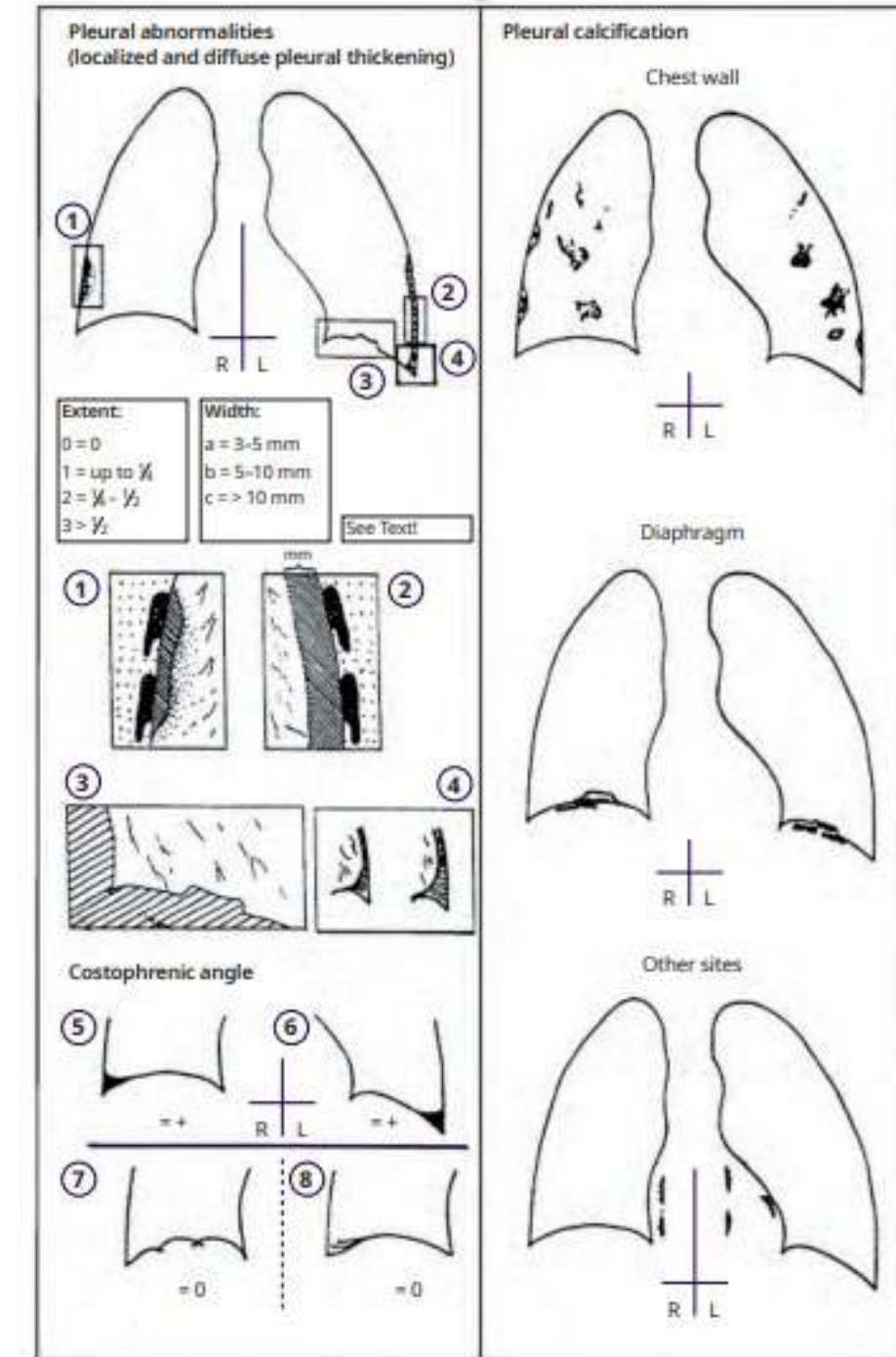


Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses

Revised edition 2022



► Figure 1.5 Illustrations describing range of small opacity profusion, affected zones, examples of small opacity shape and size, and categories of large opacities.



► Figure 2.10 Illustrations depicting a range of pleural abnormalities.

Escala de 12 puntos que se divide en 4 categorías principales. La **categoría 0** es normal, la **1** es leve, la **2** es moderada y la **3** es enfermedad avanzada. En cada categoría, se utiliza un segundo número para describir la gravedad dentro de la categoría.



Asbestosis

Evidencia de cambio estructural: manifestado por imágenes o histología.

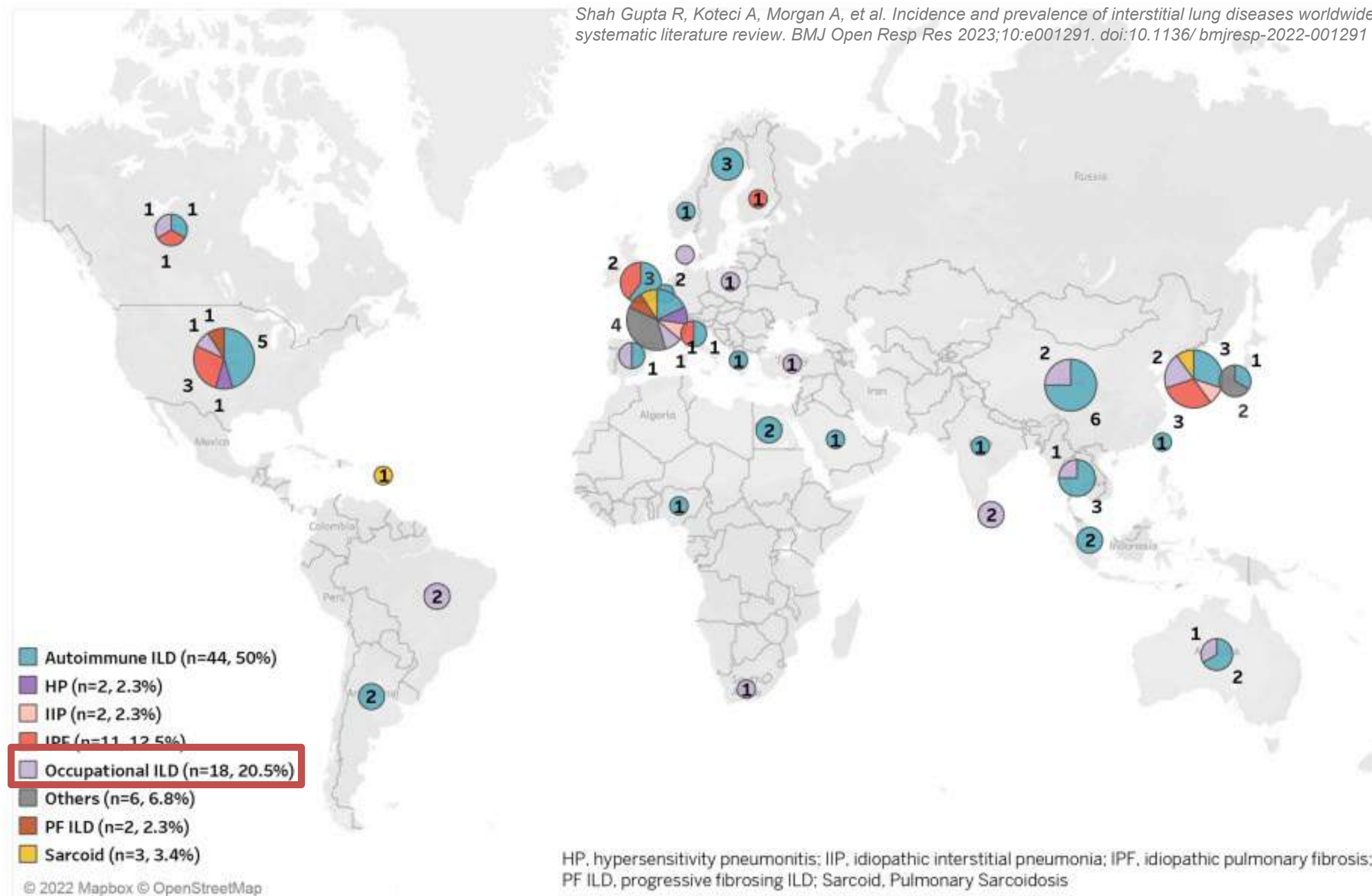
Evidencia de causalidad (≥ 1 de los siguientes): exposición ocupacional o ambiental con período de latencia apropiado, marcadores de exposición (placas pleurales) o recuperación de cuerpos de asbesto (esputo, BAL o biopsia pulmonar).

Exclusión de otras causas (≥ 1 de los siguientes): fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otra enfermedad pulmonar intersticial.

Evidencia de deterioro funcional (≥ 1 de los siguientes): signos y síntomas, anomalías en las pruebas de función pulmonar, deterioro del intercambio de gases, reacción inflamatoria (alveolitis en BAL) o prueba de esfuerzo

Asbestosis

Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, et al. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Resp Res* 2023;10:e001291. doi:10.1136/bmjresp-2022-001291



Number of ILD Publications by Year

Year	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Number of Publications	12	9	8	9	10	2	30

Figure 1 Geographical distribution of publications included.



Asbestosis

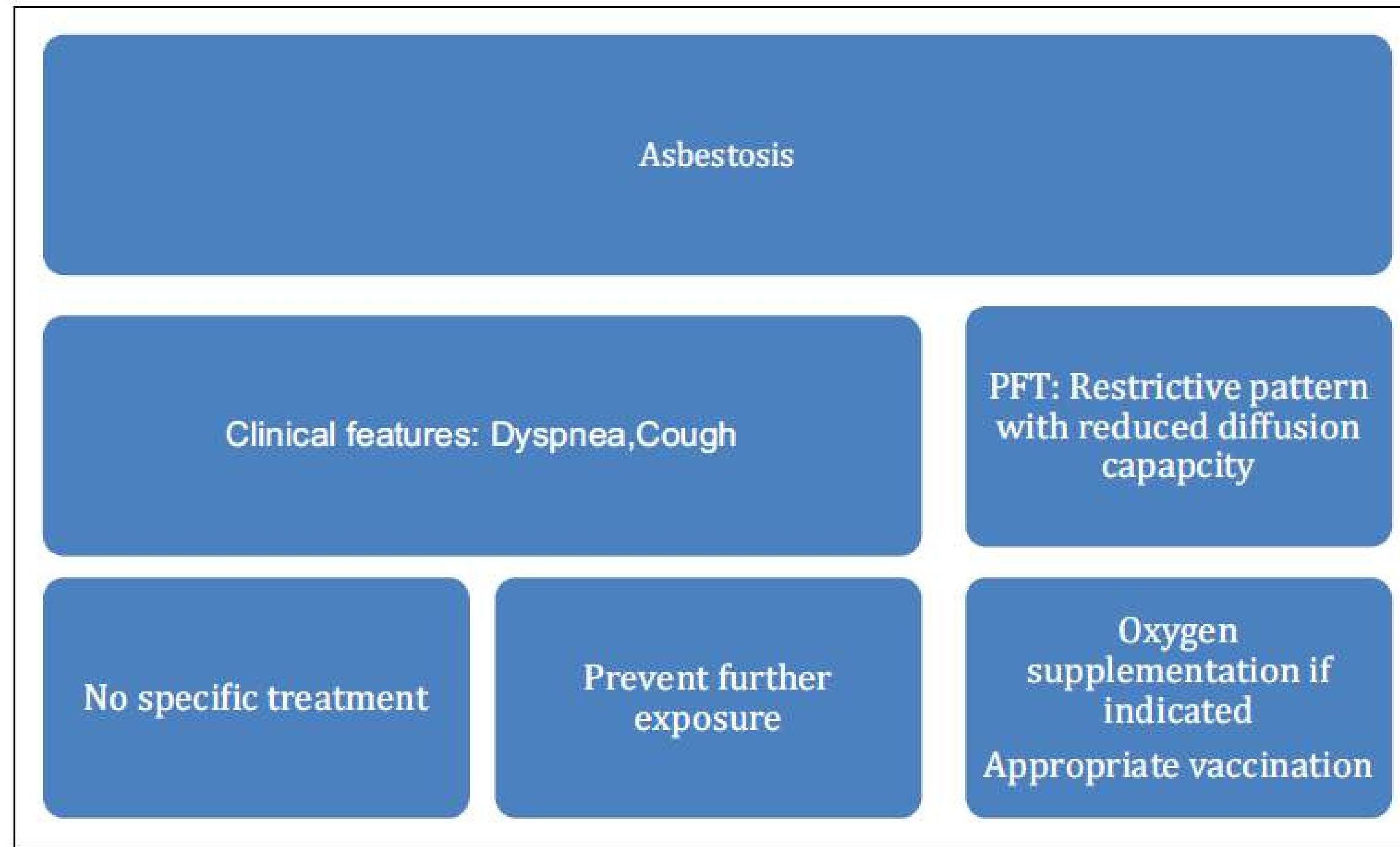


FIGURE 2. Overview of asbestosis. Figure outlining the presentation, clinical features and treatment options in asbestosis.

Enfermedad pulmonar asociada a Asbesto

Table 1. Comparison of the 1997 Helsinki criteria and the 2014 update. [BAL=broncho alveolar lavage; CAP-NIOSH= College of American Pathologists-National Institute of Occupational Safety and Health ; CT=computer tomography; HRCT=high-resolution computer tomography; ICOERD=international classification of occupational and environmental disease; ILO=International Labor Organization; LDCT=low-density computer tomography; WHO=World Health Organization.]

Item	Helsinki criteria 1997	Update 2014
General considerations	Guidelines for identifying asbestos-exposed persons with structured interview and fibers from tissue and BAL specimen given. Guidelines for the diagnostics of asbestosis, pleural disorders, mesothelioma and lung cancer given.	Update concentrates on: <ul style="list-style-type: none"> • screening for asbestos-related lung cancer; • follow-up of asbestos-exposed workers and diagnosis of non-malignant asbestos diseases; • new asbestos-related disease entities; and • pathology and biomarkers.
Asbestos-related non-malignant diseases	Roggli-Pratt modification of the CAP-NIOSH classification of asbestosis recommended. Radiology: small opacities with ILO grade 1/0 in radiographs regarded as early stage asbestosis, HRCT in selected cases. Development of standardized reporting of HRCT scans recommended.	New histology classification of asbestosis (16) is adapted. Criteria for the use of CT imaging in the diagnostics of asbestos related diseases presented. Recommendation to use the international ICOERD CT classification in international studies. Retroperitoneal fibrosis described as a new entity due to asbestos exposure (under certain conditions).

Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health*. 2015 Jan;41(1):5-15. doi: 10.5271/sjweh.3462. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25299403.



Enfermedad pulmonar asociada a Asbesto

Table 1. Comparison of the 1997 Helsinki criteria and the 2014 update. [BAL=broncho alveolar lavage; CAP-NIOSH= College of American Pathologists-National Institute of Occupational Safety and Health ; CT=computer tomography; HRCT=high-resolution computer tomography; ICOERD=international classification of occupational and environmental disease; ILO=International Labor Organization; LDCT=low-density computer tomography; WHO=World Health Organization.]

Item	Helsinki criteria 1997	Update 2014
Asbestos-related malignant diseases		
Lung cancer	Four types of lung cancer associated with asbestos exposure defined. Cumulative exposure of 25 fiber-years increases the lung cancer risk 2-fold. Risk estimates also related to tissue fiber levels and asbestos bodies in BAL fluid.	The current classification (WHO 1999) includes two additional types of lung cancer (sarcomatoid and adenosquamous). These are included as types of lung malignancies that may occur as a consequence of asbestos exposure.
Mesothelioma	Histopathological diagnosis discussed.	Additional recommendations for histopathological diagnosis given for epithelioid and sarcomatoid mesotheliomas, separate recommendations for peritoneal mesotheliomas.
Other malignancies	Discussed as research needs	Laryngeal and ovarian cancers are included as cancers that may occur as a consequence of asbestos exposure. Guidelines for attribution given.
Surveillance and screening	Possibilities for primary and secondary prevention (screening) discussed. Scientific studies on screening recommended. Technical requirements for HRCT described (Helsinki conference in 2000). Several research topics suggested.	Medicolegal surveillance (including spirometry) recommended according to the national regulation stratified according to the intensity, latency, and duration of exposure. Vaccination against influenza and pneumococcus recommended for asbestosis patients. LDCT screening recommended for asbestos-exposed workers under certain circumstances (see text for details). The importance of obtaining standardized data in an international setting is stressed.



RESEARCH

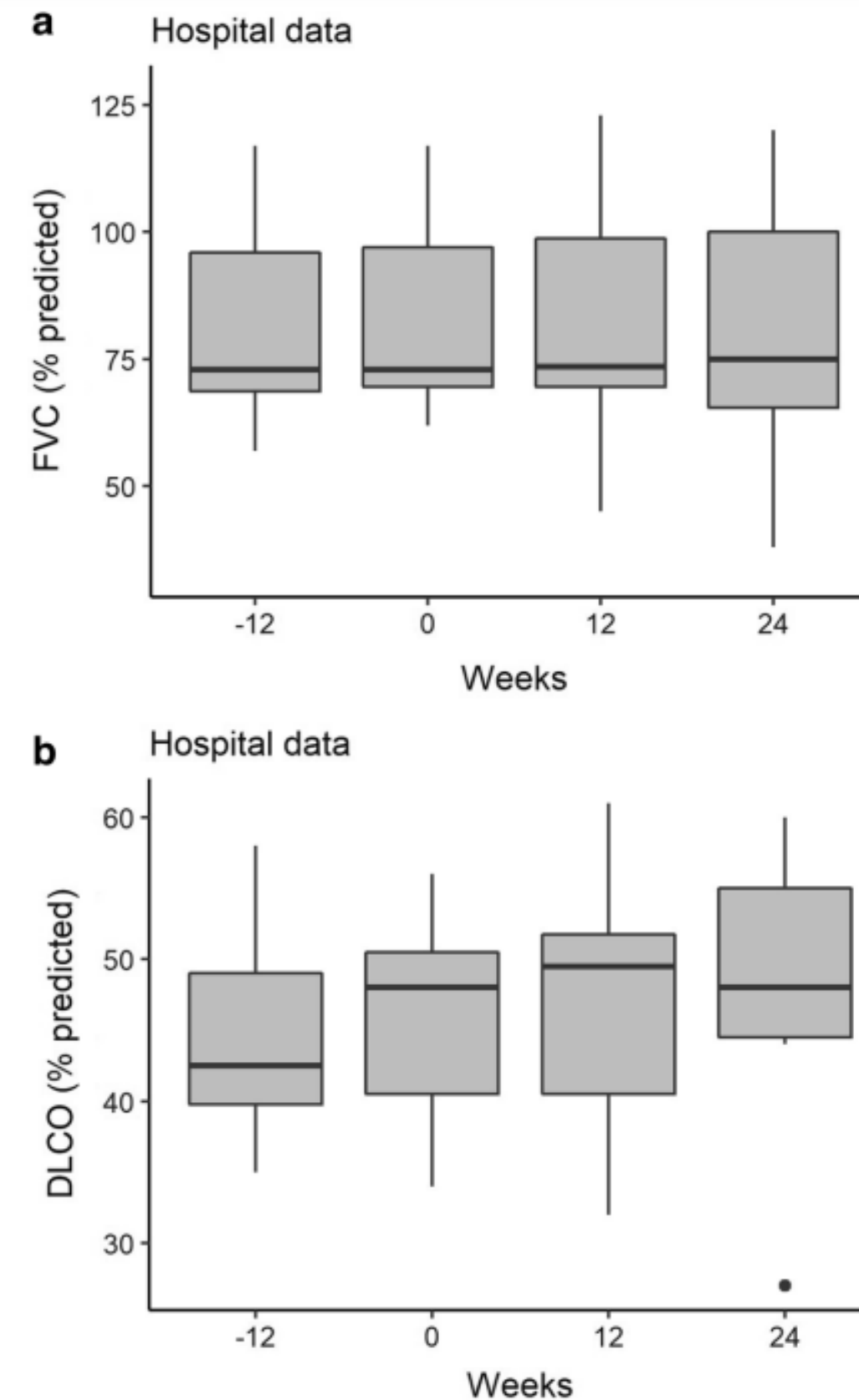
Open Access

Safety and tolerability of pirfenidone in asbestosis: a prospective multicenter study



Jelle R. Miedema^{1*}, Catharina C. Moor¹, Marcel Veltkamp^{2,3}, Sara Baart⁴, Natascha S. L. Lie⁵, Jan C. Grutters^{2,3}, Marlies S. Wijsenbeek¹ and Rémy L. M. Mostard⁵

- Estudio prospectivo multicéntrico en pacientes con asbestosis con deterioro progresivo de la función pulmonar. Después de un período de observación de 12 semanas, los pacientes fueron tratados con pirfenidona 801 mg tres veces al día. 10 pacientes, de los cuales 6 pacientes (66,7%) experimentaron algún evento adverso durante el período del estudio
- Al inicio, al inicio de la terapia, a las 12 y 24 semanas, se realizó una medición de la función pulmonar en el hospital y una prueba de caminata de 6 minutos.
- No se encontraron cambios significativos en la función pulmonar hospitalaria (capacidad vital forzada (FVC), capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono (DLCO), prueba de marcha de 6 minutos o medidas de resultados informados por el paciente antes y después del inicio de la pirfenidona.
- La espirometría domiciliar demostró una disminución de la FVC en las 12 semanas antes del inicio de la pirfenidona, mientras que la FVC no disminuyó durante la fase de tratamiento de 24 semanas, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.



Enfermedad pulmonar asociada a Asbesto

Lung Cancer 131 (2019) 23–30

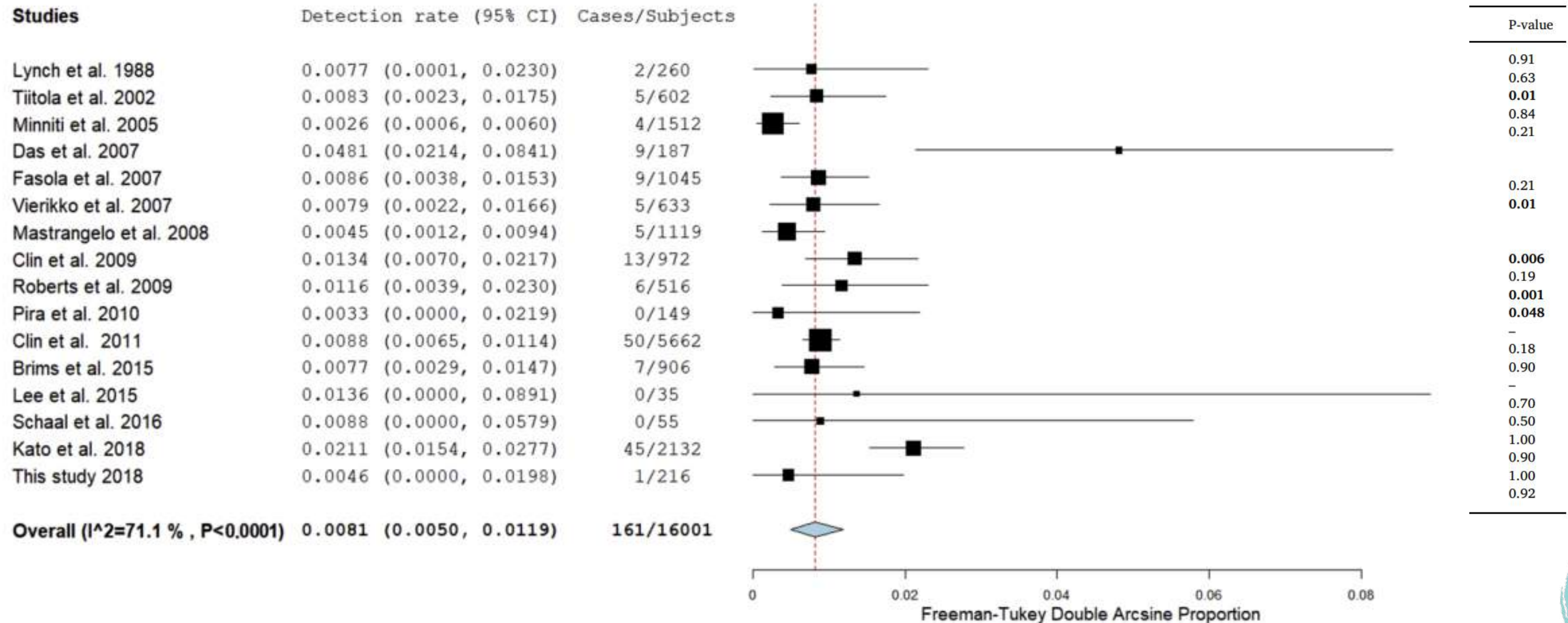
Low-dose computed tomography screening for lung cancer in people with workplace exposure to asbestos



Patrick Maisonneuve^{a,*}, Cristiano Rampinelli^b, Raffaella Bertolotti^c, Alessandro Misotti^d,

ALL ASBESTOS-EXPOSED PERSONS

- Estudio del prevalencia con un
- Se realizó de base al asbesto altera pleura no exp
- También con n detección expu



Enfermedades pleuropulmonares relacionadas a Asbesto

Table 2 Biomarkers of asbestos exposure in the evaluation of cancer risk

Asbestos biomarker	Biomarker symbol	Description	References
Soluble mesothelin-related protein	SMRP	Mesothelin is the only blood-based biomarker approved by Food and Drug Administration in MM diagnosis	103,104
Osteopontin	None	Osteopontin is an integrin-binding protein involved in tumorigenesis, progression and metastasis	105
Fibulin-3	Fb-3	Fb-3 could play a role in the development of neoplastic and non-neoplastic diseases of the respiratory tract in subjects exposed to asbestos and/or asbestos-like fibers	106,107
High Mobility Group Box 1 (HMGB1) protein	HMGB1 protein	Total level of HMGB1 in the blood was significantly higher in patients with MM and in patients exposed to asbestos compared to healthy controls	108,124
Aquaporin 1	AQPI	The expression of aquaporins has been shown to play a role in the growth and metastatic potential of different tumors, including pulmonary adenocarcinoma.	109
Fibronectin	None	Fibronectin is a glycoprotein involved in the extracellular matrix structure that plays a role in the generation of fibrotic tissue	110
Interleukin 6 and interleukin 8	IL-6 and IL-8	Members of a large family of cytokines that promote the development, differentiation and activation of lymphocytes and play an important role in the immune response	111,112



¿Esta indicado el uso de antifibróticos en los pacientes con asbestosis?

A.SI

B.NO



Enfermedad pleural relacionada a Asbesto

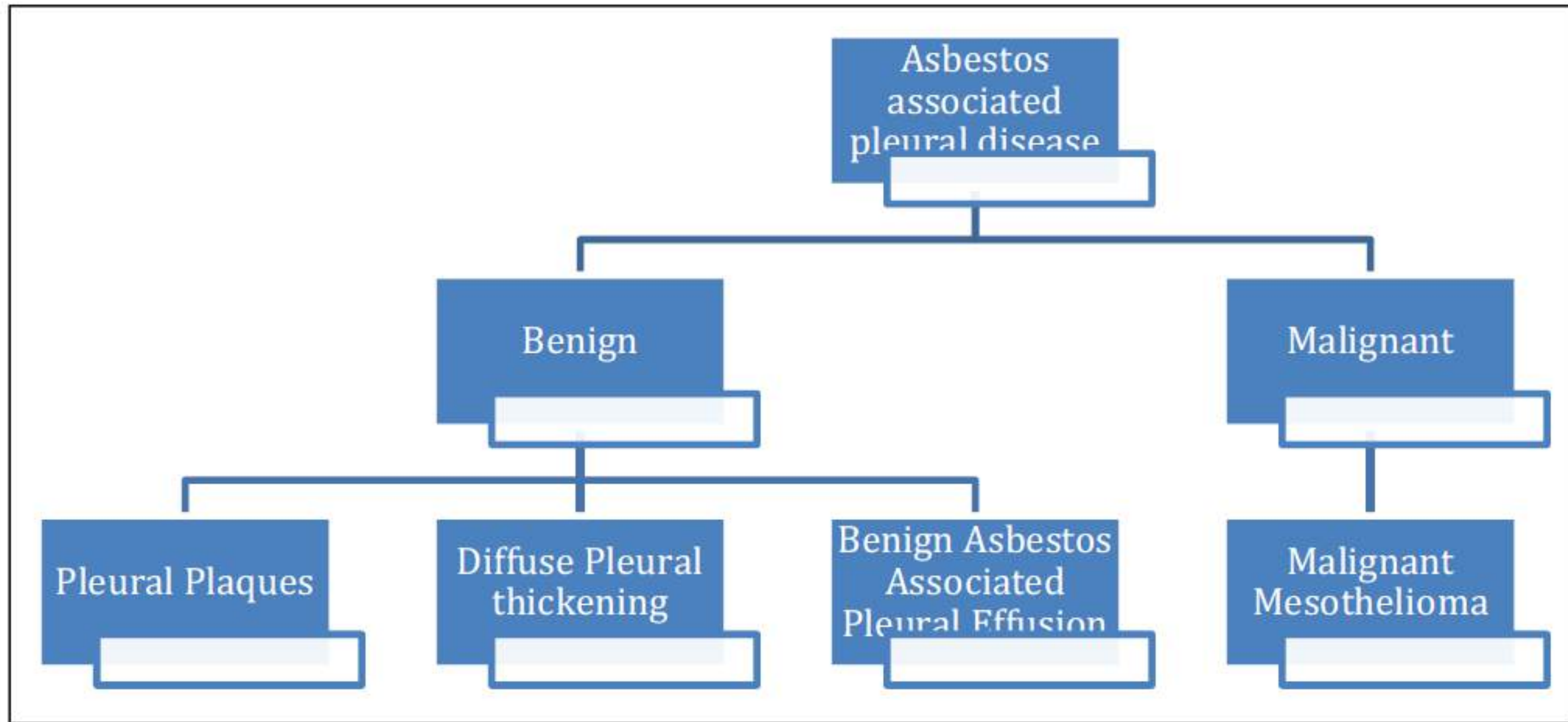


FIGURE 3. Asbestos-associated pleural disease. Figure outlining the pulmonary complications with asbestos exposure.

Caceres JD, Venkata AN. Asbestos-associated pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2023 Mar 1;29(2):76-82. doi: 10.1097/MCP.0000000000000939. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36630203.



Enfermedad pleural relacionada a Asbesto

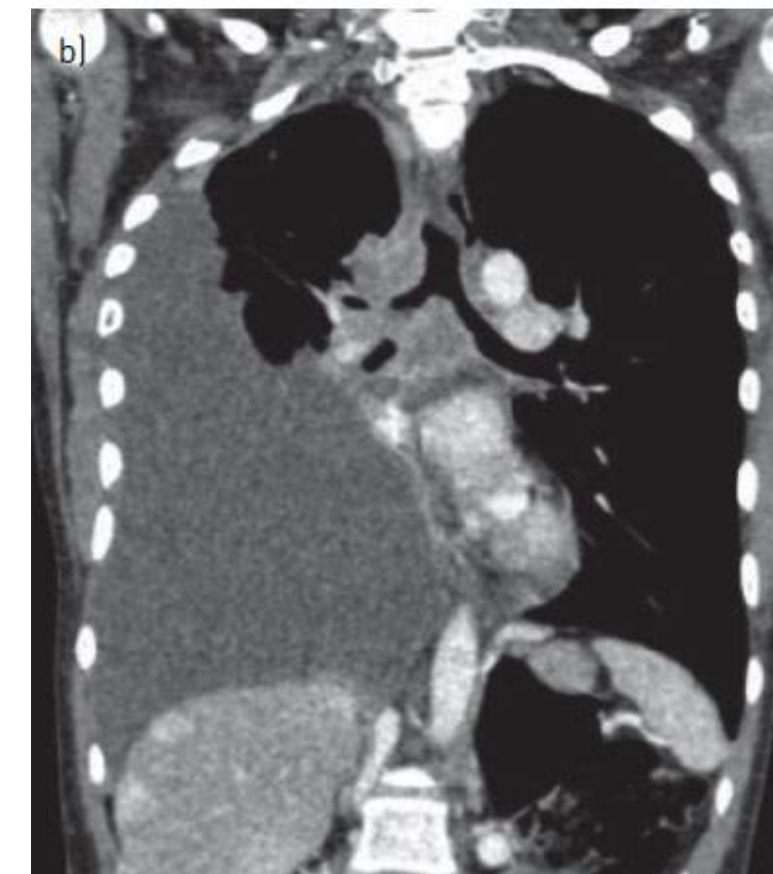
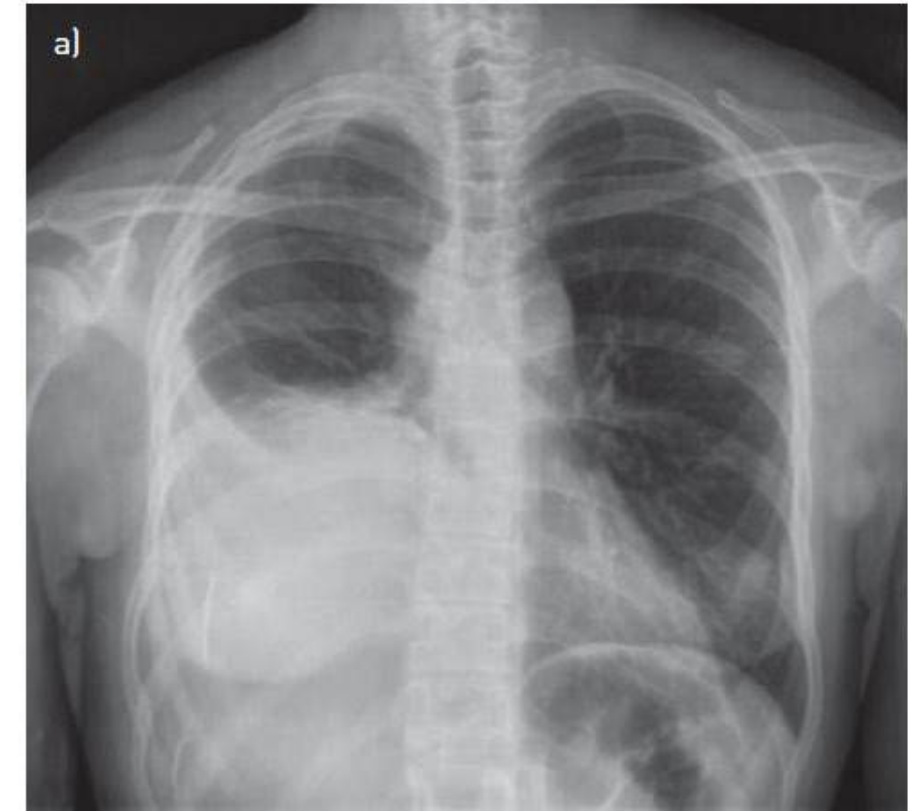
Table 1. Asbestos-related pleural disease

	Symptoms	Diagnosis	PET	Cytology	Lung function	Treatment	Prognosis
Plaques	Pain	CXR CT	Neg.	Neg.	Min. effect	Observe	Benign
Benign effusion	Dyspnoea	CXR CT	Neg.	Neg./inflam.	Low VC, low TLC	Aspiration, pleurodesis	Recurrent
Diffuse fibrosis	Dyspnoea	CXR CT	Low	Inflam.	Low VC, low TLC	Pleurectomy (?)	Progressive
Malignant mesothelioma	Pain, dyspnoea, inanition	CXR CT	Pos.	Epitheloid, sarcomatoid	Low VC, low TLC	Palliation, chemotherapy, immunotherapy	Median survival 9–12 months

CXR: chest radiography; neg.: negative; min.: minimal; inflam.: inflammation; VC: vital capacity; TLC: total lung capacity; pos.: positive.

Derrame pleural benigno (BAPE)

- Todas las fibras de asbesto tienen el potencial de causar derrame pleural.
- 3-14.3% prevalencia de acuerdo con la exposición
- Tiempo medio de desarrollo después de la exposición de 20 años, pero se ha informado como temprano 1 año.
- Alrededor del 80% unilateral
- Asintomáticos, en la mayoría de los pacientes, o disnea leve a dolor torácico pleurítico, tos y fiebre con menos frecuencia.
- Diagnóstico de exclusión y la exposición al asbesto debe ser clara.
 - Líquido exudativo; eosinofílico, puede ser macroscópicamente hemorrágico. La presencia de derrame con placas pleurales hace que el diagnóstico sea más probable
- Nivel bajo de antígeno carcinoembrionario (CEA) y ácido hialurónico: excluye el mesotelioma pleural maligno (MPM). Citológicos y biopsias pleurales.
- No hay evidencia discernible de que el BAPE progrese a MPM, pero se sugiere un seguimiento con imágenes de tórax a los 3 meses después del diagnóstico.



Derrame pleural benigno (BAPE)

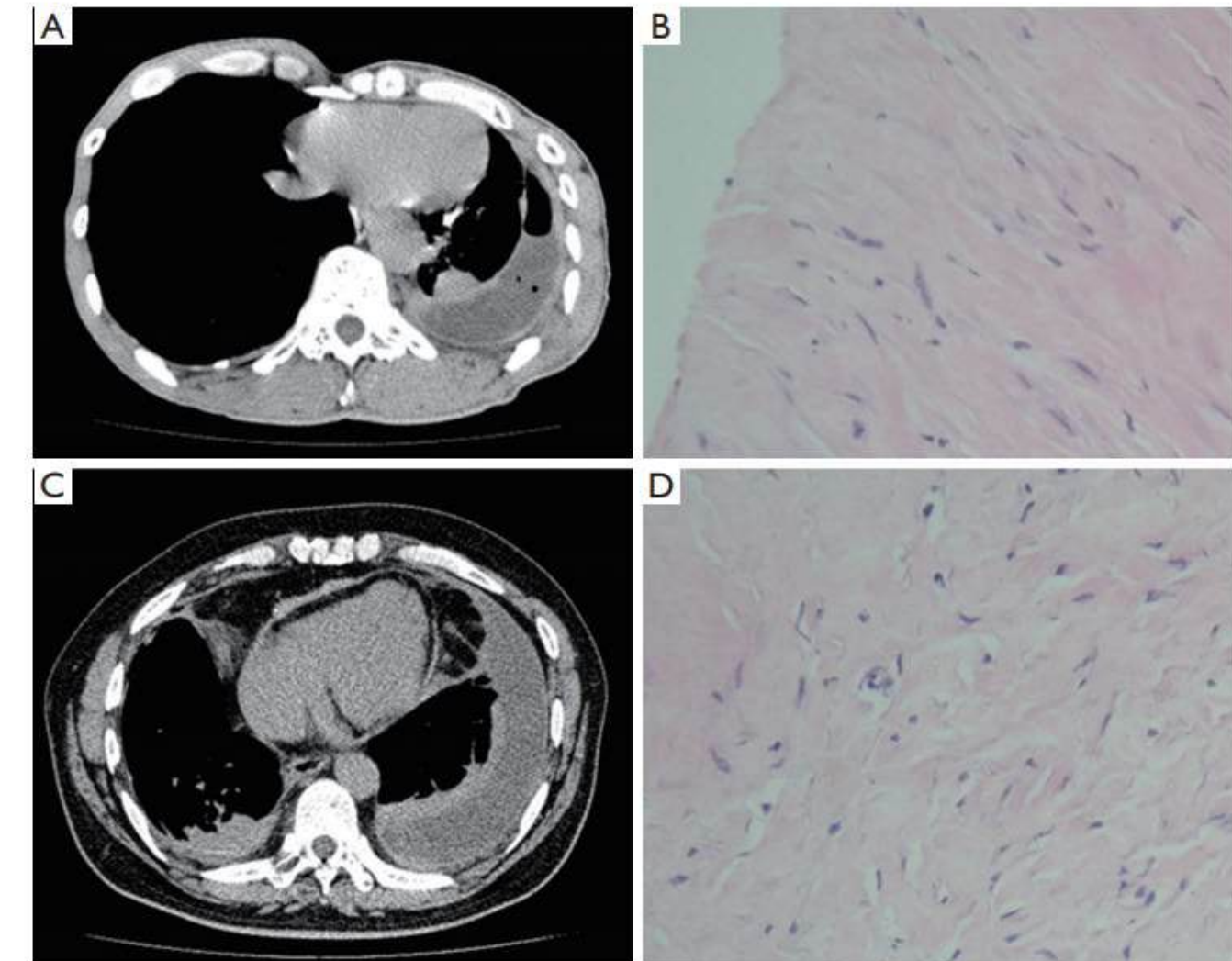
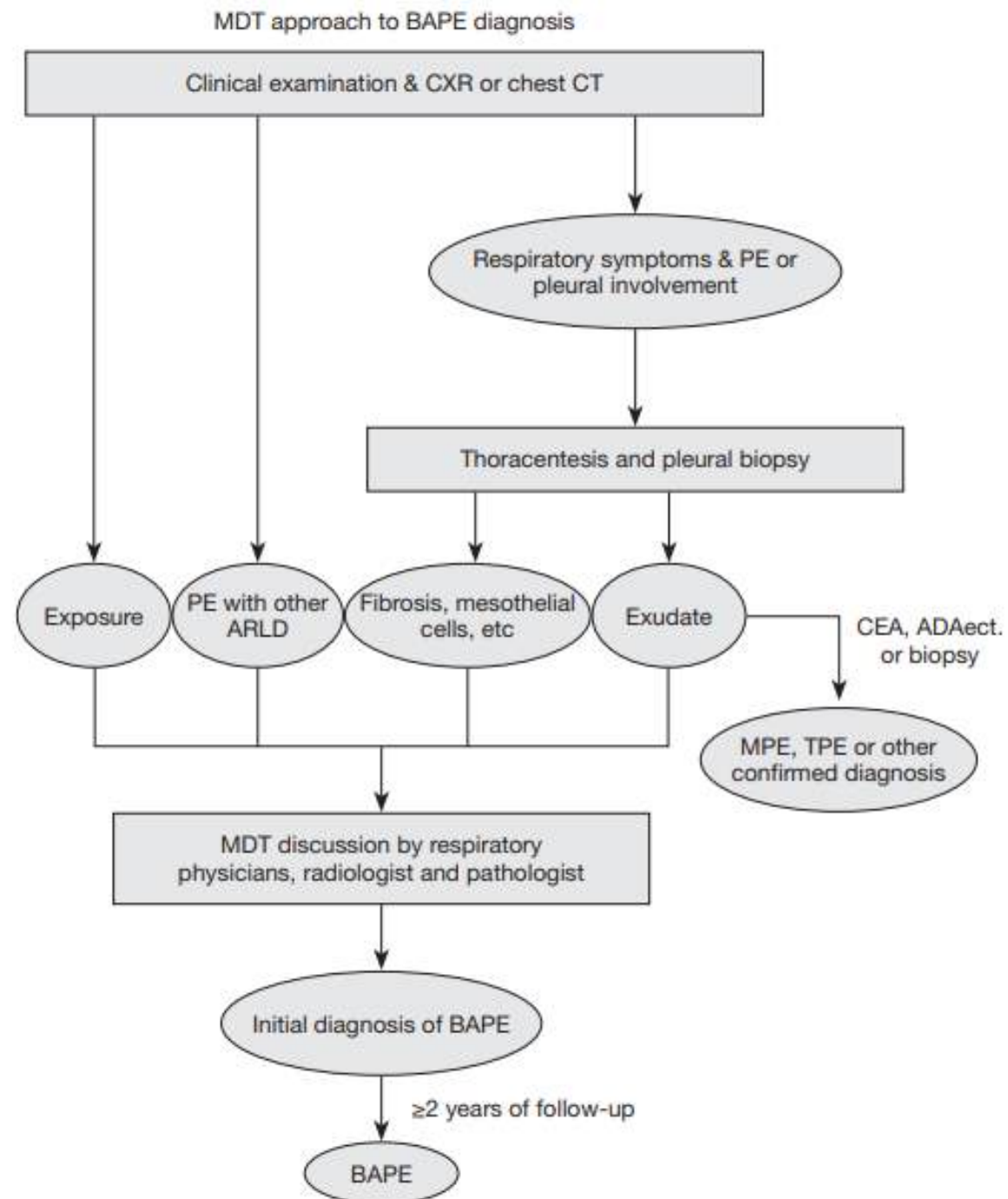


Figure 1 Imaging and histological findings of two patients with BAPE. (A) Chest CT of case 1 showed PF (left), DPT, consolidation and pleural plaques (right). (B,D) Pleura biopsy specimens from case 1 and case 3 showed fibrosis of the pleura, mesothelial cells, lymphocyte (HE staining, $\times 200$). (C) Chest CT of case 3 displayed PF (left), DPT, rounded atelectasis and consolidation (right). DPT, diffuse pleural thickening; PF, pleural fluid.

Figure 2 A practical diagnostic approach to BAPE diagnosis. The rectangle boxes state the examination or test procedures. The oval boxes state the results at upstream examination or test procedures. MDT, multidisciplinary team; BAPE, benign asbestos pleural effusion; CXR, chest X-ray; PF, pleural fluid; ARLD, asbestos related lung disease; CEA, carcinoembryonic antigen; MPE, malignant pleural effusion; TPE, tubercular pleural effusion.

Luo W, Zeng Y, Shen P, Wu X, Wang J, Zhang X. A multidisciplinary approach for the diagnosis of benign asbestos pleural effusion: a single-center experience. *J Thorac Dis* 2020;12(8):4338-4346. doi: 10.21037/jtd-20-1119



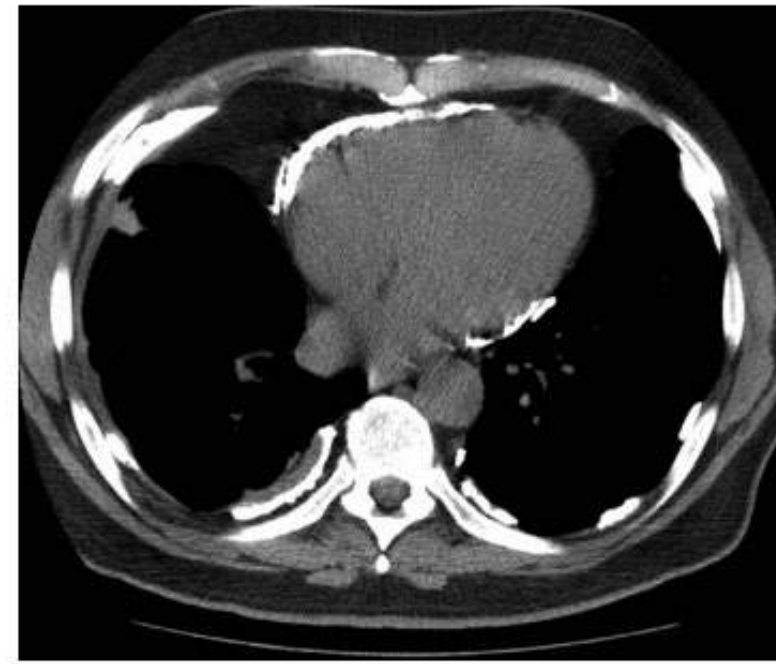
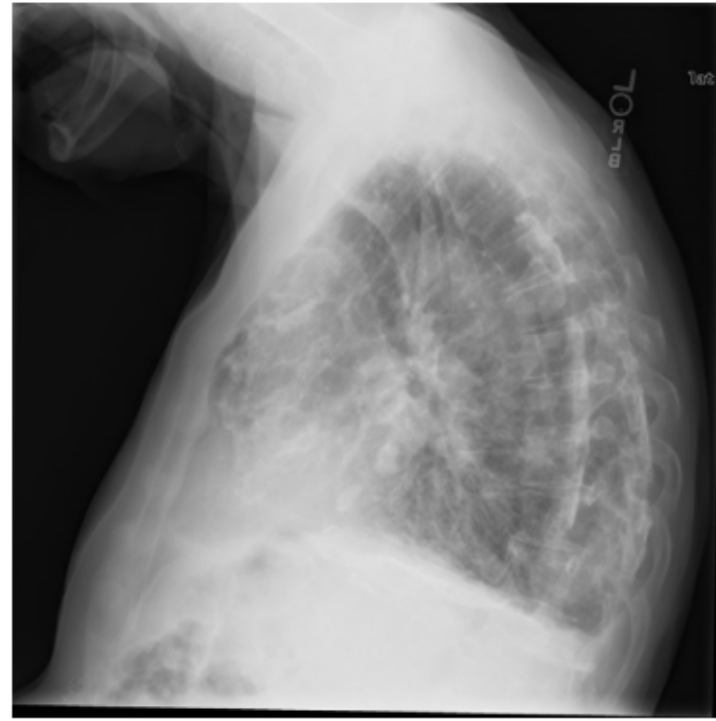
Placas pleurales



Figure 1. Computed tomography scan of the thorax demonstrating asbestos-related pleural plaques.

- Las placas pleurales son la manifestación radiológica más común de la exposición al amianto. 50% de las personas expuestas. Período de latencia es de 20 a 30 años después.
- Se trata de secciones calcificadas de la pleura parietal que a menudo son asimétricas y no solo se pueden encontrar en la pleura posterior sino también en el pericardio. Pueden tener un aspecto redondeado, serpenteante o en forma de banda. +/- acompañados de BAPE.
- El diagnóstico a menudo se realiza por antecedentes de exposición al amianto y, por lo general, las lesiones no justifican una biopsia.
- Asintomáticos, aunque algunos desarrollan otras enfermedades relacionadas con el amianto (ARD) que, en conjunto, causan una función pulmonar restrictiva y se asocian con disnea.
- Un estudio intentó correlacionar el volumen de la placa pleural con un patrón restrictivo en las PFT; Aunque no se encontró una correlación directa, hubo una tendencia a que los pacientes tuvieran una FVC más baja, un FEV1 más bajo y una DLCO reducida..

Placas pleurales



F

G



Figure 1. Calcified pleural plaques from exposure to asbestos. The calcifications on the diaphragm are pathognomonic of asbestos exposure. Pericardial calcification is also shown in ID.



Engrosamiento pleural difuso

- Pleuritis crónica pleura visceral que da lugar a un engrosamiento difuso (fusión con la pleura parietal) y oblitera el espacio pleural.
- Hasta el 25% (9-22%) de todos los casos de enfermedad pleural relacionada con el asbesto
- No se localiza en un área específica, pero tiende a presentarse como una sombra irregular que se extiende craneocaudalmente y opaca los ángulos costofrénicos en la radiografía de tórax.
- 73% de los casos, unilateral, favoreciendo el lado derecho; el 24% de estos, progresa a una afectación contralateral.
- Puede presentarse en el plazo de 1 año, pero en promedio tarda más de 3 décadas en presentarse después de la exposición.
- Los síntomas dependen de la extensión de la afectación y varían desde asintomáticos hasta disnea muy limitante. A menudo muestra un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar.
- El diagnóstico se realiza sobre la base de la historia laboral y las imágenes, y rara vez necesita una biopsia.
- **La Organización Internacional del Trabajo considera que hay engrosamiento pleural si hay un empañamiento del ángulo costofrénico en continuidad con 3 mm o más de engrosamiento pleural en una vista posteroanterior de la radiografía de tórax.**
- **En la TCAR “patas de gallo”.**
- Tto: cuidados de soporte, manejo del derrame pleural concurrente u otros trastornos pulmonares. La decorticación pleural rara vez se realiza.



Figure 3. Computed tomography scan of the thorax demonstrating asbestos-related diffuse pleural thickening. Note the rounded atelectasis on the left and the subpleural interstitial pulmonary fibrosis bilaterally.

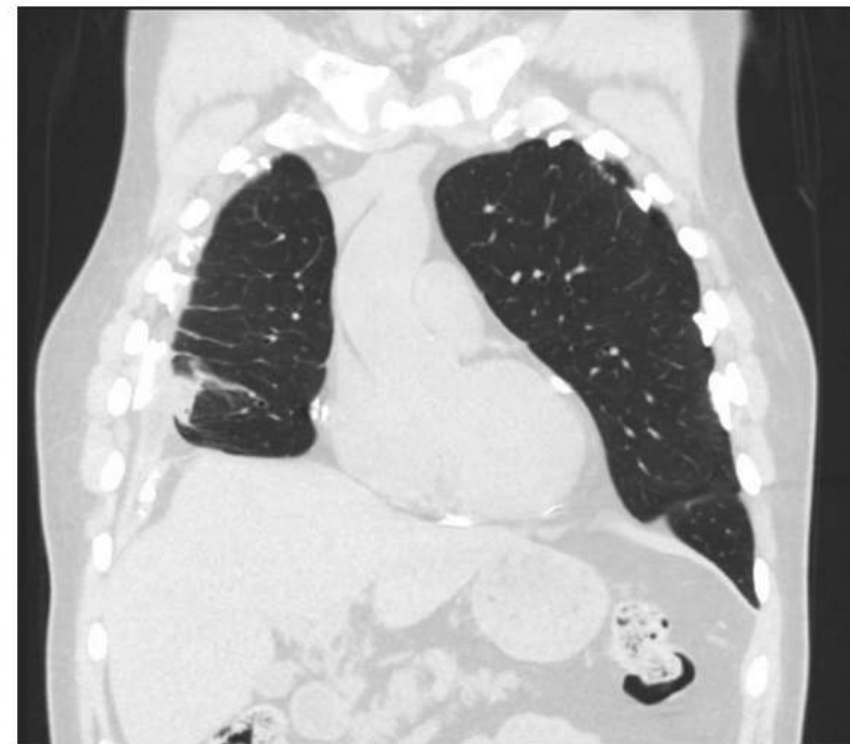
Caceres JD, Venkata AN. Asbestos-associated pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2023 Mar 1;29(2):76-82. doi: 10.1097/MCP.0000000000000939. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36630203.



Atelectasia redondeada

Figure 2. Computed tomography scans show the comma-shaped appearance of rounded atelectasis.

A



- <pulmón plegado> <síndrome de Blevosky>
- Fleischner Society: “**pleura fibrótica invaginada y tabiques interlobulillares engrosados y fibróticos**”.
- Hallazgo en la CT que se produce cuando la inflamación local de la pleura se adhiere a un área periférica del pulmón, tirando de él y plegándolo sobre sí mismo, lo que provoca una pequeña área redondeada de un pulmón colapsado y una pleura engrosada.
- No es un signo patognomónico de asbestosis: hidrotórax hepático, inflamación pleural postinfección, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad renal, síndrome de Dressler, la pergolida, la tuberculosis y la silicosis
- Única, múltiple, unilateral o bilateral. Aunque en su mayoría es crónica y progresiva, los individuos suelen ser asintomáticos a menos que estén presentes otros cambios relacionados con el asbesto, como engrosamiento pleural difuso o fibrosis.
- La atelectasia redondeada no plantea un potencial de malignidad por sí sola, pero puede ser necesario realizar una investigación adicional mediante PET o biopsia si existe sospecha de malignidad oculta que está enmascarada por ella

Mesotelioma

- 70 y el 90 % de los casos de mesotelioma maligno en América del Norte y Europa se atribuyen a la exposición al amianto.
- Afecta principalmente a hombres, dada la exposición ocupacional común, en una proporción de hombres a mujeres de 5:1, en su quinta o sexta década de vida.
- Si bien se ha informado ya a los 10 años en pacientes con niveles elevados de exposición y según el tipo de fibra, la mayoría informa un período de latencia entre 30 y 40 años después de la exposición.
-
- Los síntomas pueden ser insidiosos y en algunos casos pueden ser completamente asintomáticos o presentar disnea leve, fatiga, dolor torácico y pérdida de peso. En el 30% de los casos se observan dedos en palillo de tambor.
- El examen radiológico revela hallazgos sugestivos de afectación pleural, como derrame pleural y engrosamiento pleural. La extensión de la afectación pleural se correlaciona con la alta probabilidad positiva de malignidad, con un engrosamiento pleural circunferencial específico de la enfermedad maligna.

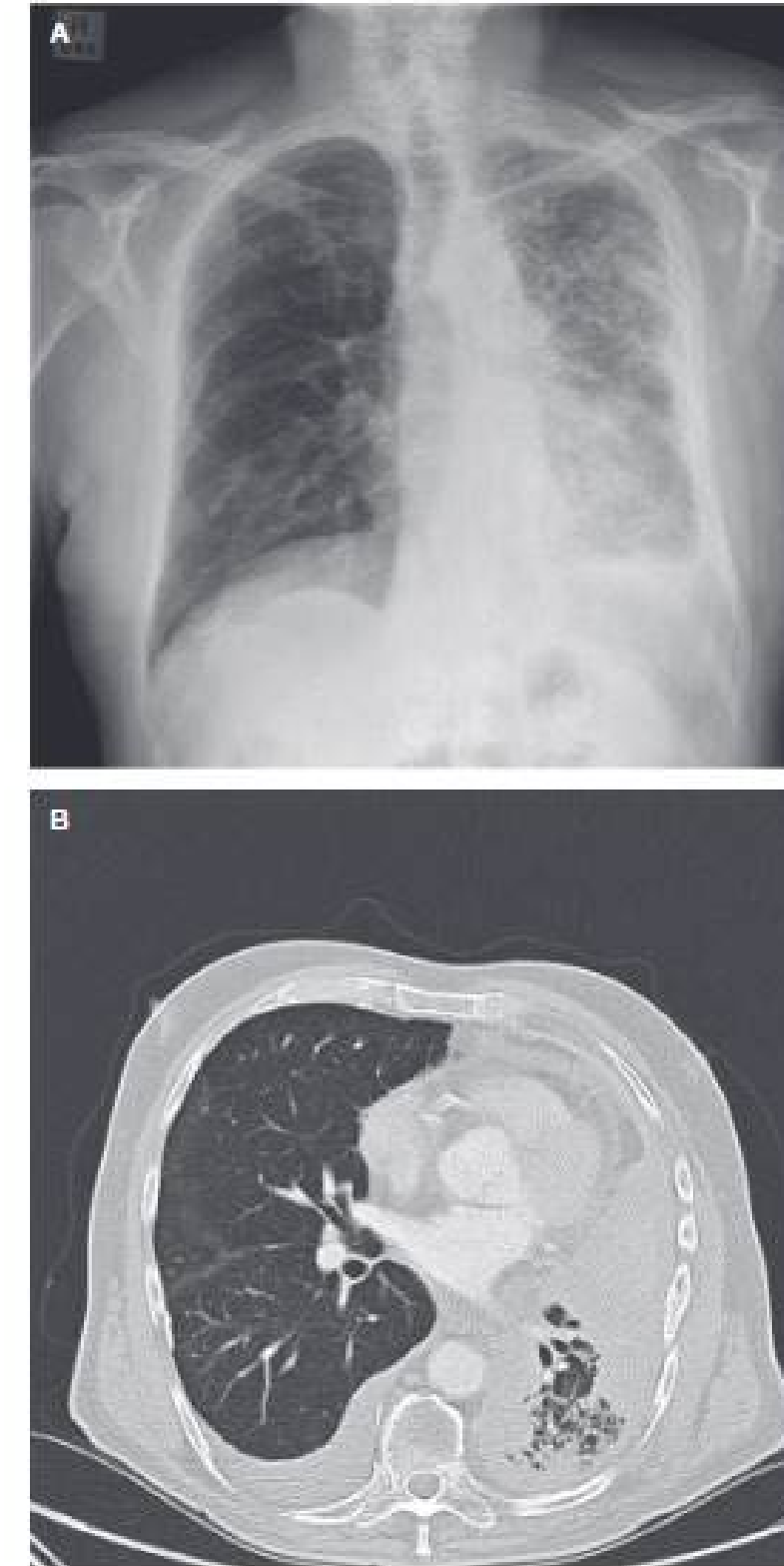


Figure 4. (A) Posteroanterior chest radiograph of a patient with left-sided malignant mesothelioma. (B) Computed tomography scan of the thorax of a patient with left-sided malignant mesothelioma showing opacification and very little lung aeration.

Caceres JD, Venkata AN. Asbestos-associated pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2023 Mar 1;29(2):76-82. doi: 10.1097/MCP.0000000000000939. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36630203.



Enfermedades pleurales asociadas a Asbesto

¿Cuáles de las siguientes alteraciones imagenológicas son precursoras malignidad?

- A. Derrame pleural
- B. Placas pleurales
- C. Engrosamiento pleural difuso
- D. Ninguna de las anteriores



Asbesto en Colombia

- 1942 • La empresa Eternit Colombiana da inicio al uso industrial del asbesto, en Sibaté (Cundinamarca).
- 1945 • Nacen Eternit Atlántico en Barranquilla y Eternit Pacífico en Yumbo.
- 1957 • Indubestos inaugura sus instalaciones en Bogotá con el propósito de fabricar componentes de repuesto para vehículos, como sistemas de frenos y empaquetaduras, utilizando asbesto.
- 1967 • Nace en Manizales la compañía de asbesto cemento Colombit, que usa el asbesto como base de muchos de sus productos.
- 1974 • Una mina de asbesto crisotilo inició operaciones en el departamento de Antioquia.
- 1983 • La compañía de asbesto cemento Manilit nace en Manizales.
- 2011 • Se prohibieron productos de asbesto crisotilo friable y de baja densidad tales como los de Espray (aerosoles) o Sprayform© (sistema de reparación de bajantes). La resolución número 007 de Minsalud prohíbe la utilización de cualquier variedad de asbesto anfíboles, [36].
- 2019 • Se prohíbe el uso de todo tipo de asbesto a través de la Ley 1968/2019,

Tabla 5. Principales plantas productoras de asbesto en Colombia.

Name	Municipality (and Department)	Type of Facility	Production	Starting Date
Eternit Colombiana SA	Sibaté (Cundinamarca)	Plant	Asbestos cement	1942
Eternit Atlántico SA	Barranquilla (Atlántico)	Plant	Asbestos cement	1944
Eternit Pacífico SA	Yumbo (Valle del Cauca)	Plant	Asbestos cement	1944
Incolbest SA	Bogotá (Bogotá DC)	Plant	Friction products	1960
Etex Colombia SA	Manizales (Caldas)	Plant	Asbestos cement	1967
Toptec SA	Manizales (Caldas)	Plant	Asbestos cement	1982
Minera Las Brisas	Campamento (Antioquia)	Mine	Chrysotile	1980



Asbesto – posición global



Tabla 5. Ejemplo de países que han prohibido el Asbesto a Nivel Mundial

País	Año de la prohibición	¿Que se prohibió?
Suecia	1982	Prohibió el uso de asbesto en su territorio.
Islandia	1983	Se prohibieron todos los tipos de asbesto
Noruega	1984	Se prohibió el uso de asbesto con algunas excepciones
Suiza	1989	Prohibió las formas de asbesto crocidolita, amosita y crisolito
Austria	1990	Prohibió el crisolito con algunas excepciones
Países Bajos	1991	Prohibió el uso de varios tipos de crisolito
Finlandia	1992	Realizó prohibición con restricciones
Italia	1992	Prohibió el crisolito con excepciones hasta el año 1994
Alemania	1993	Se prohibieron todas las formas de asbesto
Brunei	1994	Implementó normas administrativas
Kuwait	1995	Prohibió todas las formas de asbesto en su territorio
Bahréin	1996	Prohibió importación, fabricación y circulación del asbesto, así como de los productos relacionados

Fig. 5.

Estado de prohibición del asbesto en todo el mundo en 2023.

Asbesto en Colombia

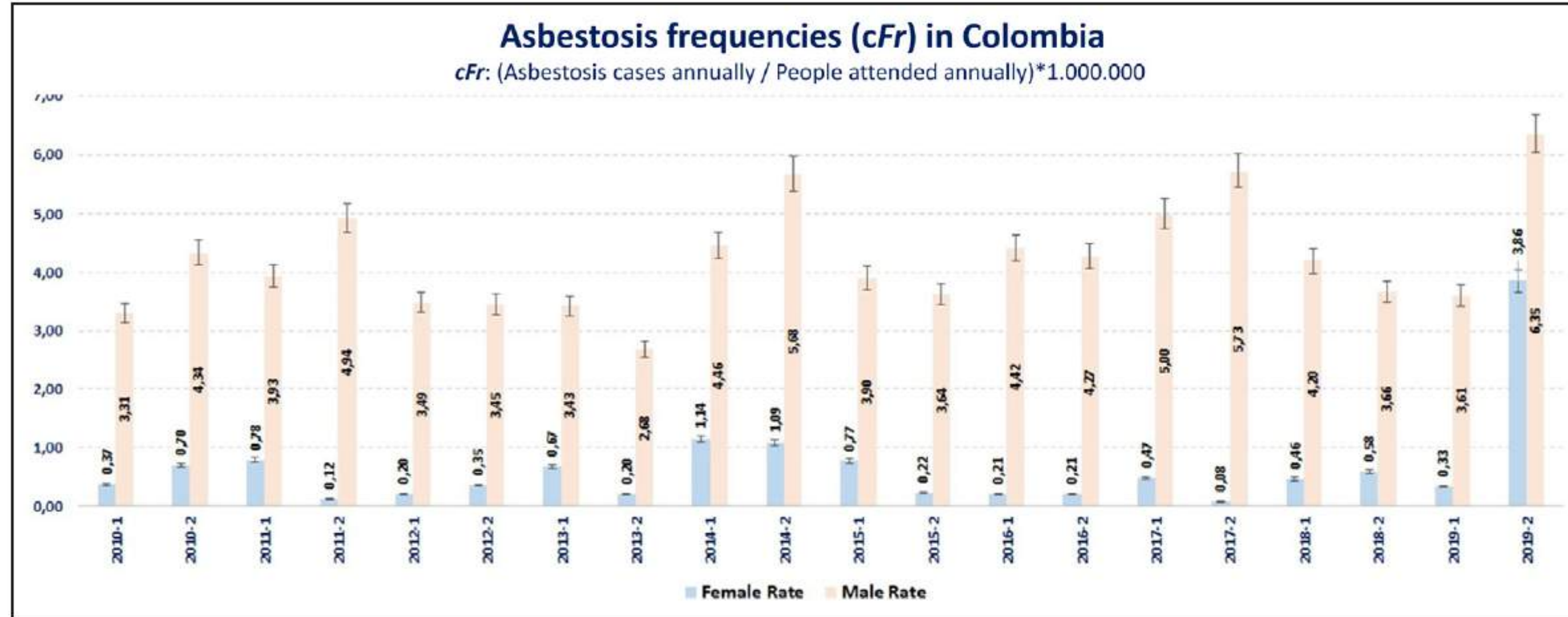


Figure 4 Semiannually estimated cFr of asbestosis by sex.

The crude cFr among people attended by asbestosis (y-axis) is compared between men and women on a six-monthly basis (x-axis). A cyclical behavior is observed in both men and women, and in all semesters the crude cFr among people attended by asbestosis was higher in men.

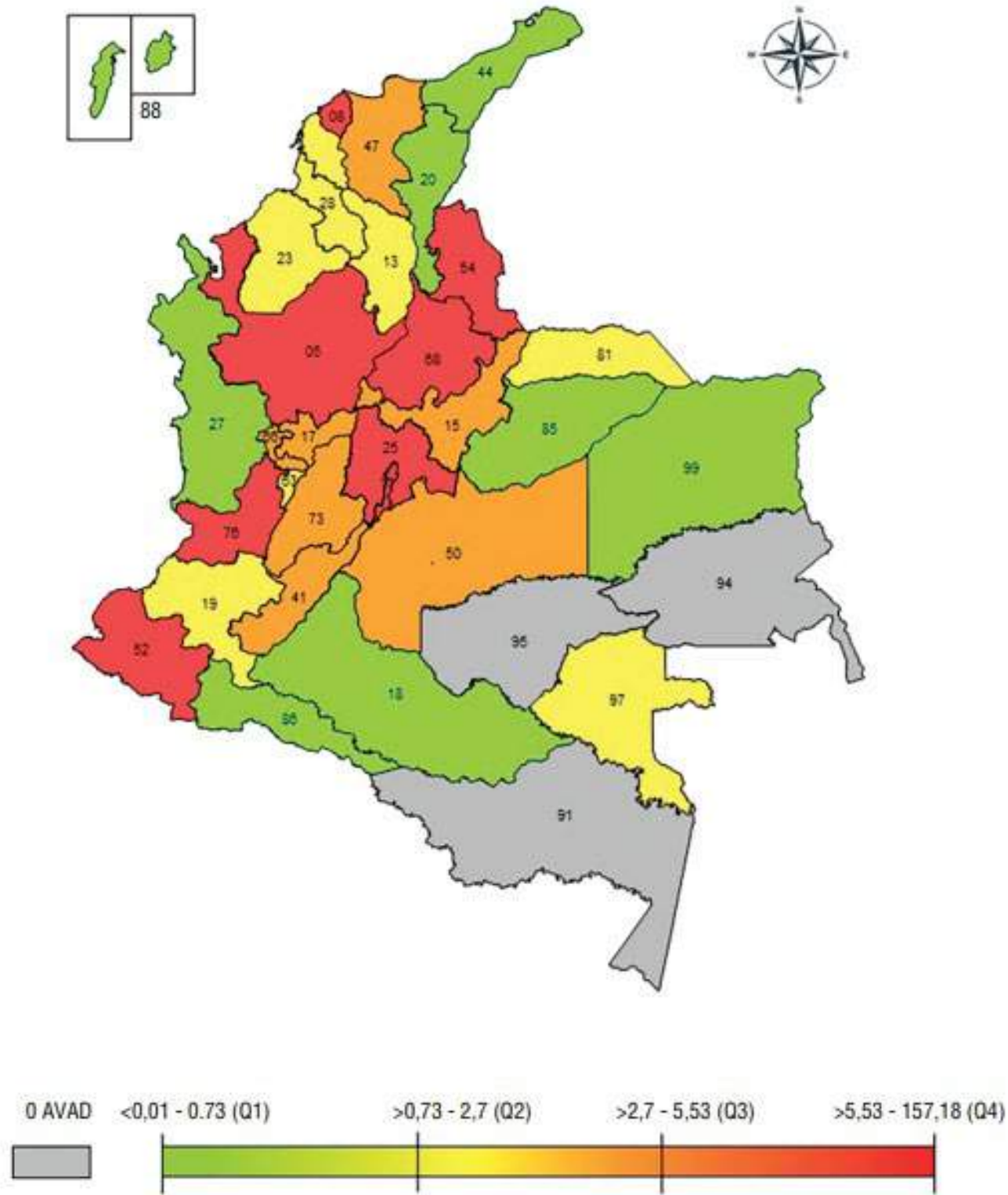
Epidemiology of Asbestosis between 2010–2014 and 2015–2019 Periods in Colombia: Descriptive Study

Camero G, Villamizar G, Pombo LM, Saba M, Frank AL, Teherán AA, Acero GM. *Annals of Global Health*. 2023; 89(1): 54, 1–12. DOI: <https://doi.org/10.5334/aogh.3963>
ORIGINAL RESEARCH



Asbesto en Colombia

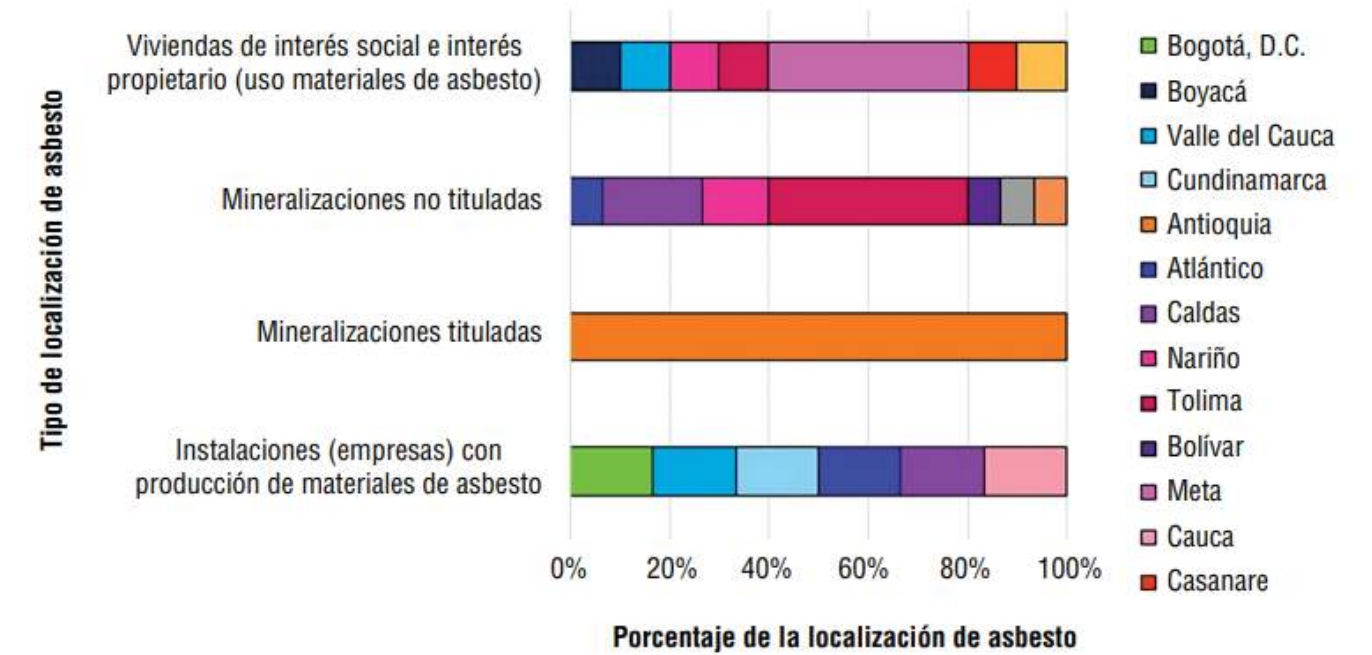
FIGURA 1. Carga de enfermedad departamental por mesotelioma maligno ajustada, 2015-2020*



Q4 aporta 86,6% de los datos: Bogotá D.C., aporta 52,2%.

*Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cada millón de habitantes estimados para uno y otro sexo. Q: cuartil. Códigos DIAN departamentos: 91: Amazonas, 05: Antioquia, 81: Arauca, 08: Atlántico, 11: Bogotá D.C., 13: Bolívar, 15: Boyacá, 17: Caldas, 18: Caquetá, 85: Casanare, 19: Cauca, 20: Cesar, 27: Chocó, 23: Córdoba, 25: Cundinamarca, 94: Guanía, 95: Guaviare, 41: Huila, 44: La Guajira, 47: Magdalena, 50: Meta, 52: Nariño, 54: Norte de Santander, 86: Putumayo, 63: Quindío, 66: Risaralda, 88: San Andrés y Providencia, 68: Santander, 70: Sucre, 73: Tolima, 76: Valle del Cauca, 97: Vaupés, 99: Vichada.

Localizaciones documentadas de asbesto en Colombia



Tibaduiza Torres AL, Betancur Romero JE, Silva Aparicio A, Rico Mendoza MA. Mesotelioma maligno en Colombia: carga de enfermedad, panorama general e índice sociodemográfico subnacional, 2015-2020



Asbesto en Colombia

Que el artículo 4º de la Ley 1562 de 2012, define como enfermedad laboral aquella que es contraída como resultado de la exposición a factores de riesgo inherente a la actividad laboral o del medio en el que el trabajador se ha visto obligado a trabajar y establece que el Gobierno nacional determinará, en forma periódica, las enfermedades que se consideran como laborales.

ENFERMEDADES LABORALES DIRECTAS

Enfermedad	Código CIE-10	Agentes Etiológicos / Factores de Riesgos Ocupacionales	Ocupaciones / Industrias
Mesotelioma maligno, por exposición a asbesto	C45	Asbesto	Trabajadores expuestos a fibras de asbesto en procesos de explotación de asbesto (minera de asbesto para procesos de asbesto extracción, transformación, clasificación y embalaje, residuos mineros) o en otras minas donde existan rocas asbestiformes (como contaminante); en el uso de fibras de asbesto para la fabricación de productos de asbestocemento, materiales de fricción (pisos, embragues, pastillas para frenos), telas resistentes a la ignición; en la aplicación y mantenimiento de material aislante térmico o acústico que contenga asbesto. (tubos, motores, calderas, edificios, etc.); en la remoción de tejas de asbesto-cemento, material de aislamiento que contenga asbesto, en talleres para frenos que contengan asbesto; en transporte de material prima de fibras de asbesto; aditivos para pinturas, resinas o plásticos.



Asbesto en Colombia

Environmental Research 176 (2019) 108464

An asbestos contaminated town in the vicinity of an asbestos-cement facility: The case study of Sibaté, Colombia

Juan Pablo Ramos-Bonilla^{a,*}, María Fernanda Cely-García^a, Margarita Giraldo^a, Pietro Comba^{b,k},

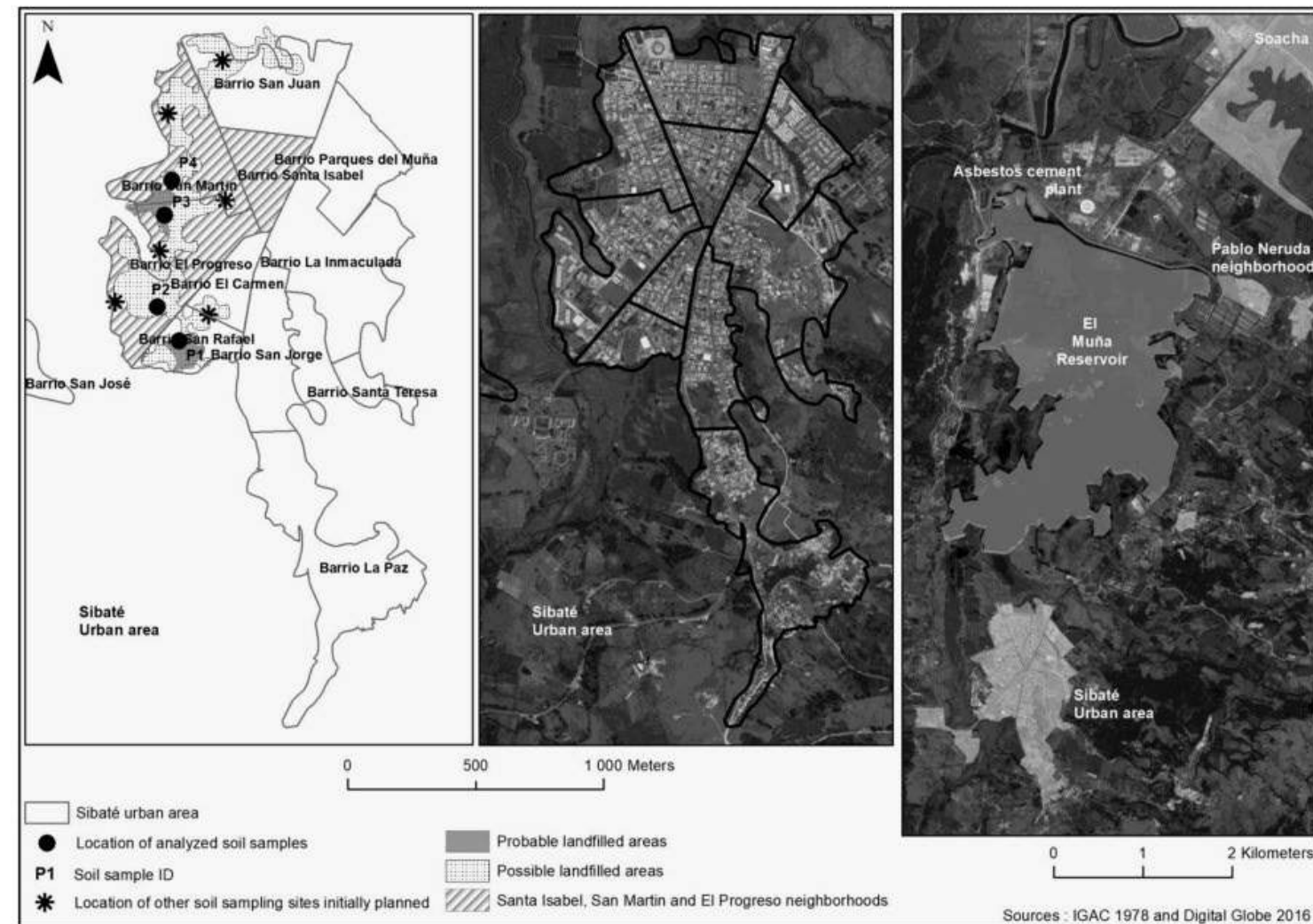


Fig. 1. On the left a map of Sibaté urban area shows the location of *probable* and *possible* landfills and the sites where soil samples were collected (P1–P4). The satellite image in the center is from Sibate urban area (2016). The satellite image on the right (2016) shows the relative location of Sibaté urban area, the Muña Reservoir, the asbestos cement facility, the neighborhood Pablo Neruda, and a partial view of Soacha, another municipality close to the asbestos cement facility.

Table 2

Age-standardized Malignant Pleural Mesothelioma incidence rates for Sibaté per 100.000 per-year compared to other cities, regions, and countries of the World.

World Region	City/Country	Males		Females	
		cases	Standardized rates per 100.000 per year	cases	Standardized rates per 100.000 per year
Colombia -South America	Sibaté ^a	8	2.6	5	2.1
	Bucaramanga ^b	4	0.2	2	0.1
	Cali ^b	17	0.4	8	0.2
	Manizales ^b	0	–	0	–
	Pasto ^b	2	0.2	0	–
South America	Argentina (4 cities) ^b	1–27	0.6–0.9	0–19	-- 0.5
	Brazil (6 cities) ^b	1–39	0.0–0.2	0–22	-- 0.2
	Ecuador (2 cities) ^b	1–9	0.1–0.3	4	0.1–0.3
North America	Canada (Country) ^b	1860	1.4	388	0.3
	Canada (Quebec) ^b	589	1.9	152	0.4
Europe	Denmark (Country) ^b	416	1.8	82	0.3
	France (11 Districts) ^b	14–130	0.6–2.5	3–38	0.1–0.5
	Italy (33 Regions/Cities) ^b	5–249	0.5–5.6	1–64	0.1–1.3
	Casale Monferrato case study ^c	20	8.2 ^c	16	5.1 ^c
	The Netherlands (Country) ^b	2003	3	307	0.4
	Russian Federation – St Petersburg ^b	66	0.4	88	0.3
	Spain (13 Regions/Cities) ^b	3–121	0.2–1.2	0–44	-- 0.6
	Ukraine (Country) ^b	790	0.5	671	0.3
	UK, England (Country) ^b	8224	3.6	1677	0.6
	Oceania	Australia – Western Australia ^b	350	4.5	71
Asia	China (7 cities – 7 counties/regions) ^b	0–95	-- 0.5	0–74	-- 0.6
	India (12 cities) ^b	0–15	-- 0.1	0–8	-- 0.1
	Japan (7 prefectures and 1 city) ^b	18–415	0.3–1.4	7–129	0.1–0.3



Asbesto en Colombia

LEY No. 1968 **11 JUL 2019**

POR EL CUAL SE PROHÍBE EL USO DE ASBESTO EN EL TERRITORIO NACIONAL Y SE ESTABLECEN GARANTÍAS DE PROTECCIÓN A LA SALUD DE LOS COLOMBIANOS

EL CONGRESO DE LA REPÚBLICA

DECRETA:

Artículo 1°. OBJETO. La presente ley tiene por objeto preservar la vida, la salud y el ambiente de los trabajadores y todos los habitantes del territorio nacional frente a los riesgos que representa la exposición al asbesto para la salud pública, colectiva e individual en cualquiera de sus modalidades o presentaciones.

Artículo 2°. PROHIBICIÓN. A partir del primero (1) de enero de 2021 se prohíbe explotar, producir, comercializar, importar, distribuir o exportar cualquier variedad de asbesto y de los productos con él elaborados en el territorio nacional.

Parágrafo. La prohibición dispuesta en el presente artículo no aplicará ni generará consecuencias jurídicas respecto al asbesto instalado antes de la fecha establecida.

Artículo 3°. POLÍTICA PÚBLICA PARA SUSTITUCIÓN DE ASBESTO INSTALADO. El Gobierno Nacional, contará con un periodo de cinco (5) años contados a partir de la promulgación de la presente Ley, para formular una política pública de sustitución del asbesto instalado.

Parágrafo 1°. Durante este periodo, el Ministerio del Trabajo, de Salud y Protección Social, Ambiente y Desarrollo Sostenible y Comercio Industria y Turismo, establecerán de manera coordinada mediante reglamentación conjunta, las medidas regulatorias necesarias que permitan cumplir la presente norma y reducir hasta su eliminación de manera segura y sostenible el uso del asbesto en las diferentes actividades industriales del país.

Parágrafo 2°. Durante este periodo, las entidades a que hace referencia el parágrafo primero de este artículo establecerán las medidas necesarias para garantizar la identificación y la reconversión productiva de los trabajadores expuestos y relacionados con la cadena de extracción, procesamiento, almacenamiento, distribución y comercialización del asbesto, así como las medidas de identificación y monitoreo sobre la salud de estos trabajadores por un periodo umbral de 20 años.

Parágrafo 3°. En ningún caso la aplicación de lo dispuesto en la presente Ley deberá (i) obstaculizar las relaciones laborales, y/o; (ii) generar el despido o terminación del contrato de ninguna persona, en razón de la sustitución del asbesto. Estas medidas pretenden evitar el impacto desproporcionado de la prohibición sobre los trabajadores de las empresas que usan asbesto.

2024

REPÚBLICA DE COLOMBIA

LIBERTAD Y ORDEN

PRESIDENCIA DE LA REPÚBLICA
SECRETARÍA JURÍDICA

Revisó: [Firma]
Aprobó: [Firma]

MINISTERIO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO

DECRETO 0402 DE 2021 **16 ABR 2021**

Por el cual se establecen disposiciones relacionadas con la prohibición de la importación y la exportación de asbesto en desarrollo de la Ley 1968 de 2019

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA

En ejercicio de sus facultades constitucionales y legales, en especial de las que le confieren los numerales 11 y 25 del artículo 189 de la Constitución Política y con sujeción a lo establecido en la Ley 1609 de 2013 y la Ley 1968 de 2019, y



Asbesto en Colombia

República de Colombia



PRESIDENCIA DE LA REPÚBLICA
SECRETARÍA JURÍDICA

Revisó 
Aprobó 

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
DECRETO NÚMERO 0221 DE 2023
(15 FEB 2023)

Por el cual se adiciona el Título 14 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016 y se definen las directrices para la puesta en marcha y funcionamiento a nivel territorial de la Ruta Integral para la Atención Integral para personas expuestas al asbesto

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA,

En ejercicio de sus facultades constitucionales y legales, en especial las conferidas en el numeral 11 del artículo 189 de la Constitución Política y el artículo 12 de la Ley 1968 de 2019 y,



Asbesto en Colombia

Journal of Public Health Research 2022; 11:2549

Asbestos and cancer in Latin America and the Caribbean: we may have won some battles, but definitely not the war

Abraham Hernández-Blanquissett, Angelina Álvarez-Londoño, María Cristina Martínez-Ávila
Sofía Covo-Camacho, Valeria Quintero-Carreño

Table 1. Regional overview of laws against asbestos production in Latin America and the Caribbean. Do they adhere to the 2007 WHO/ILO recommendations?

Adherent to WHO/ILO recommendations	Countries who have banned asbestos production					
	Argentina 2000	Chile 2001	Uruguay 2002	Honduras 2004	Brazil 2017	Colombia 2021
National Asbestos Profile	X	X	X	X	X	✓
National Asbestos Work Plan	X	X	X	X	X	✓
Follows ILO convention N°162 recommendation	✓	✓	✓	-	-	✓
Registry of workers exposed to asbestos	X	X	X	X	-	✓
Preventing strategies for exposed workers	✓	✓	✓	-	✓	✓
Strategic actions to replace asbestos with safer substitute	X	✓	✓	X	✓	✓
Economic strategies to cover the cost of asbestos elimination process	X	X	X	X	X	X
Monitoring and evaluation strategy	-	-	-	-	-	✓
Apply all over the country	✓	✓	✓	✓	X*	✓

-, no information available; *the Federal Supreme Court (STF) decided the total abolition of the use of asbestos in all Brazilian states.



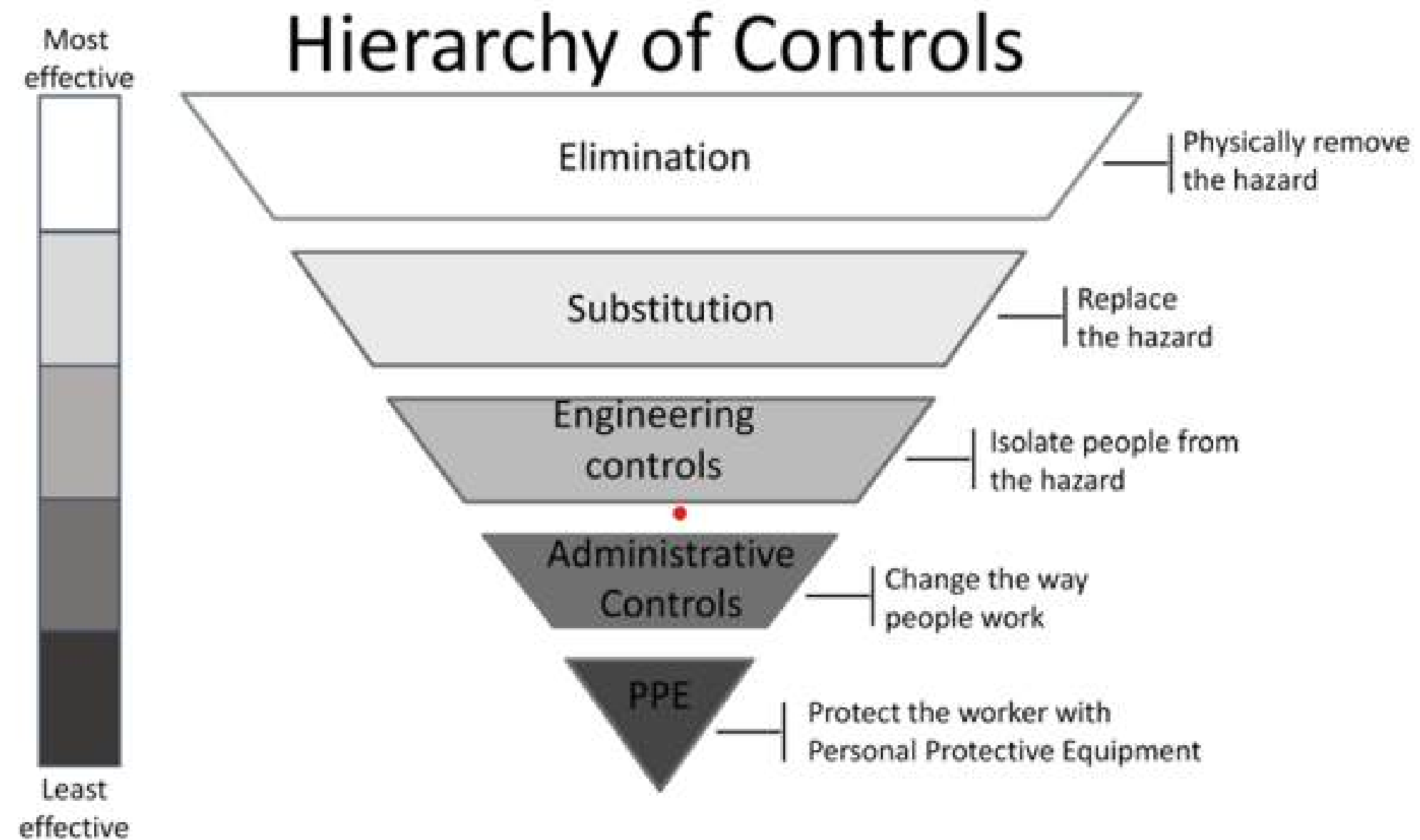


FIGURE 2 Hierarchy of control. *Source:* CDC

Kottek M, Yuen ML. Public health risks from asbestos cement roofing. *Am J Ind Med.* 2022 Mar;65(3):157-161. doi: 10.1002/ajim.23321. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34962302; PMCID: PMC9305126.



Personal protective equipment for preventing asbestos exposure in workers

✉ Lea Belackova, Jos H Verbeek, Jan L Hoving, Henk F van der Molen, Diana Gagliardi, Stefania Curti, Carel TJ Hulshof, Paul TJ Scheepers Authors' declarations of interest

Version published: 02 May 2024 Version history

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD015158.pub2>

Conclusiones de los autores

Cuando la concentración de amianto en el exterior es inferior a $0,1 \text{ f/cm}^3$, es probable que los RSA y los RPAM reduzcan la exposición por debajo del LEP propuesto de $0,01 \text{ f/cm}^3$. Para concentraciones exteriores de hasta 10 f/cm^3 , todos los respiradores podrían reducir la exposición por debajo del LEP actual, pero solo los RSA lo podrían hacer también por debajo del LEP propuesto. En la franja 5 ($10 \text{ a } < 100 \text{ f/cm}^3$), es posible que las máscaras faciales con filtros no reduzcan la exposición al amianto por debajo de ninguno de los dos LEP, los RSA probablemente reduzcan la exposición por debajo de ambos LEP, y no hubo datos para los RPAM. En la franja 6 (de 100 f/cm^3 a $< 1000 \text{ f/cm}^3$), es posible que los RPAM no reduzcan la exposición por debajo de ninguno de los LEP, y no se dispone de datos sobre máscaras faciales con filtros que cubran toda la cara ni sobre los RSA.

Algunos monos de trabajo podrían aumentar la temperatura corporal más que otros.

Se necesitan estudios aleatorizados para comparar directamente los RPAM y los RSA a concentraciones más altas de amianto y para evaluar los efectos adversos. Los estudios futuros deberán evaluar los efectos de los procedimientos de quitarse el equipo.

Equipos de protección individual

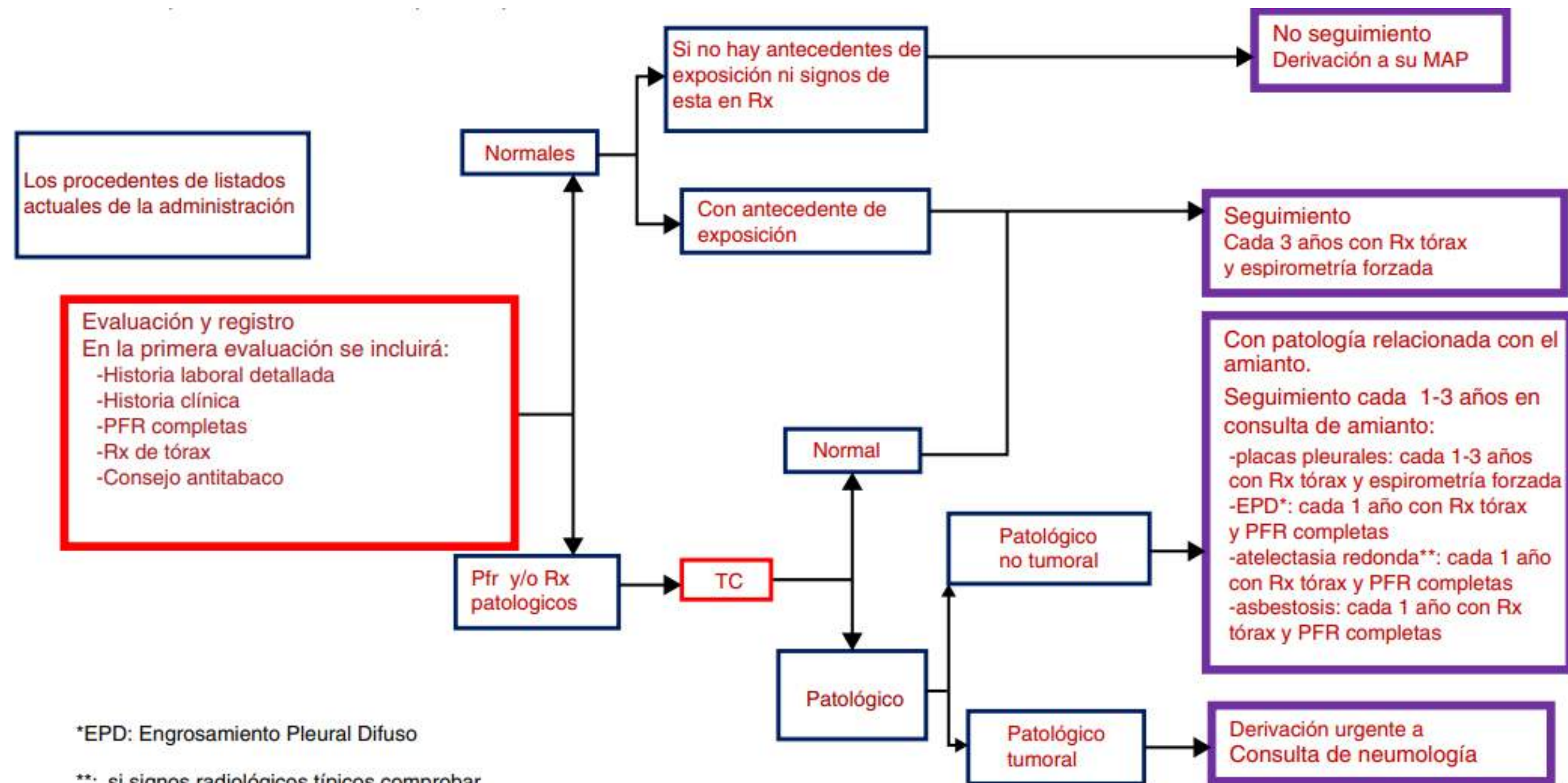
- Máscaras faciales con filtro
- Respiradores con suministro de aire (RSA)
- Respiradores purificadores de aire motorizados (RPAM)

Límite de exposición profesional (LEP) de la UE para el amianto es de $0,1$ fibras por centímetro cúbico de aire (f/cm^3) como promedio en ocho horas

La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) exige el uso de equipos de protección, como ropa y respiradores, e incluso exige duchas para los trabajadores expuestos a altas concentraciones.



Algoritmo de seguimiento



*EPD: Engrosamiento Pleural Difuso

** : si signos radiológicos típicos comprobar estabilidad temporal mediante técnicas de imagen preferentemente con TC cada 6 meses durante 2 años

Figura 1. Esquema de atención a postexpuestos a amianto.

Algoritmo de seguimiento

SORT: KEY RECOMMENDATIONS FOR PRACTICE

<i>Clinical recommendation</i>	<i>Evidence rating</i>	<i>References</i>
Risk of asbestos exposure should be assessed with occupational history. Screening should be considered in patients with a high risk of exposure.	C	2
Chest radiography and pulmonary function testing should be performed every three to five years in patients with asbestos-related disease.	C	7
Smoking cessation should be encouraged.	A	3, 9, 12
Influenza and pneumococcal vaccines should be given to patients with asbestosis or cancer.	C	12

A = consistent, good quality patient-oriented evidence; B = inconsistent or limited quality patient-oriented evidence; C = consensus, disease-oriented evidence, usual practice, expert opinion, or case series. For more information about the SORT evidence rating system, see page 603 or <http://www.aafp.org/afpsort.xml>.

O'Reilly KM, Mclaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician*. 2007 Mar 1;75(5):683-8. PMID: 17375514.



Algoritmo de seguimiento

¿Se hace necesaria la creación de una guía de seguimiento para las personas expuestas a Asbesto en Colombia?

A.Si

B.No





**Yo me voy pero no
dejen de ser felices,
no dejen de buscar un
mundo mejor,
un mundo mas sano,
más lindo, con más
flores y menos
asbesto...**



**Ana Cecilia Niño Robles
1975- 2017**



XVI CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PNEUMOLOGÍA

Dr. Pablo Ramón Gil Torres

Tema: Sarcoidosis – Actualización

- Médico graduado de la Universidad del Tolima
- Especialista en Medicina Interna de la Universidad ICESI
- Especialista en Neumología de la Pontificia Universidad Javeriana





SARCOIDOSIS - ACTUALIZACIÓN

PABLO RAMÓN GIL TORRES
Médico Internista - Neumólogo



Universidad
del Tolima



CONFLUENCIA DE INTERESES

Conferencias	Conferencia actual patrocinada por: -Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax Participación en conferencias para: -AstraZeneca -Boehringer Ingelheim -Janssen -Sanofi
Participación en consejos asesores	Boehringer Ingelheim
Empleadores	-Centro Policlínico del Olaya -Colsanitas Medicina Prepagada
Relación con industria tabacalera	Ninguna



CONTENIDO

- Introducción
- Epidemiología
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Conclusiones



PREGUNTA 1.

¿De dónde viene el término sarcoidosis?

- a. Viene del griego **sarx** que significa gránulos
- b. Viene del latín **sarcoid** que significa carne
- c. Viene del griego **sarx** que significa carne **X**
- d. Viene del latín **sarx** que significa gránulos

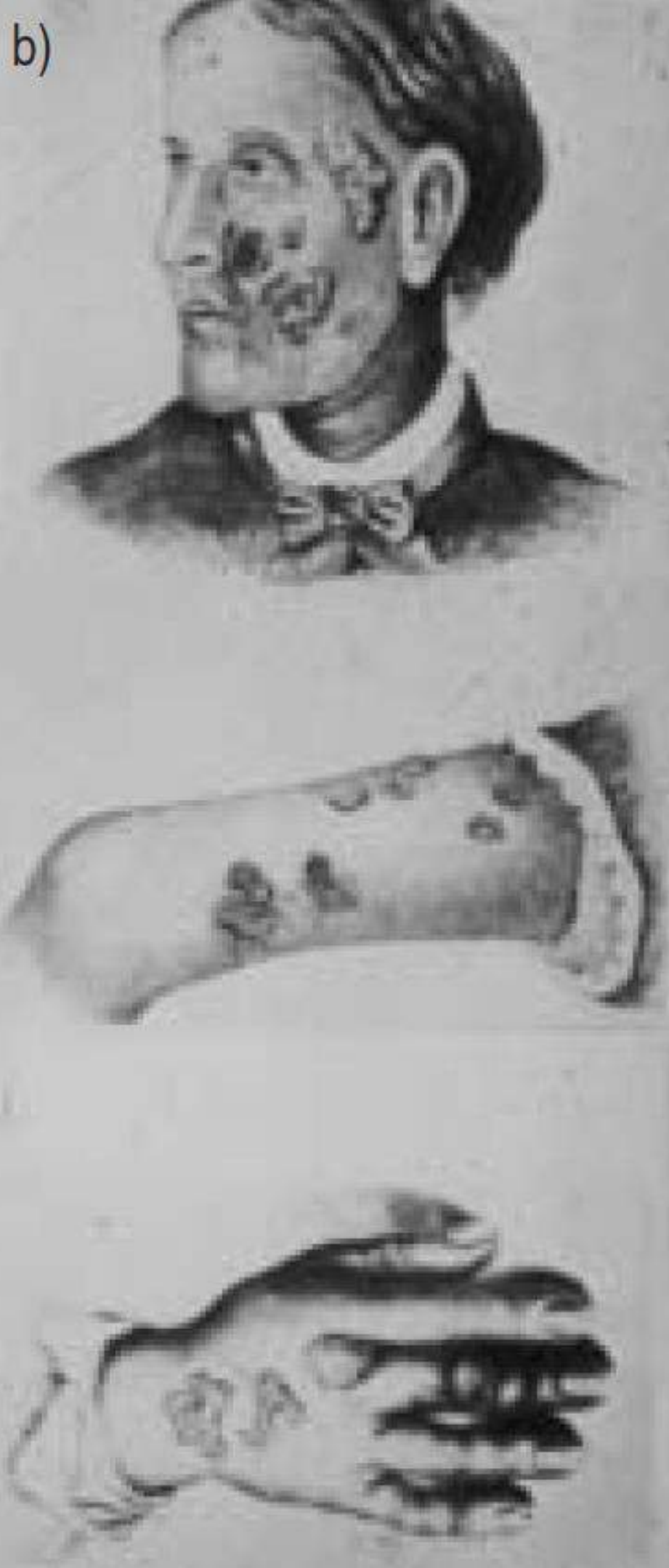


a)



Jonathan Hutchinson
“Anomalous diseases of skin and fingers;
case of livid papillary psoriasis?” - 1877

b)



INTRODUCCIÓN

- Enfermedad inflamatoria caracterizada por la presencia de granulomas no necrotizantes que pueden comprometer cualquier órgano.
- Su expresión fenotípica (combinación de una base genética y factores ambientales) es muy variable y va desde la remisión hasta la cronicidad.
- Su variación geográfica y estacional indican una influencia de factores desconocidos: microorganismos, factores ambientales y materiales orgánicos.
- El desarrollo de la enfermedad depende de si la inflamación granulomatosa se resuelve o persiste y progresa a fibrosis y pérdida de función de los órganos.



Table 1
Select epidemiologic studies of sarcoidosis, according to geography, demography, and disease frequency

Country	Study Population	Age at Diagnosis (years) Mean (SD)	% Female	Race/Ethnicity	Prevalence per 100,000	Incidence per 100,000
Europe						
Denmark ²²	Danish National Patient Register (2001–2015)	46.0 ± 15.0	43.8	European White	77	14.5
Finland ²³	National Survey Data (1984)	–	63	European White	28.2	11.4
Sweden ²¹	Swedish National Patient Register (2003–2012)	56.2 ± 14.4	44	White	160	11.5
Iceland ²⁴	Hospital histopathology and electronic discharge summaries (1981–2016)	50.8 ± 14.0	54	European White	–	4.15
France ⁴⁴	Seine-Saint-Denis county, France (2012)	44.6 ± 0.7	55	White Afro-Caribbean North African	30.2	4.9
Italy ⁴³	University Hospital of Parma, Province of Parma (2000–2013)	50.6 ± 15.4	58.3	White	49	–
North America						
Canada ³⁰	Ontario Health Insurance Plan (OHIP) (2001–2015)	Median (IQR) F: 49 (18) M: 45 (18)	53.1	White/European African/Afr. Carib Asian Hispanic/Latino	143	6.8
United States ²⁵	Optum Managed Health Care Database	≥55	F > M	White (66%) African Am (30%) Asian (2%) Hispanic (5%)	60	8
United States ⁷⁴	Black Women’s Health Study Cohort (1995–2007)	44 (median) Range: 22–77	100	African American	2000	71
United States ²⁸	Nurses’ Health Study II Cohort (1989–2011)	48 (median) Range: 28–63	100	White (95.5%) African Am (2%) Other race (2.5%) Hispanic (1.9%)	100	11

(continued on next page)

Table 1
(continued)

Country	Study Population	Age at Diagnosis (years) Mean (SD)	% Female	Race/Ethnicity	Prevalence per 100,000	Incidence per 100,000
United States ²⁹	Puerto Rico Health Insurance Administration (PRHIA) (2015–2018)	59 (median)	68.4	Hispanic/Latino	14.9	9.9
United States ^{26,27}	Olmstead County, Minnesota (1946–2013)	44.2 ± 13.8	52	White (92%) African Am (4%) Asian (1.5%) Other race (2.5%)	160	10
Asia/Australia/India						
Australia ³⁶	Victoria, Australia Respiratory Database (2000–2005)	46.2	55	White	–	4.4–6.3
India ³⁵	Chandigarh, India Interstitial Lung Disease (ILD) Registry (2015–2020)	44.4 ± 11.4	50.1	Indian	24.2–48.3	3.9–7.8
Japan ²³	Japanese (Hokkaido) National Survey (1984)	–	67	Japanese	3.7	1.0
South Korea ³³	National Health Insurance (NHI) Rare Intractable Diseases (RID) Database (2008–2015)	50–59 (peak age range)	61	Korean	–	1.3
South Korea ³³	Health Insurance Review and Assessment (HIRA) Service (2009–2015)	48.5	59	Korean	4.69	0.47
South Korea ³²	National Health Insurance (NHI) Service Database (2003–2015)	48.8 ± 14.2	58.6	Korean	3.4	1.3
Malaysia ³⁴	Singapore General Hospital (1998–2004)	41 (median) Range: 16–79	50.8	Malaysian Chinese Indian	–	0.56

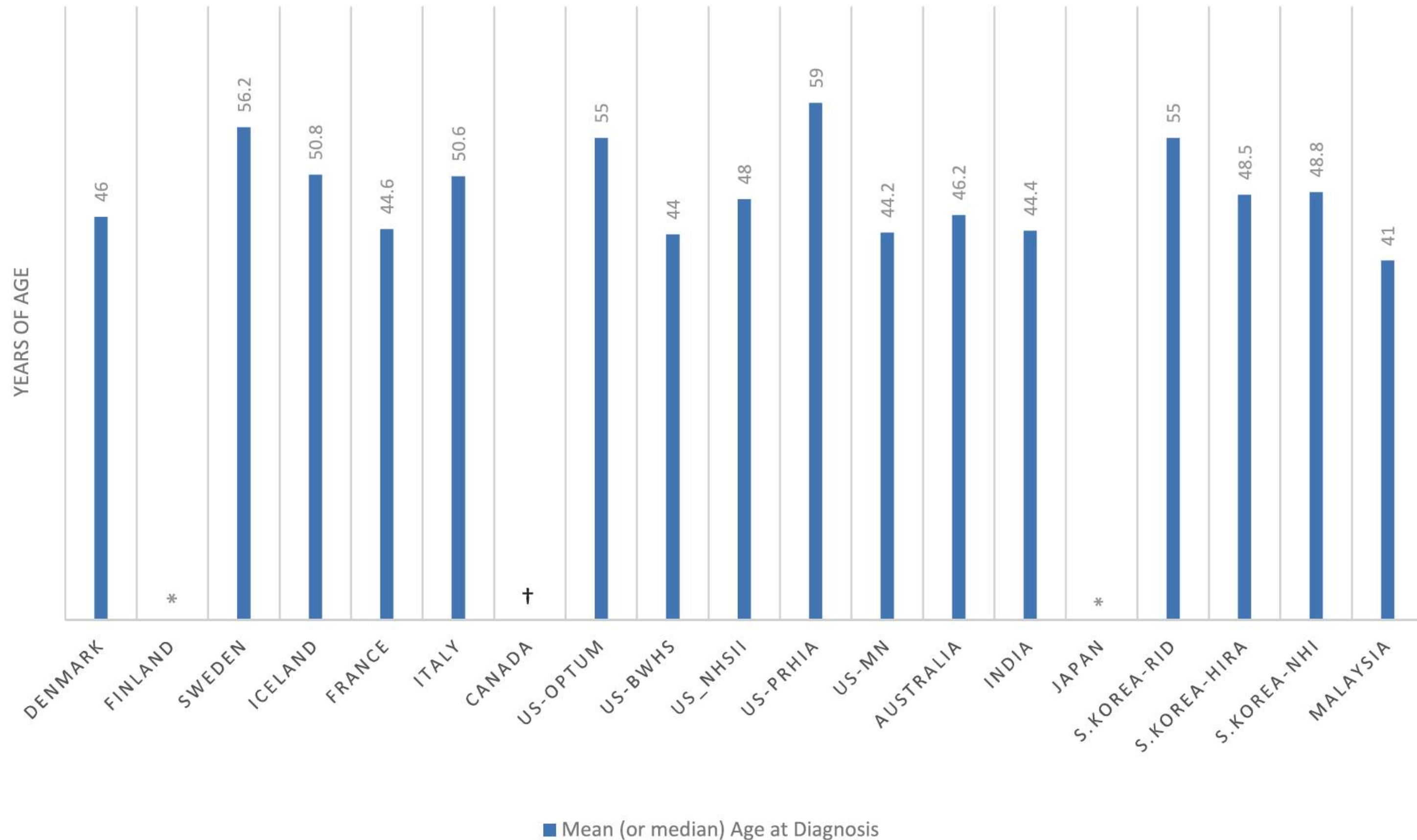


Fig. 1. Age at sarcoidosis diagnosis according to Geography. *, age at diagnosis not reported, †, (median) female: 49 years; male: 45 years.

Epidemiological characterization of patients with sarcoidosis in a high complexity hospital in southwestern Colombia

Table 1 – Demographic characteristics of patients with sarcoidosis.

Characteristic	
<i>Age at diagnosis</i>	Median (IQR)
Overall	50 (36–55)
Female	53 (37–57)
Male	40 (32–49)
<i>Sex</i>	n (%)
Female	25 (73.5)
Male	9 (26.5)
<i>Ethnicity</i>	n (%)
Mestizo	28 (85)

Table 2 – Clinical and imaging characteristics of patients with sarcoidosis.

Characteristic	n (%)
Initial symptoms	n (%)
Erythema nodosum	11 (33.3)
Arthritis	10 (30.3)
Cough	9 (27.3)
Lymphadenopathy	3 (9.1)
Fatigue	3 (9.1)
Diagnostic delay (months) (Median (IQR))	12 (6–24)
Involvement by system	n (%)
Pulmonary	22 (64.7)
Symptoms	
Cough	11 (50.0)**
Dyspnea	3 (13.6)**
Chest pain	1 (4.5)**
Chest CT findings*	
Pulmonary nodules	12 (54.5)**
Mediastinal lymphadenopathy	11 (50.0)**
Interstitial lung disease	8 (36.3)**
CT not performed	1 (4.5)**
Extrapulmonary	29 (85.3)
Cutaneous	17 (50)
Ophthalmic	11 (32.3)
Musculoskeletal	11 (32.3)
Lymphatic	6 (17.6)
Upper respiratory tract	6 (17.6)
Neurological	5 (14.7)
Renal	2 (5.8)
Cardiac	1 (2.9)
Splenic	1 (2.9)



Table 3 – Paraclinical and histopathological findings of patients with sarcoidosis.

Characteristic	
Angiotensin-converting enzyme (n = 16)	n (%)
Elevated	10 (62.5)
Other laboratory tests	Median (IQR)
Creatinine	0.74 (0.65–1)
Blood urea nitrogen	13.6 (9.2–18.5)
Serum calcium	9.39 (9.09–10.55)
Phosphorus	3.87 (3.3–4.4)
Vitamin D 25-OH	24.2 (21–29.89)
Antinuclear antibodies	n (%)
Negative	28 (82)
Histopathological findings (n = 23)	n (%)
Lung biopsies	1 (4.3)
Extrapulmonary biopsies	22 (95.6)
Skin	10 (43.4)
Lymphadenopathy	6 (26)
Other tissues	6 (26)
Noncaseating granulomas in biopsies	22 (95.6)
Treatment	n (%)
Steroids	26 (76.5)
Methotrexate	9 (26.5)
Azathioprine	6 (17.6)
Antimalarials	4 (11.7)
Mycophenolate	1 (2.9)
Biologics	5 (14.7)
Other treatments	14 (41.2)
No treatment	4 (11.7)



FISIOPATOLOGÍA

- Tener un familiar con sarcoidosis aumenta la probabilidad de la enfermedad dos a cuatro veces. Heredabilidad estimada en un 39 a 70%.
- Aumento de susceptibilidad en sujetos con algunas mutaciones en alelos del HLA clase II.
- Otros polimorfismos de nucleótido simple (SNP) relacionados:
 - *Gremlin for tissue repair after injury (GREM1).
 - *Nucleotide-binding oligomerisation domain containing protein 2 (NOD2).
 - *Butyrophilin-like 2 (BTNL2).
 - *Transforming growth factor (TGF) β 2 y β 3.
 - *Prostaglandin-endoperoxide synthetase 2 (PTGS2).
 - *Annexin A11 (ANXA11).



FISIOPATOLOGÍA

FACTORES DE RIESGO:

1. Aerosoles microbianos.
2. Exposición a materiales inorgánicos.
3. Obesidad

FACTORES PROTECTORES:

1. Tabaquismo (causa diferente a nicotina).
2. Mayor actividad estrogénica (menopausia tardía, primigestantes añosas).





Sarcoidosis

An Occupational Disease?

L. Christine Oliver, MD; and Andrew M. Zarnke, BSc

TABLE 1] Occupational Causation in Sarcoidosis: Reported Associations^{10,12,13}

Occupation/Industry	Exposure	
	Organic	Inorganic
Agricultural work	Fungi, dusts	Silicates, insecticides
Construction work		Silica, concrete, metals
Firefighting/EMS work		WTC dust, other dusts, fumes
Foundry work		Silica, metal dusts, metal fumes
Glass wool, rock wool work		MMMF, silica, Al, Ti
Lumber industry		Wood dust
Metal industry		Metal dusts, metal fumes
Mining		Silica, silicates, other dusts, fumes
Office work	Fungi, other microbes, musty odors	
Administration		
Banking		
Sales		
Teaching		
Transportation		Metal dusts, other dusts
Tunnel construction	Fungi, musty odors	Silica, other dusts, fumes

Al = aluminum; EMS = emergency medical services; MMMF = man-made mineral fibers; Ti = titanium; WTC = World Trade Center.



Table 2 | **Drugs or therapies that cause sarcoidosis^a**

Agent or therapy	Examples	Type of agent or therapy
<i>Biological response modifiers</i>		
Cytokines	IFN α , IFN γ , IFN β and IL-2	Recombinant protein
Immune checkpoint inhibitors	Anti-CTLA4, anti-PD1 or anti-PDL1 antibodies	Monoclonal antibody
Immune reconstitution	Bone marrow transplantation	Donor cells
Anti-retroviral therapy in patients with HIV	HAART (such as lamivudine, stavudine and indinavir or zidovudine, lamivudine and efavirenz)	Drug
Cancer chemotherapy after immune recovery	R-CHOP or paclitaxel and carboplatin or doxorubicin, cyclophosphamide and paclitaxel	Chemotherapeutic agent
<i>Biologics</i>		
Anti-TNF therapies	Etanercept, infliximab and adalimumab	Monoclonal antibody
BRAF inhibitors	Vemurafenib, dabrafenib and encorafenib	Small molecule

CTLA4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4; HAART, highly active anti-retroviral therapy; PD1, programmed cell death 1; PDL1, programmed cell death 1 ligand 1; R-CHOP, combination of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; TNF, tumour necrosis factor. ^aOr a sarcoidosis-like drug reaction¹¹⁸.



PREGUNTA 2.

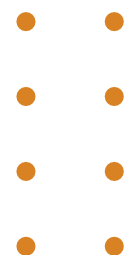
¿Qué antígeno endógeno ha sido descrito en la fisiopatología de la sarcoidosis (identificado en BAL)?

a. Péptidos derivados de la ATP sintetasa

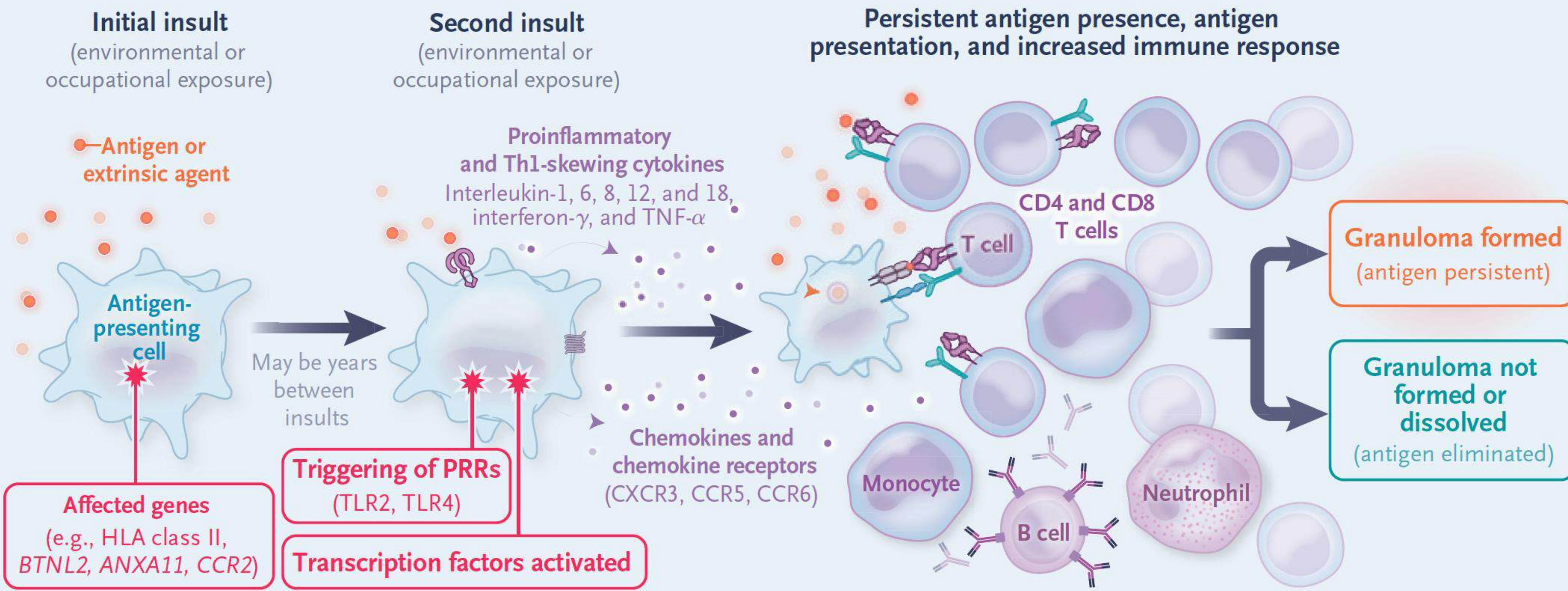
b. Lisil-ARNt sintetasa

c. Vimentina

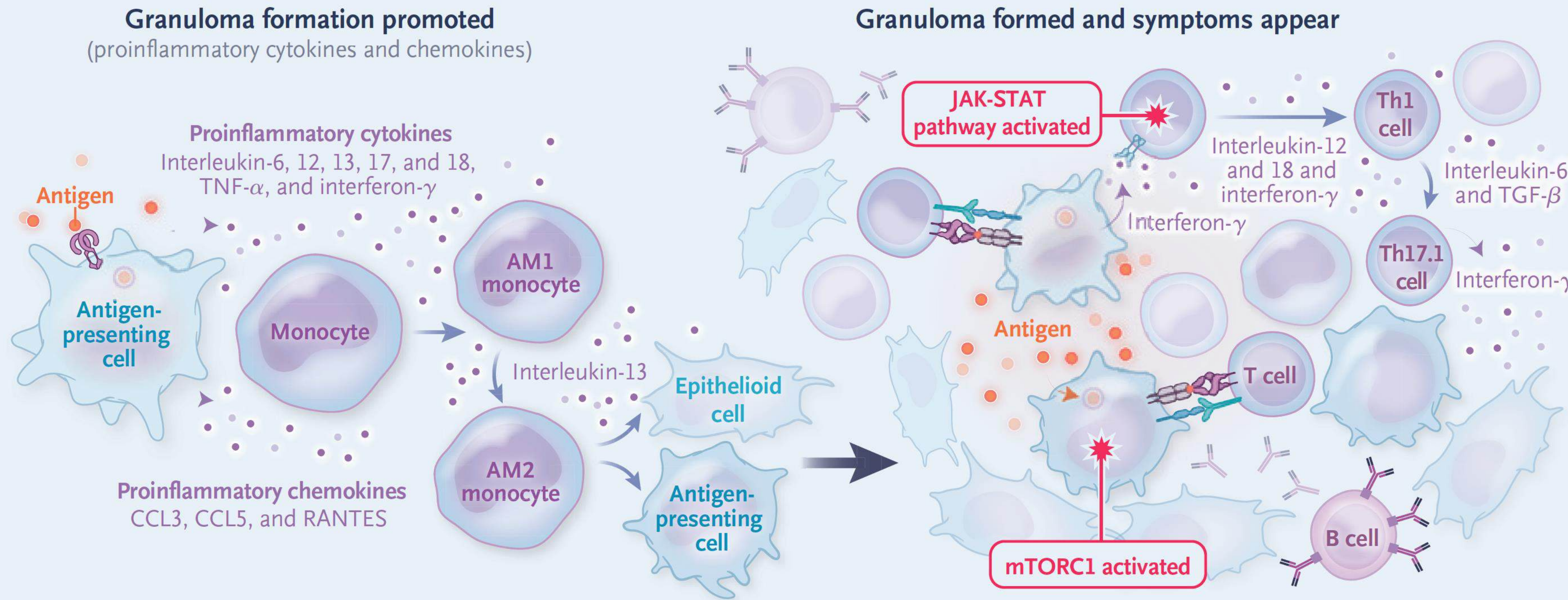
d. Todas las anteriores **X**



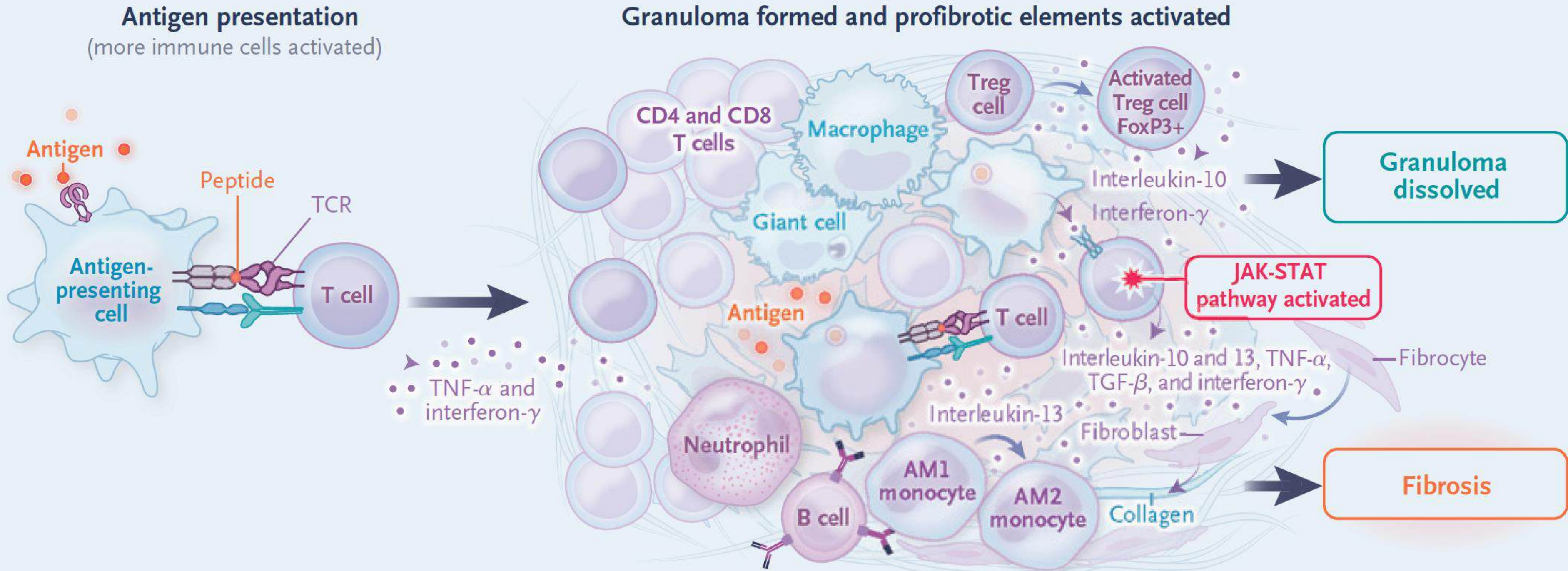
A Exposure in Genetically Predisposed Persons

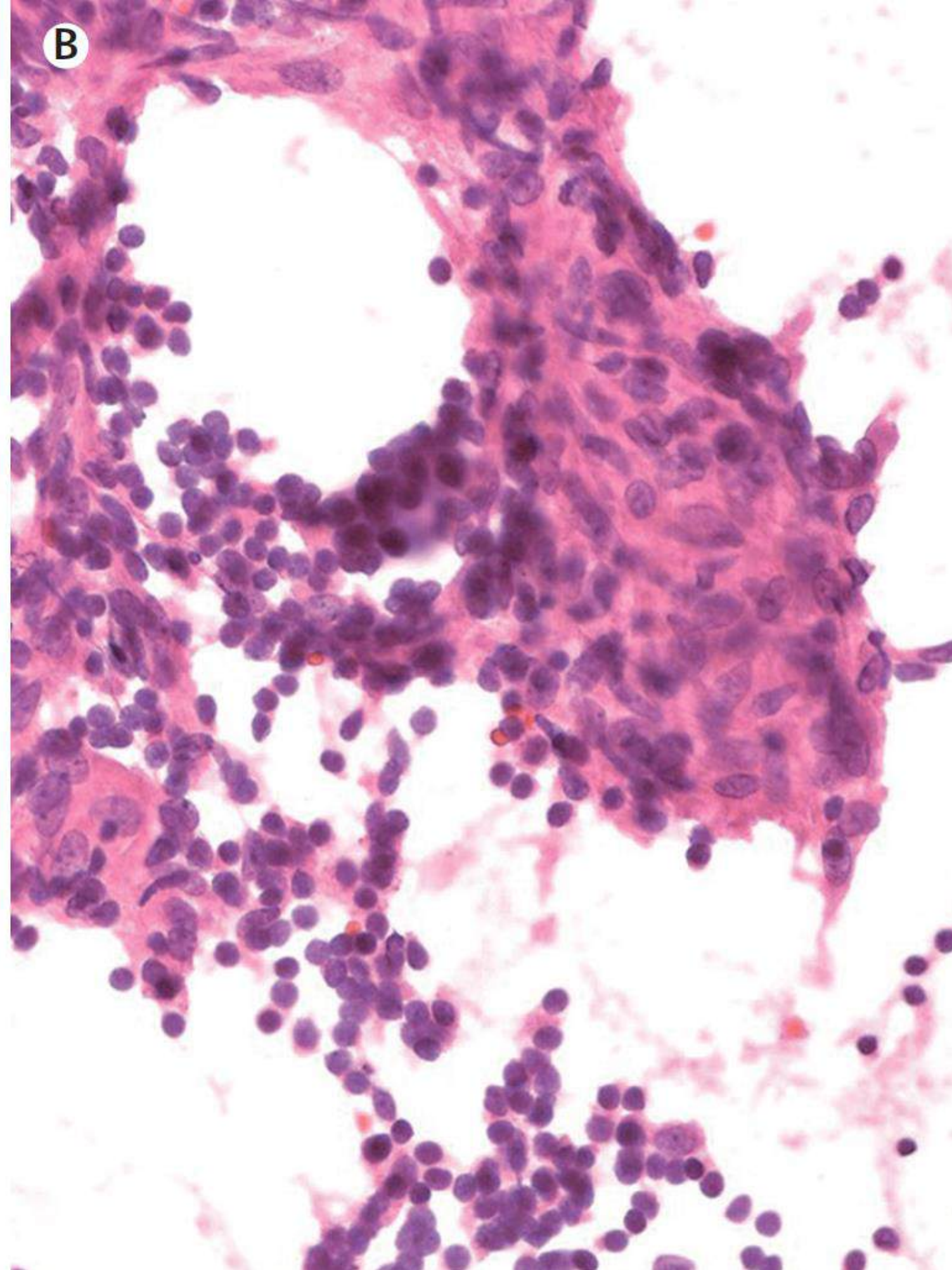
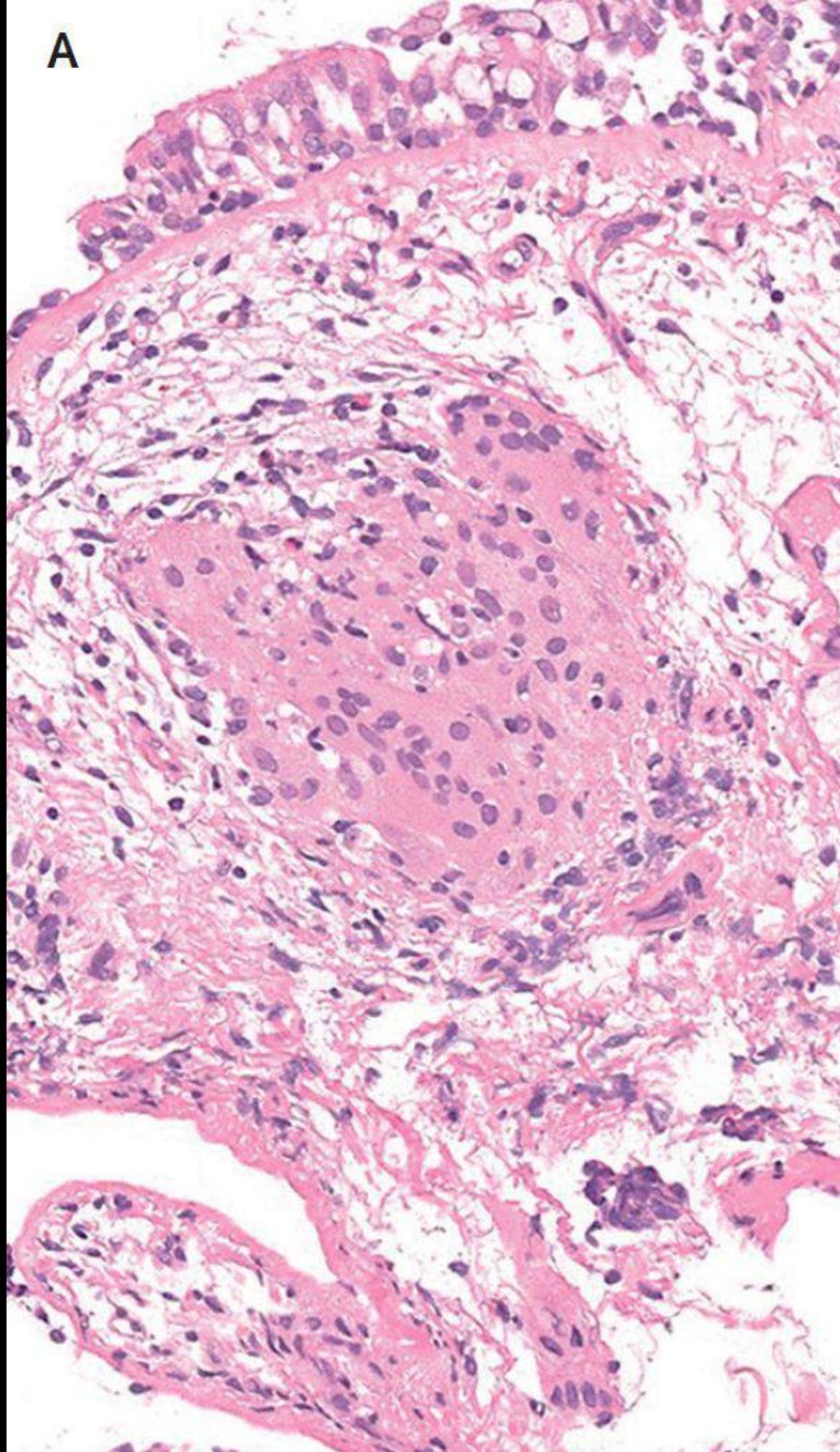


B Influence of an M1 or M2 Imbalance



C Persistent Granulomas Associated with Chronic Disease, Fibrosis, or Granuloma Resolution





	Frequency in sarcoidosis	Other conditions associated with this finding
Cytoplasmic inclusions	Frequent	Granulomatous reaction to exogenous material (inhalation, chronic aspiration, intravenous drug abuse)
Necrosis	Low-to-moderate	Infection (mycobacterial, fungal), vasculitis, chronic aspiration
Fibrosis	Frequent	Fibrotic interstitial lung diseases, pneumoconiosis (particularly when associated with dust), amyloid deposition
Marked inflammatory infiltrate and organising pneumonia	Uncommon	Infection, hypersensitivity pneumonitis, chronic aspiration, connective tissue diseases, inflammatory bowel diseases, drug reactions

Table 1: Confounding histological features in sarcoidosis



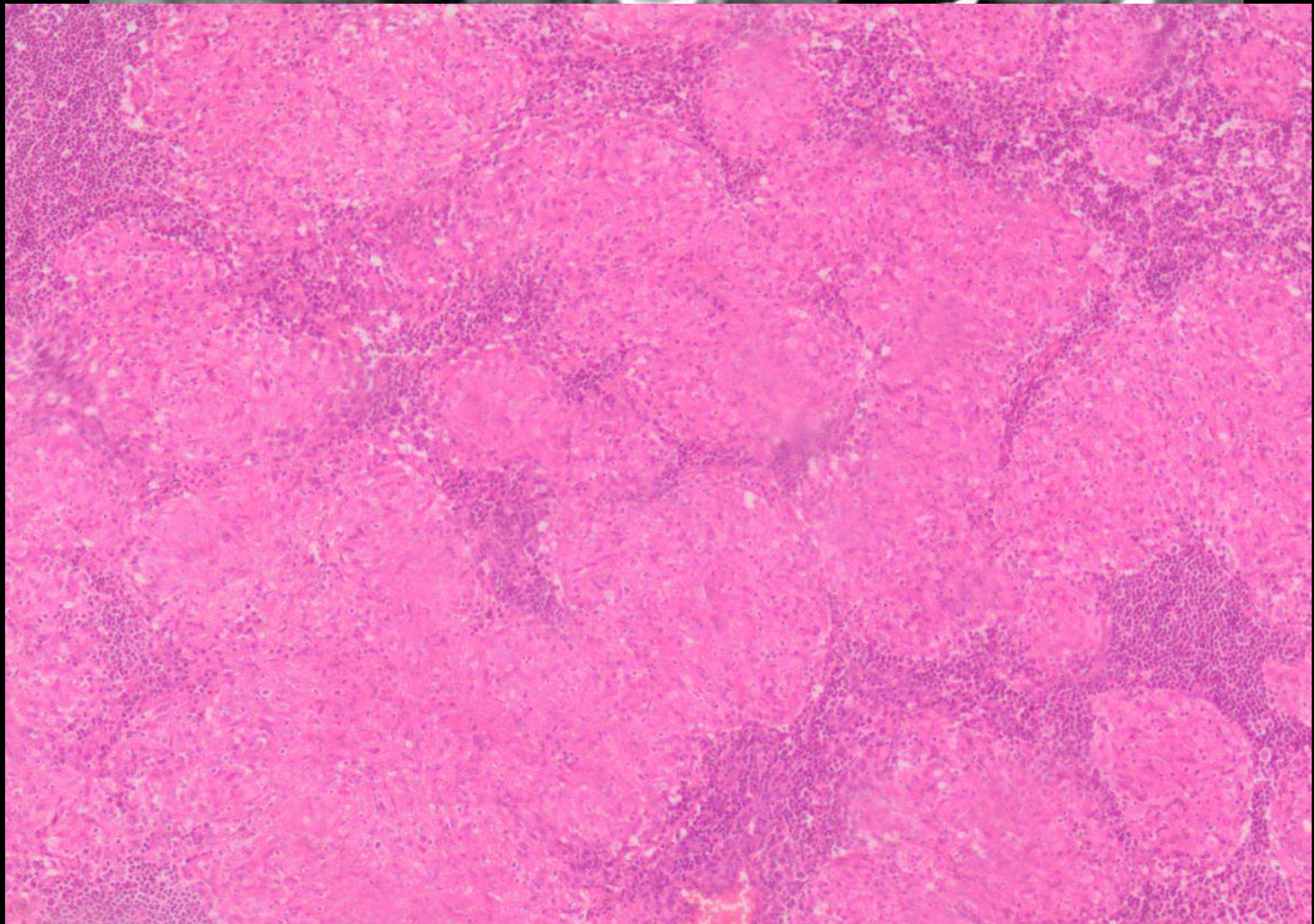
DIAGNÓSTICO

- La presentación clínica puede ser aguda o gradual aunque en ocasiones el diagnóstico se hace sin la presencia de síntomas.
- La historia natural puede ser autolimitada, crónica pero estable y crónica y progresiva.
- En el 50% de los pacientes la enfermedad puede remitir de forma espontánea a los dos años de seguimiento.
- La remisión es mucho menos probable si la enfermedad está activa por más de cinco años.



Table 1 *Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis and appropriate investigations*

Organ system	Prevalence	Manifestations	Investigations
Systemic		Fatigue, malaise, weight loss, fever	Serum inflammatory markers, serum ACE
Ocular	20–50%	Uveitis, conjunctivitis, nodules, optic neuritis	Ophthalmological assessment, Gallium scan (rare)
Cardiac	5–25%	Heart block, dysrhythmias, heart failure, valvular dysfunction, pericardial disease, sudden death	Electrocardiography, echocardiography, Holter monitoring, cardiac MRI
Renal and endocrine	2–10%	Hypercalcaemia and hypercalciuria, interstitial nephritis, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, hormonal dysfunction	Renal function testing (serum electrolytes, urea, creatinine), serum calcium, serum vitamin D, ultrasonography, hormone studies
Cutaneous/lymphoid	25%	Erythema nodosum, lupus pernio, nonspecific patterns (<i>e.g.</i> papular, nodular, plaque-like), palpable lymphadenopathy	Biopsy as needed, skin lesions can often be clinically diagnosed
Musculoskeletal	25–39%	Arthropathy, myopathy, bony lesions	Serum creatinine kinase, radiographs, CT, MRI, PET, muscle biopsy
Nervous system	10%	Headaches, cranial nerve palsies, cognitive and psychiatric dysfunction, small fibre neuropathy, seizures, spinal neuropathy	Brain and spine MRI, CSF analysis, electromyography, nerve conduction studies
Liver and spleen	30–80%	Hepatomegaly, splenomegaly, nonspecific liver function and enzyme derangement	Liver function testing, abdominal ultrasound and CT, liver biopsy if significant laboratory derangement
Haematological	4–40%	Anaemia, leukopenia	Full blood count with differential, bone marrow biopsy (rare)

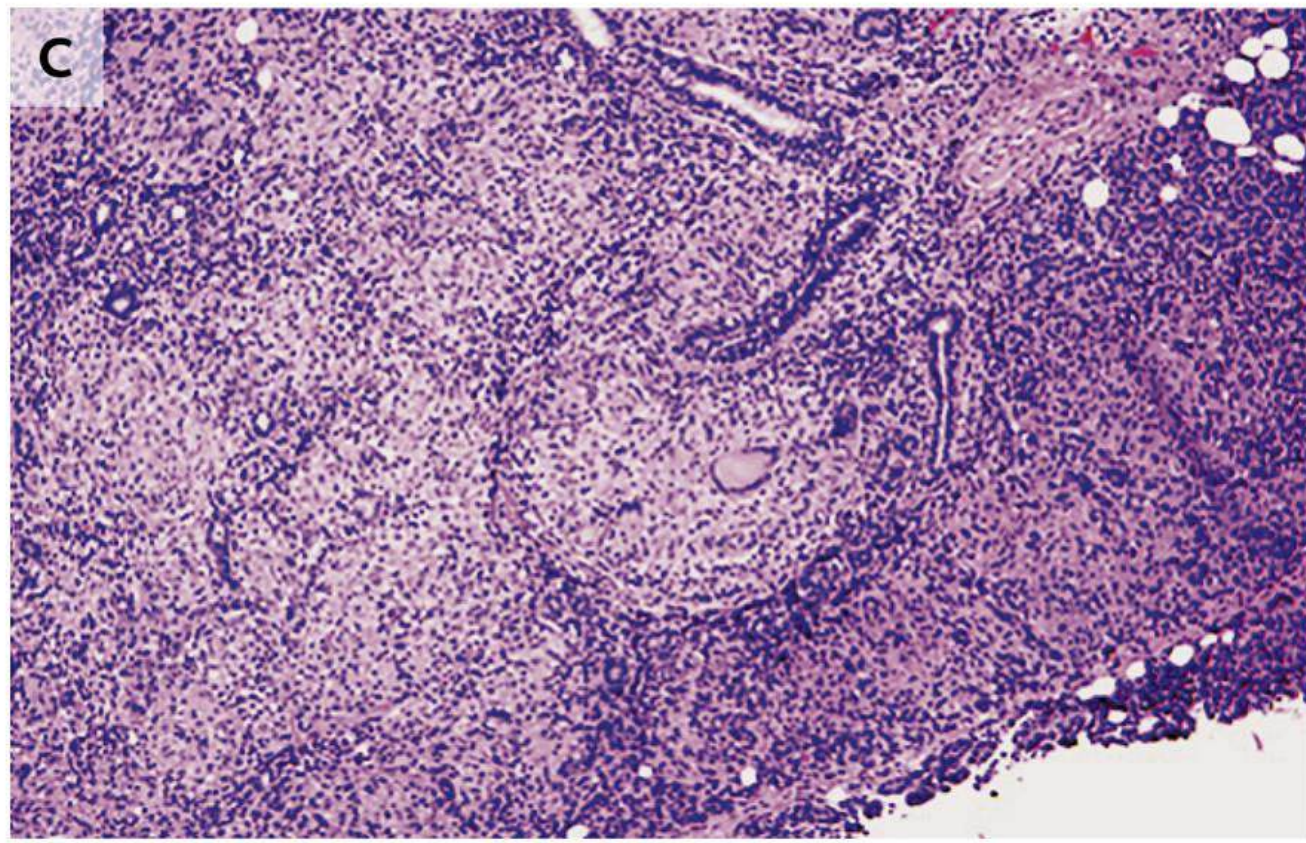
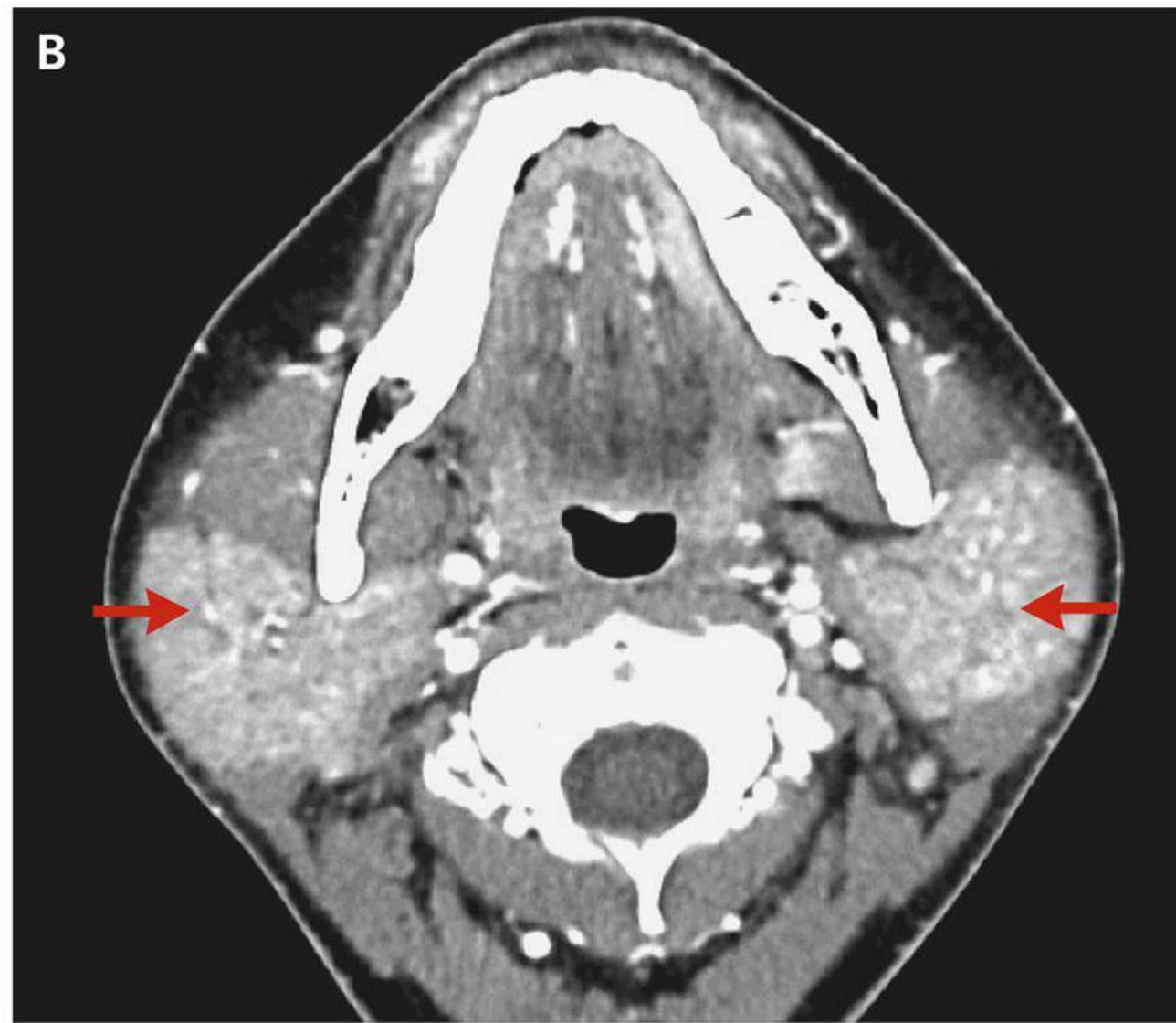
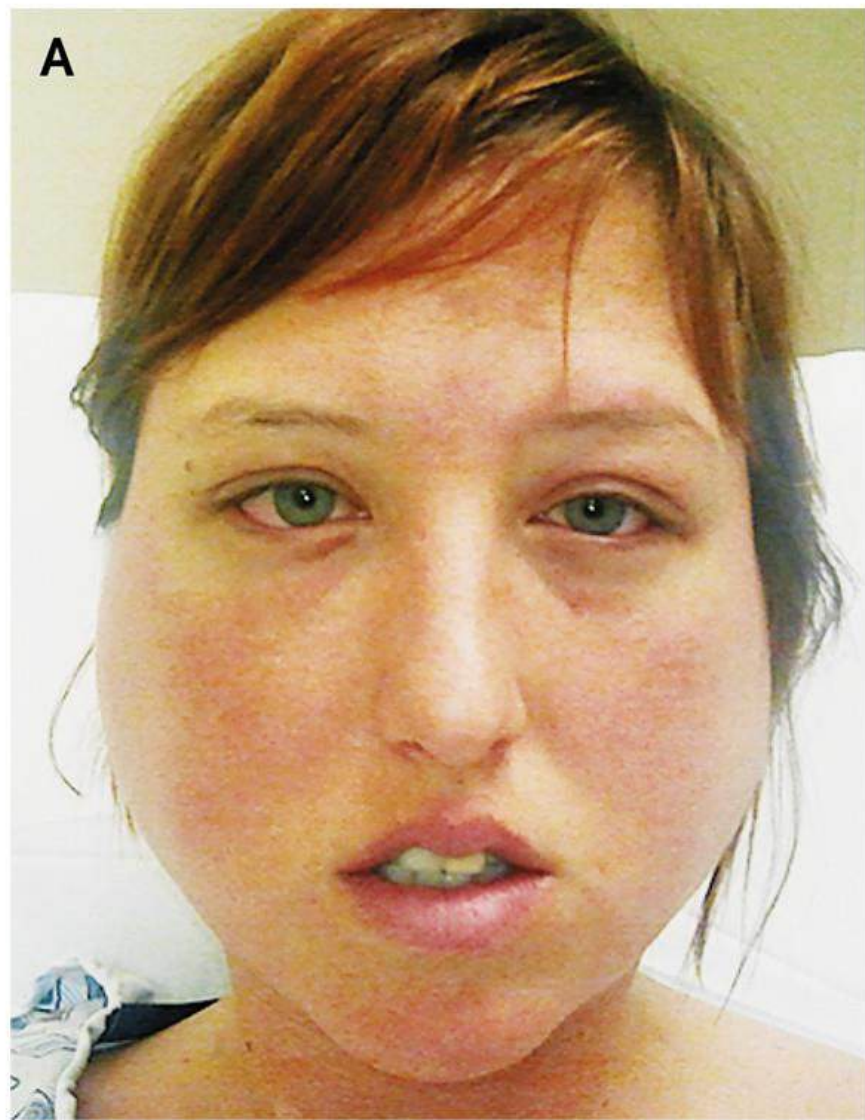


PREGUNTA 3.

¿Cuál de estas características no hace parte de las clásicamente descritas en el síndrome de Heerfordt?

- a. Adenopatías parahiliares **X**
- b. Parálisis facial
- c. Inflamación de las glándulas parótidas y submandibulares
- d. Uveítis





AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Diagnosis and Detection of Sarcoidosis

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Elliott D. Crouser*, Lisa A. Maier*, Kevin C. Wilson*, Catherine A. Bonham, Adam S. Morgenthau, Karen C. Patterson, Eric Abston, Richard C. Bernstein, Ron Blankstein, Edward S. Chen, Daniel A. Culver, Wonder Drake, Marjolein Drent, Alicia K. Gerke, Michael Ghobrial, Praveen Govender, Nabeel Hamzeh, W. Ennis James, Marc A. Judson, Liz Kellermeyer, Shandra Knight, Laura L. Koth, Venerino Poletti, Subha V. Raman, Melissa H. Tukey, Gloria E. Westney, and Robert P. Baughman; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Clinical Problems



Table 1. Clinical Features Supportive of a Diagnosis of Sarcoidosis

	Highly Probable	Probable
History	Löfgren's syndrome*	Seventh cranial nerve paralysis Treatment-responsive renal failure Treatment-responsive CM or AVNB Spontaneous/inducible VT with no risk factors
Physical	Lupus pernio Uveitis Optic neuritis Erythema nodosum	Maculopapular, erythematous, or violaceous skin lesions Subcutaneous nodules Scleritis Retinitis Lacrimal gland swelling Granulomatous lesions on direct laryngoscopy Symmetrical parotid enlargement Hepato-/splenomegaly
Imaging	Bilateral hilar adenopathy (CXR, CT, and PET) Perilymphatic nodules (chest CT) Gadolinium enhancement on MRI (CNS) Osteolysis, cysts/punched-out lesion, trabecular pattern bone (X-ray, CT, and MRI) Parotid uptake (gallium and PET)	Upper lobe or diffuse infiltrates (CXR, CT, and PET) Peribronchial thickening (CT) Two or more enlarged extra thoracic nodes (CT, MRI, and PET) Increased inflammatory activity in heart (MRI, PET, and gallium) Imaging showing enlargement or nodules in liver or spleen (CT, PET, and MRI) Inflammatory lesions in bone (gallium, PET, and MRI)
Other testing	Hypercalcemia or hypercalciuria with abnormal vitamin D metabolism [†]	Reduced LVEF with no risk factors (echo and MRI) Elevated ACE level test [‡] Nephrolithiasis with calcium stone, no vitamin D testing BAL lymphocytosis or elevated CD4:CD8 ratio Alkaline phosphatase greater than three times the upper limit of normal New-onset, third-degree AV block in young or middle-aged adults





≠



Diagnosis and Detection of Sarcoidosis

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

MUESTREO DE GANGLIOS LINFÁTICOS

1. No se recomienda la toma de biopsia de ganglios linfáticos cuando hay una alta sospecha clínica de sarcoidosis (Löfgren, Heerfordt y lupus pernio).
2. En pacientes asintomáticos con linfadenopatía hilar bilateral no hay recomendación sobre tomar o no biopsia.
3. En quienes es necesario la toma de biopsia de ganglios mediastinales o hiliares se recomienda EBUS sobre mediastinoscopia.



PREGUNTA 4.

¿Por qué se produce la hipercalcemia e hipercalciuria en la sarcoidosis?

- a. Presencia de tubulopatía renal
- b. Producción de PTH extraglandular en los granulomas
- c. Producción de enzima convertidora de angiotensina en macrófagos
- d. Producción de 1 alfa hidroxilasa en macrófagos de los granulomas **X**



Diagnosis and Detection of Sarcoidosis

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

TAMIZACIÓN DE ENFERMEDAD EXTRAPULMONAR

1. Se recomienda tamización por oftalmología de base a pacientes asintomáticos.
2. Se recomienda tamización con creatinina a pacientes sin síntomas renales.
3. Se recomienda tamización con fosfatasa alcalina a pacientes sin síntomas hepáticos.
4. No se da una recomendación sobre la tamización con transaminasas.
5. Se recomienda la toma de calcio en sujetos sin síntomas o signos de hipercalcemia.
6. Si se requiere evaluar terapia de reemplazo con vitamina D se recomienda toma de niveles de 25 y 1-25 OH vitamina D.
7. Se recomienda tamización de compromiso hematológico con hemograma.
8. Se recomienda tamización con ECG pacientes sin síntomas cardiovasculares.
9. No se recomienda tamizar con ecocardiograma o Holter.



Diagnosis and Detection of Sarcoidosis

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE ENFERMEDAD EXTRAPULMONAR

1. En caso de sospecha de compromiso cardíaco se recomienda RMN en lugar de PET-CT o ecocardiograma.
2. Si no hay opción de RMN se recomienda PET-CT en lugar de ecocardiograma.
3. En caso de sospecha de hipertensión pulmonar se recomienda ecocardiograma.
4. Si el ecocardiograma sugiere hipertensión pulmonar se recomienda cateterismo cardíaco derecho.
5. En caso de sospecha de hipertensión pulmonar con ecocardiograma no sugestivo se debe individualizar la realización de cateterismo derecho.



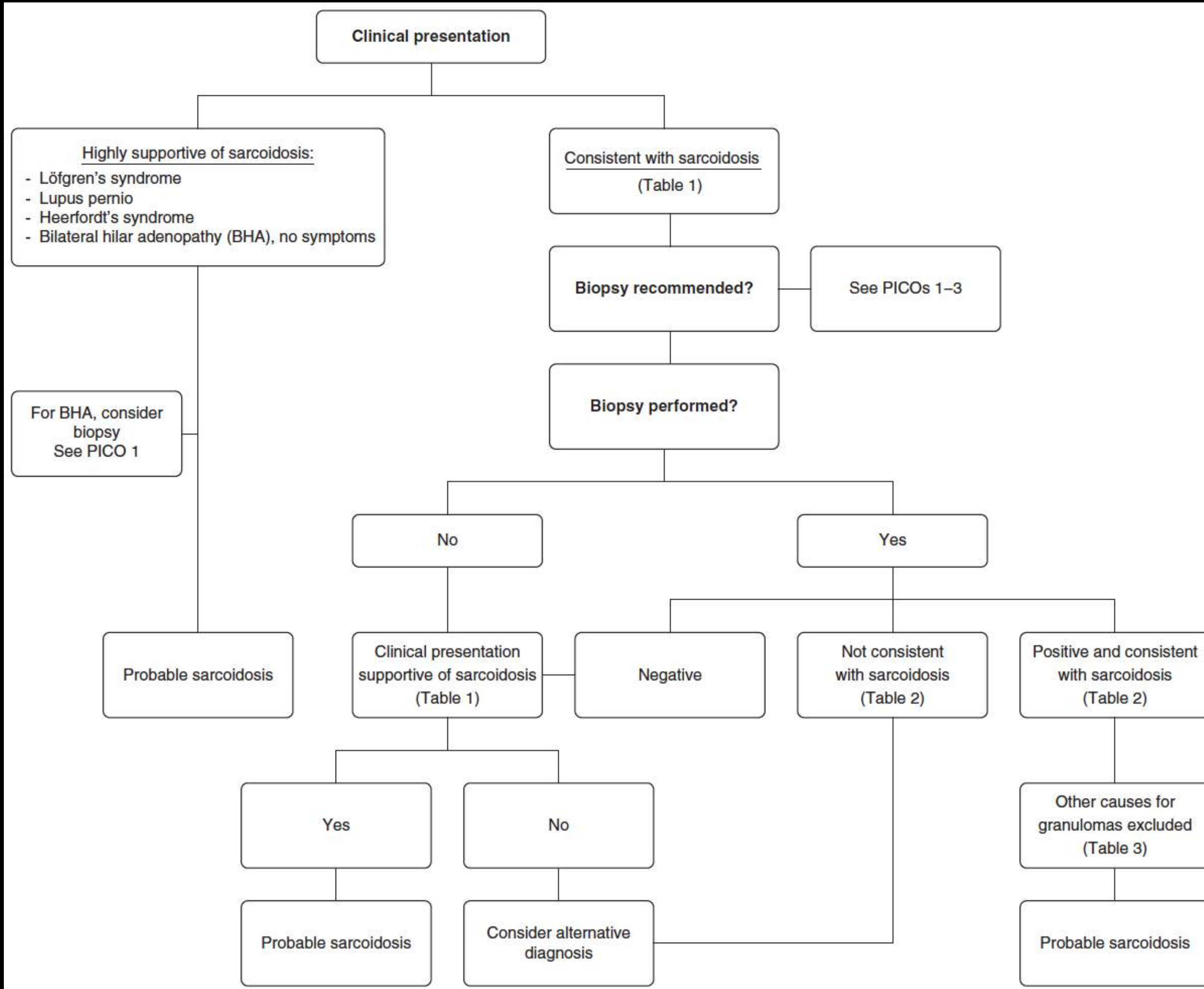


Table 3. Key Infectious and Noninfectious Differential Diagnoses for Granulomatous Lesions

Infectious etiologies

Bacteria

Tuberculosis*

Nontuberculous mycobacteria

(MAC and *M. kansasii*)*

Aspiration pneumonia*

Brucella

Tropheryma whippelii

Mycobacterium leprae

Francisella tularensis

Bartonella henselae

Coxiella burnetii

Fungi

*Aspergillus**

*Histoplasma**

*Blastomyces**

*Coccidioides**

Cryptococcus

Pneumocystis

Viruses

Herpes zoster

Parasitic

Toxoplasma gondii

Schistosomiasis

Leishmaniasis

Echinococcosis

Enterobius

Dirofilaria

Noninfectious etiologies

Malignancy

Lymphoma*

Sarcoid-like reaction to tumor*

Lymphomatoid granulomatosis

Germ cell tumor

Autoimmune or immune dysfunction

ANCA-associated vasculitides (GPA, MPA, and EGPA)

GLILD associated with CVID

Rheumatoid nodules

Langerhans cell histiocytosis

IgG4-related disease

Inflammatory bowel disease

Primary biliary cholangitis

Primary sclerosing cholangitis

Autoimmune hepatitis

Exposures

Hypersensitivity pneumonitis*

Hot tub lung syndrome (MAC exposure with hypersensitivity features)

Pneumoconiosis (such as beryllium, titanium, aluminum, zirconium, cobalt, and others)

Drug-induced granulomatous disease (including but not limited to IFN, checkpoint inhibitor, anti-TNF, and/or biologic therapies)*

Foreign body granulomatosis (such as talc aspirated or injected, tattoo ink)*

Steatosis (lipogranulomas)

Idiopathic

Sarcoidosis

Necrotizing sarcoid granulomatosis

Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease)

GLUS






Bronchocentric granulomatosis

Table 5. Best Practice Recommendations for Detection of Delayed Onset of Extrapulmonary Sarcoidosis Manifestations after Negative Baseline Screening

Test Parameter	Routine Testing for New Sarcoidosis Involvement	New Conditions Triggering a Specific Testing for Extrapulmonary Sarcoidosis Involvement
Calcium	Annually	Kidney stones Acute or acute on chronic renal failure
Creatinine	Annually	—
Alkaline phosphatase	Annually	—
Eye exam	None	Change in vision <ul style="list-style-type: none"> • Floaters • Blurry • Visual field loss Eye pain, photophobia, or redness (sustained)
Cardiac testing (see Questions 9)	None	Chest pains Palpitations Near syncope/syncope Sustained bradycardia or tachycardia Dyspnea out of proportion to lung disease New ECG findings
Pulmonary hypertension testing (see Question 10)	None	Clinical signs of pulmonary hypertension (see main text)

Approximately 23% of patients with sarcoidosis will develop a new disease manifestation within 3 years of baseline evaluation. Annual testing is recommended for calcium, creatinine, and alkaline phosphatase, because these manifestations are often asymptomatic. In contrast, routine testing is not recommended for ocular or heart sarcoidosis, unless the patient presents with related symptoms, as above.

Tabla 2. Clasificación de Scadding

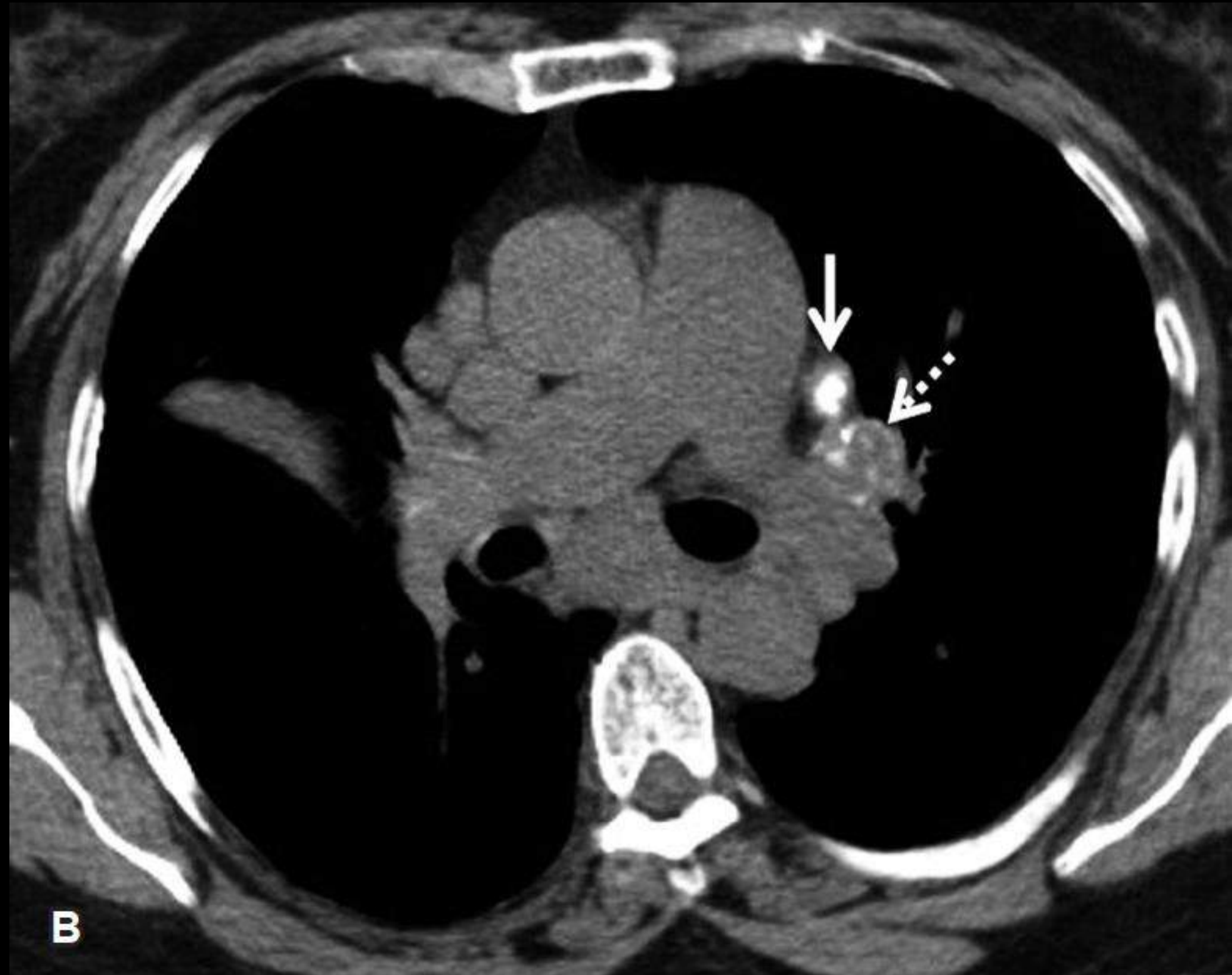
Estadio	Hallazgos	Porcentaje en el momento del diagnóstico	Remisión espontánea	Esquema
0	Sin alteraciones	5%-10%	90%-100%	
1	Linfadenopatía	50%	60%-90%	
2	Linfadenopatía e infiltrados pulmonares	25%-30%	40%-70%	
3	Infiltrados pulmonares	10%-12%	10%-20%	
4	Fibrosis pulmonar	5%	0%	

DIAGNÓSTICO

Tabla 1. Hallazgos típicos y atípicos en la tomografía de tórax del compromiso pulmonar por sarcoidosis

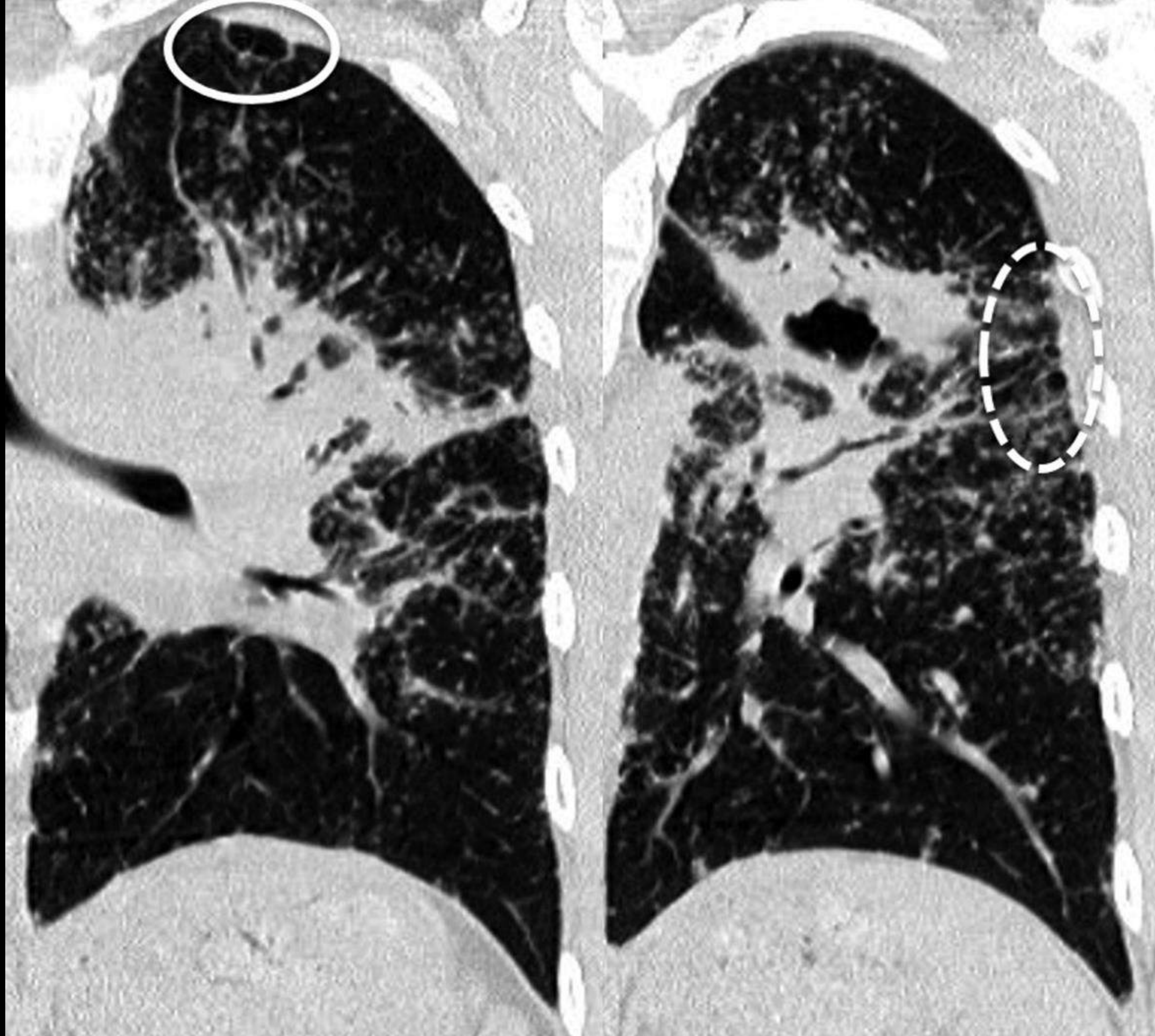
Enfermedad pulmonar	Hallazgos típicos	Hallazgos atípicos
Ganglionar	Adenomegalias hiliares bilaterales simétricas y paratraqueales derechas	Adenomegalias unilaterales, asimétricas
Parénquima	Nódulos perilinfáticos. Opacidades parahiliares bilaterales <i>Cambios por fibrosis:</i> opacidades reticulares, distorsión de la arquitectura pulmonar, bronquiectasias de tracción, pérdida de volumen de los lóbulos superiores, panal de abejas, quistes, enfisema paracicatrízal	<i>Sarcoidosis alveolar:</i> áreas de consolidación y/o vidrio esmerilado Nódulos pulmonares y masas
Vía aérea	(-)	<i>Enfermedad de la vía aérea pequeña:</i> mosaico de atenuación por atrapamiento aéreo <i>Enfermedad de la vía aérea central:</i> engrosamiento liso o irregular de la pared de la tráquea y/o bronquios, estenosis por compresión extrínseca y atelectasias secundarias
Pleura	(-)	Derrame pleural Neumotórax Quilotórax Engrosamiento pleural
Otras		Micetoma

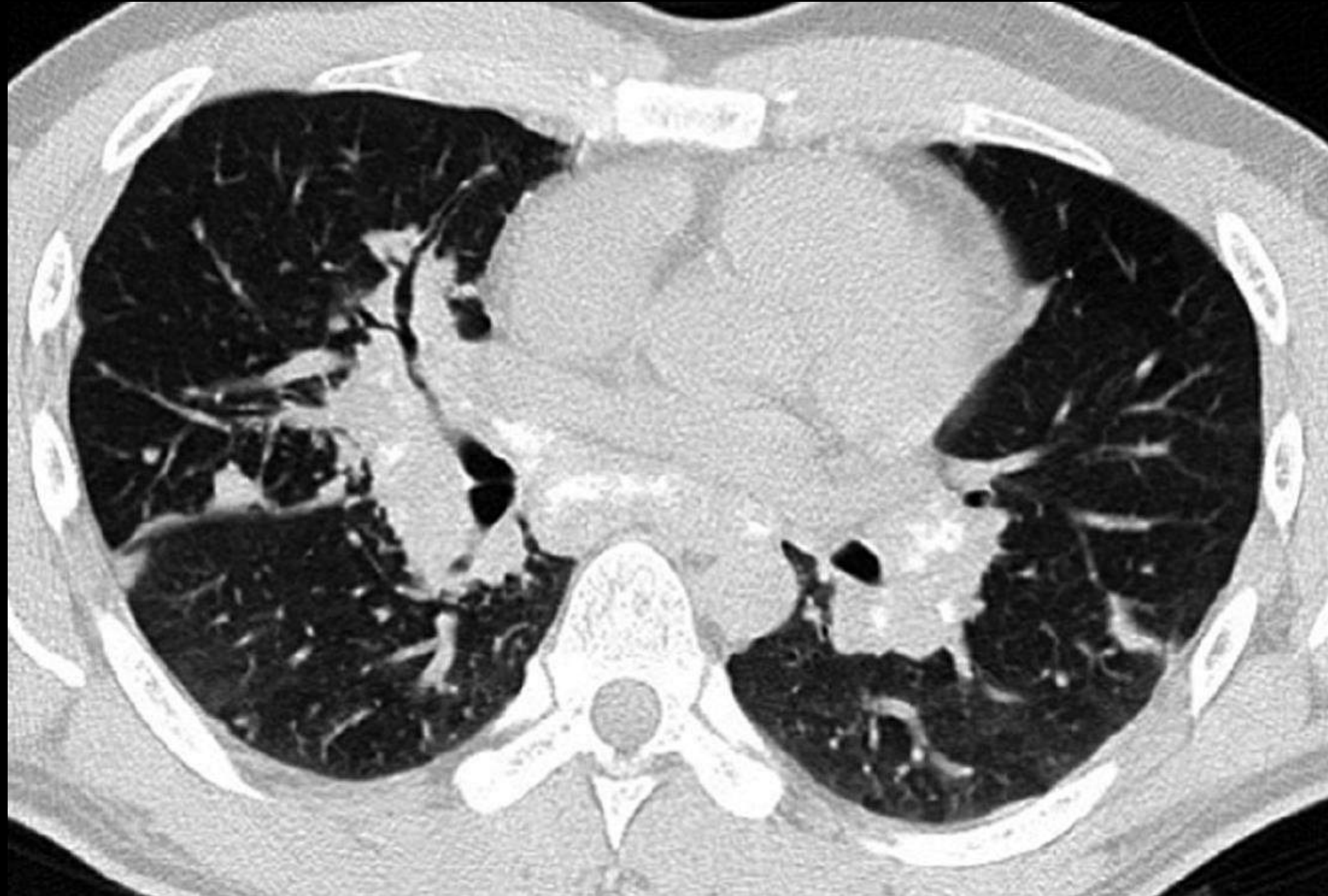










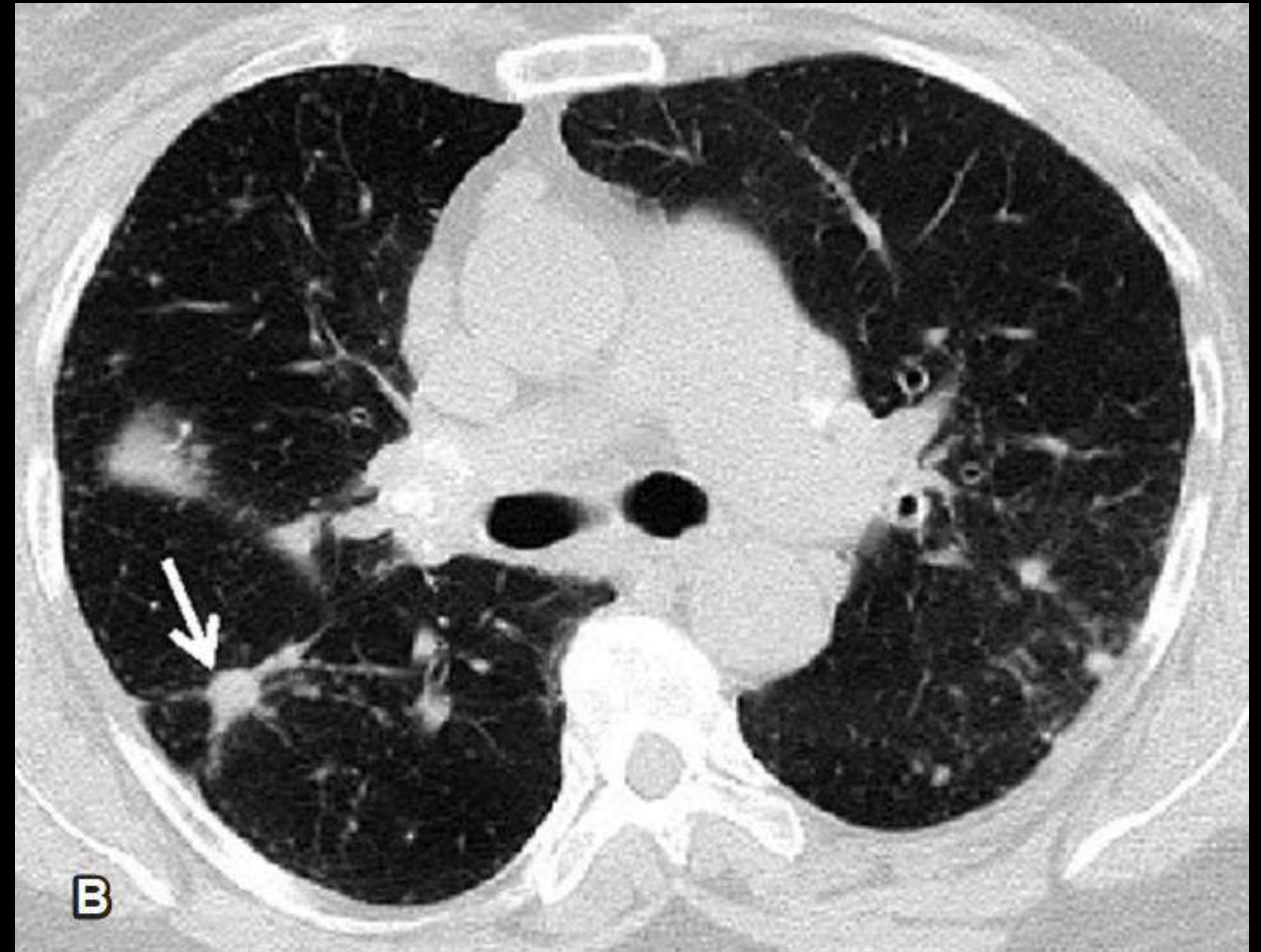
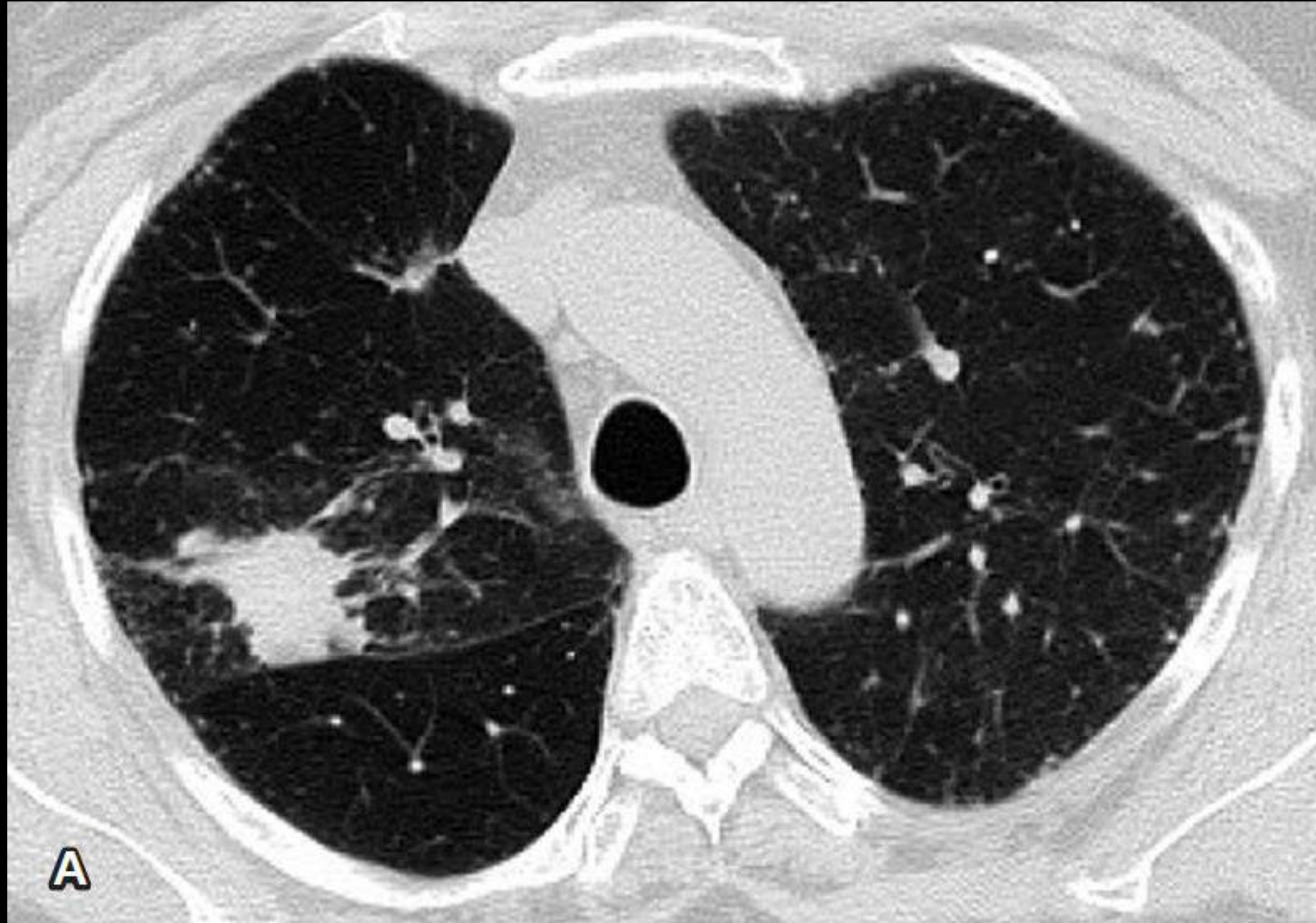


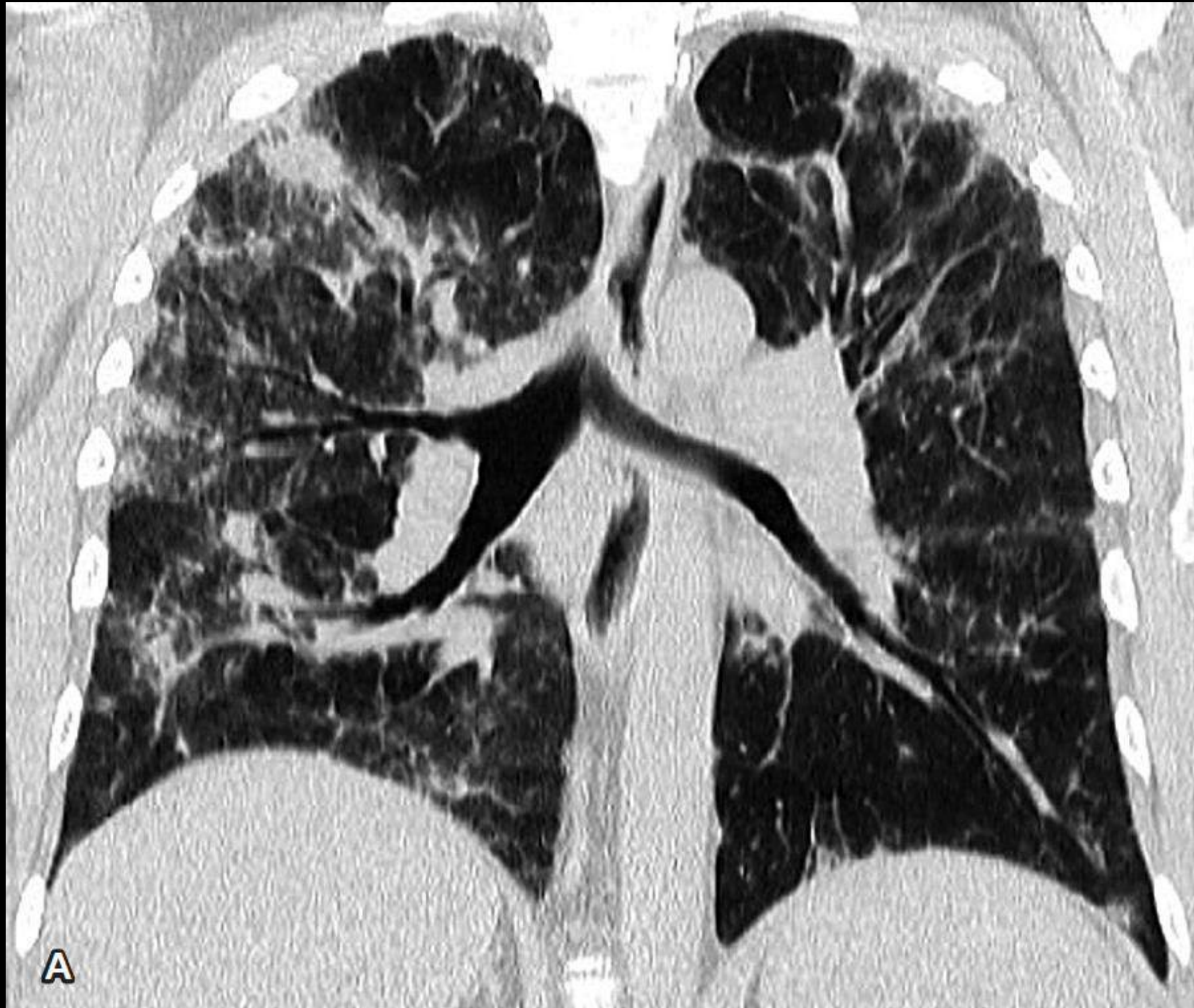
PREGUNTA 5.

¿En qué consiste el signo de la galaxia en sarcoidosis?

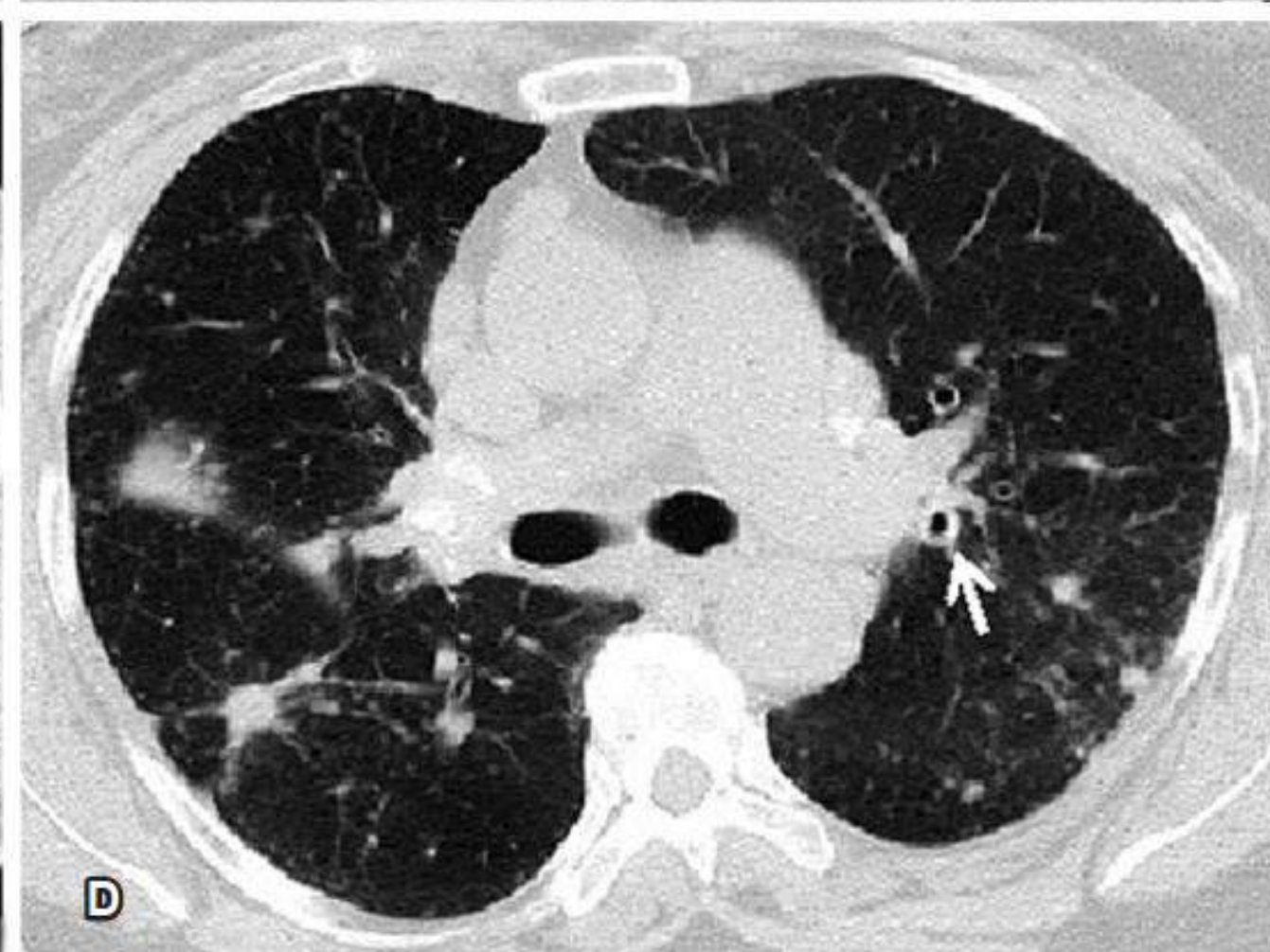
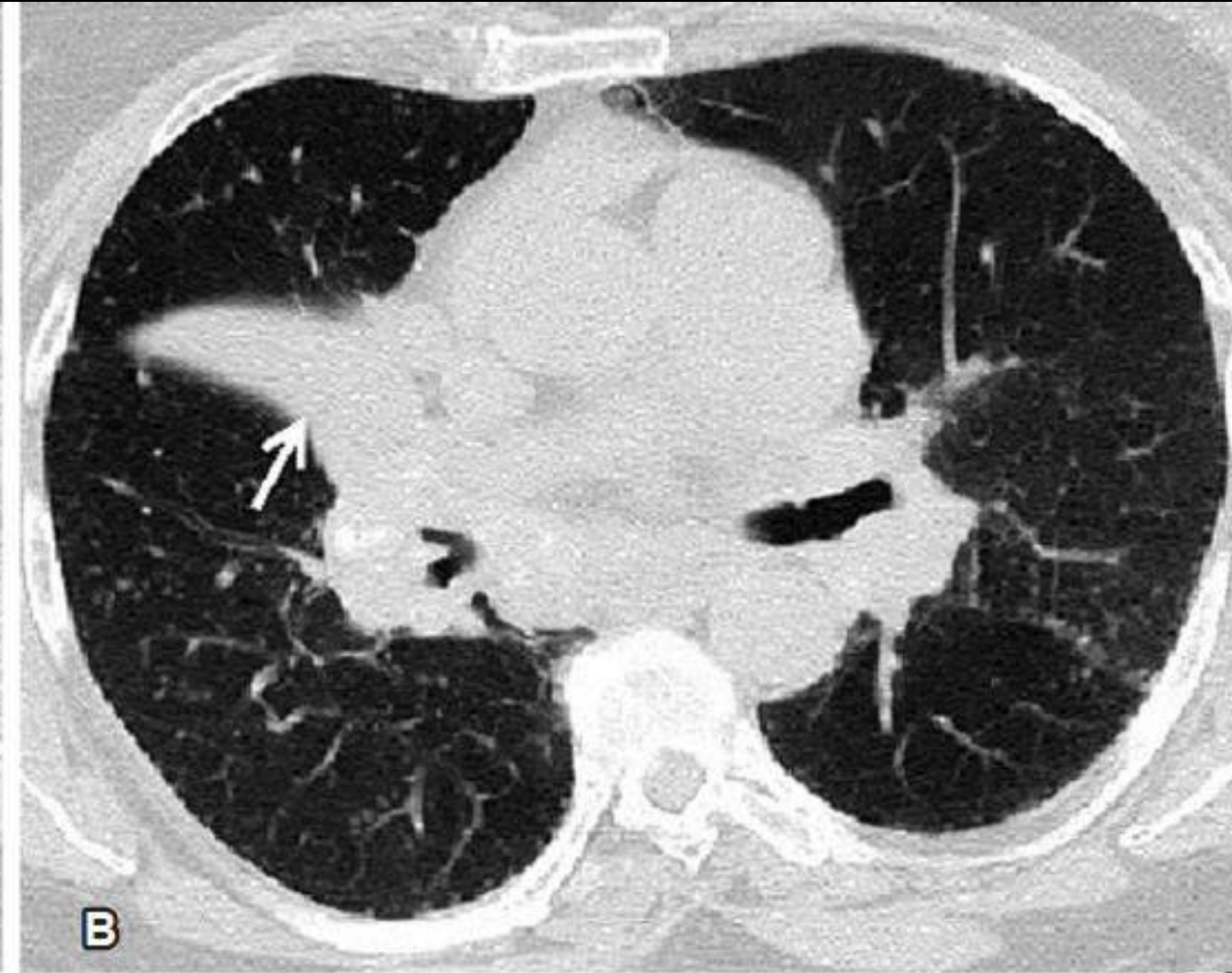
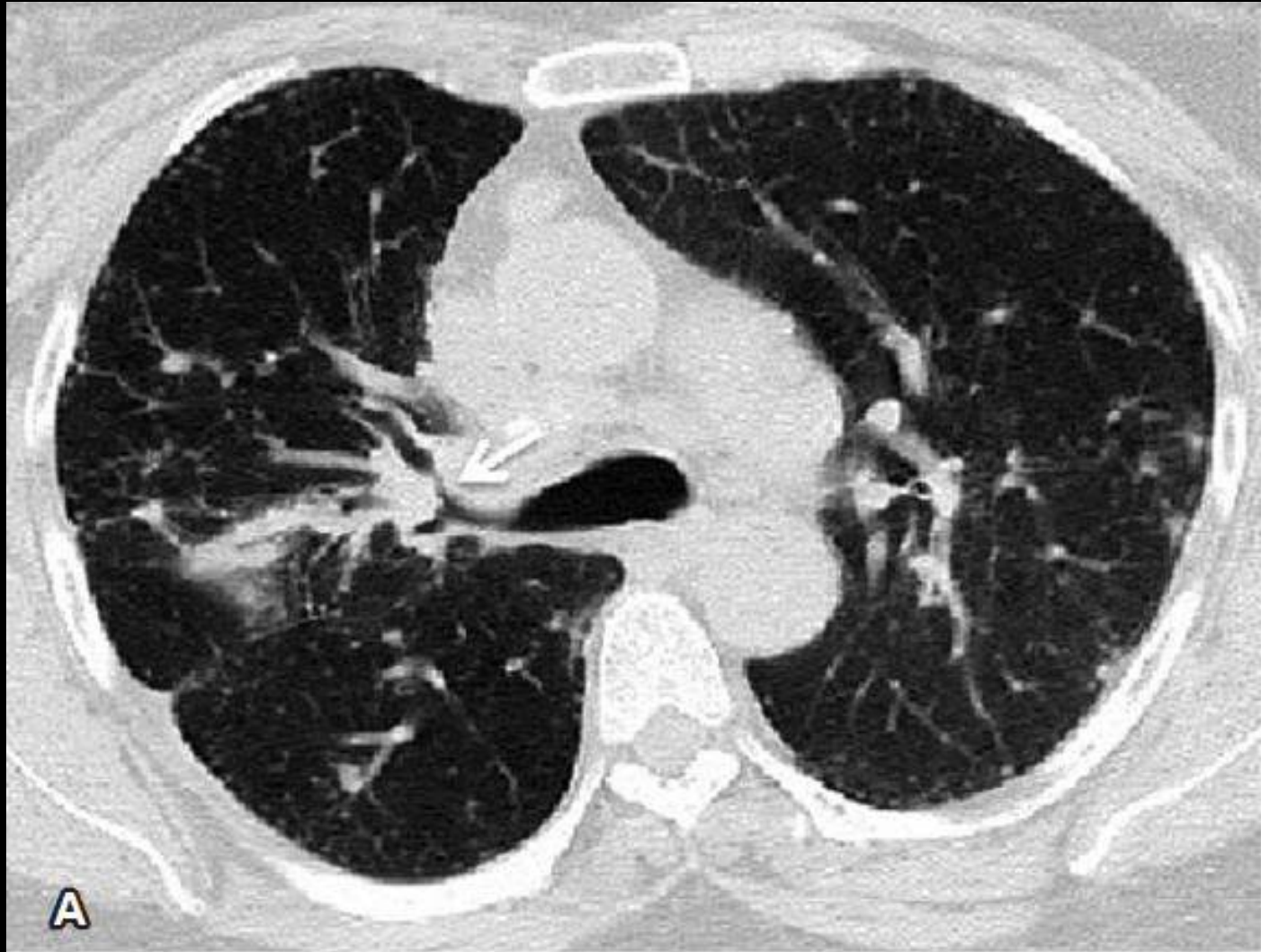
- a. Conglomerado de granulomas en el intersticio pulmonar que se hacen inseparables y que están menos concentrados en la periferia **X**
- b. Nódulos centrilobulillares de tamaño pequeño, próximos pero no confluentes, formando un grupo o acúmulo en el pulmón periférico
- c. Nódulos perilinfáticos que se disponen en círculo
- d. Ninguno de los anteriores

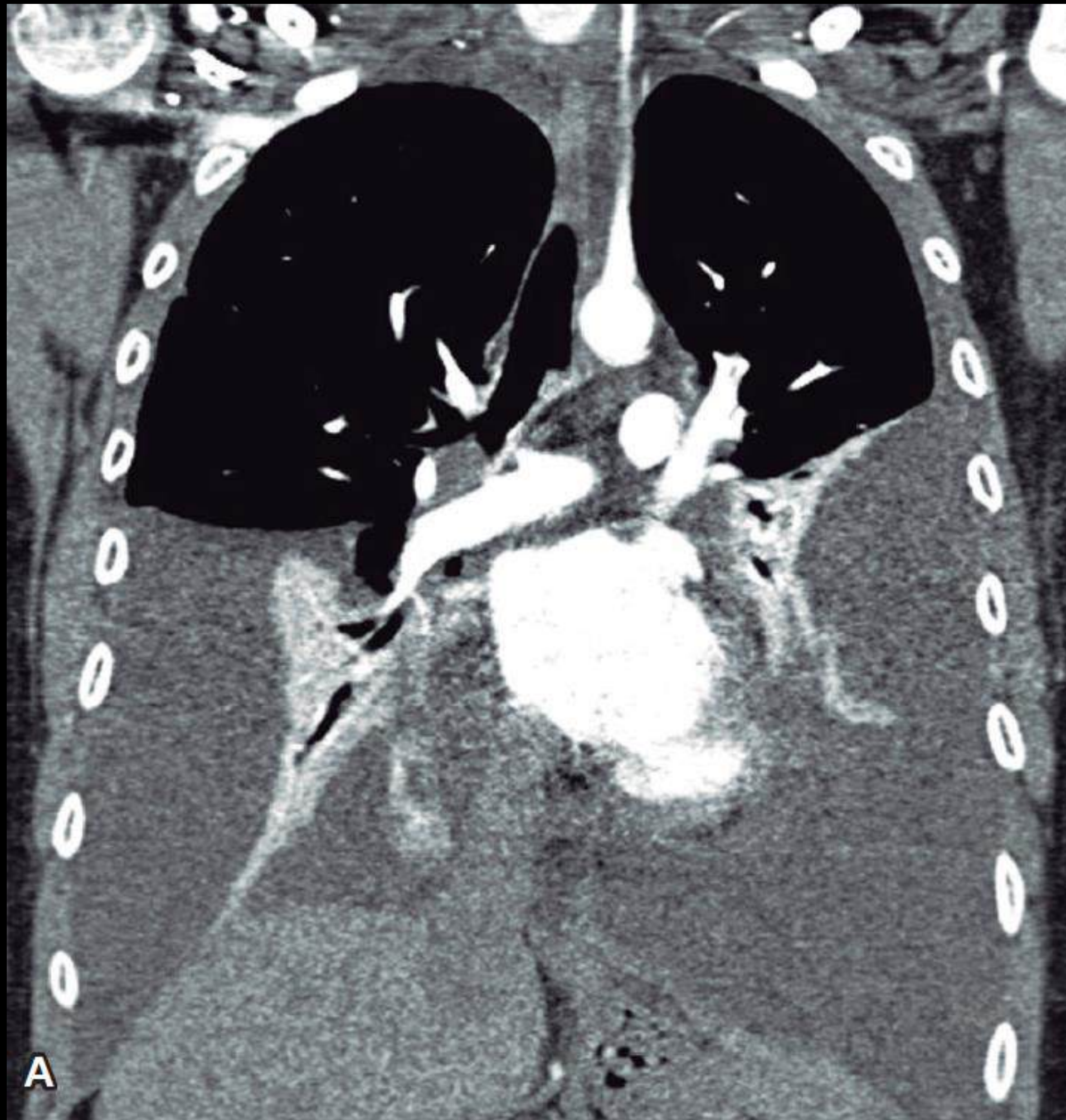












DIAGNÓSTICO

Tabla 3. Reversibilidad de acuerdo con los hallazgos en TCAR

Cambios reversibles	Cambios irreversibles
Nódulos centrilobulillares	Panal de abejas
Consolidación	Quistes
Vidrio esmerilado	Bulas y enfisema paracicatrizal
Engrosamiento de septos interlobulillares	Bronquiectasias de tracción
	Pérdida de volumen de los lóbulos superiores

High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study

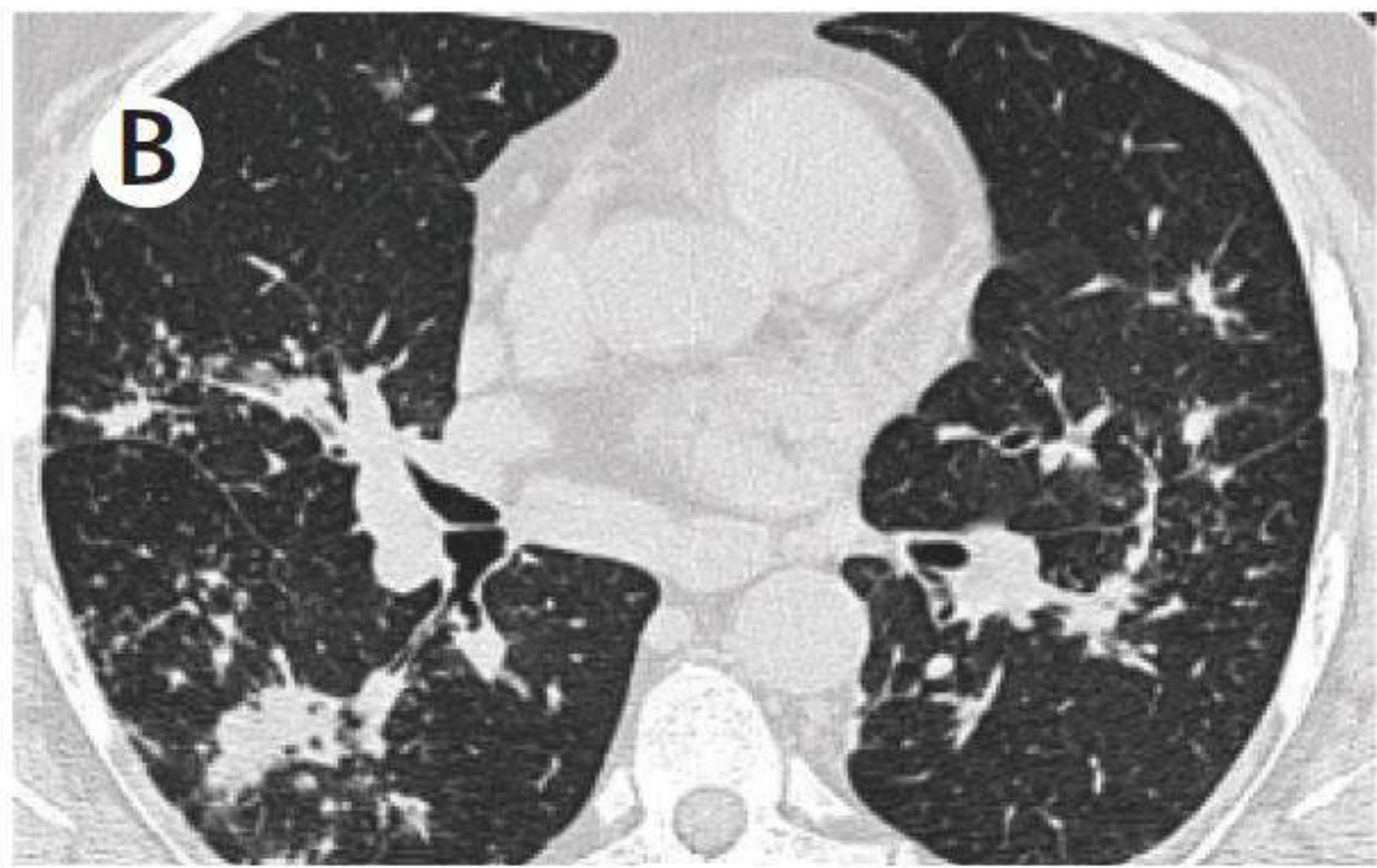
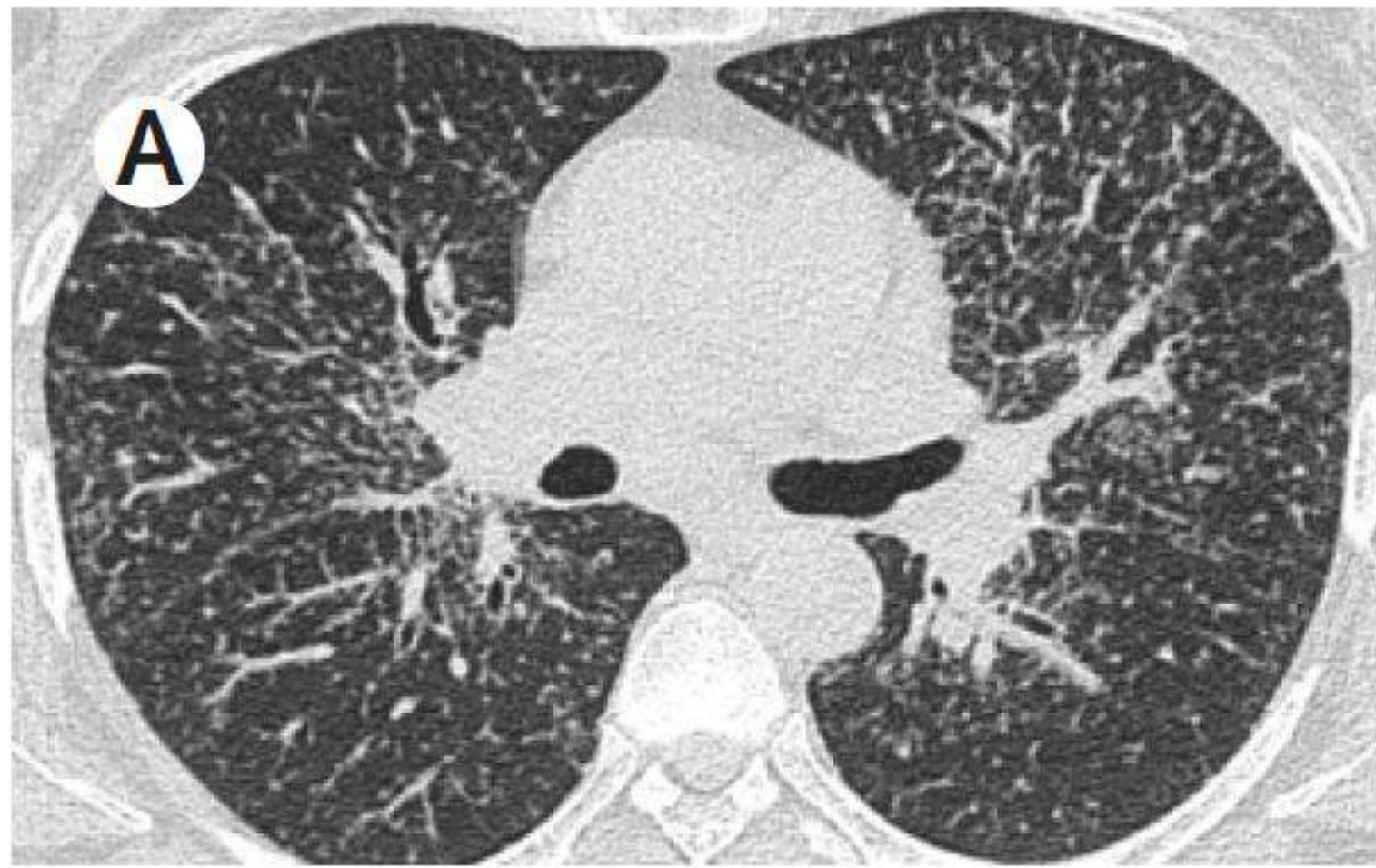
Sujal R Desai, Nishanth Sivarasan, Kerri A Johannson, Peter M George, Daniel A Culver, Anand Devaraj, David A Lynch, David Milne, Elisabetta Renzoni, Hilario Nunes, Nicola Sverzellati, Paolo Spagnolo, Robert P Baughman, Ruchi Yadav, Sara Piciucchi, Simon L F Walsh, Vasileios Kouranos, Athol U Wells, and the Sarcoid Delphi Group*

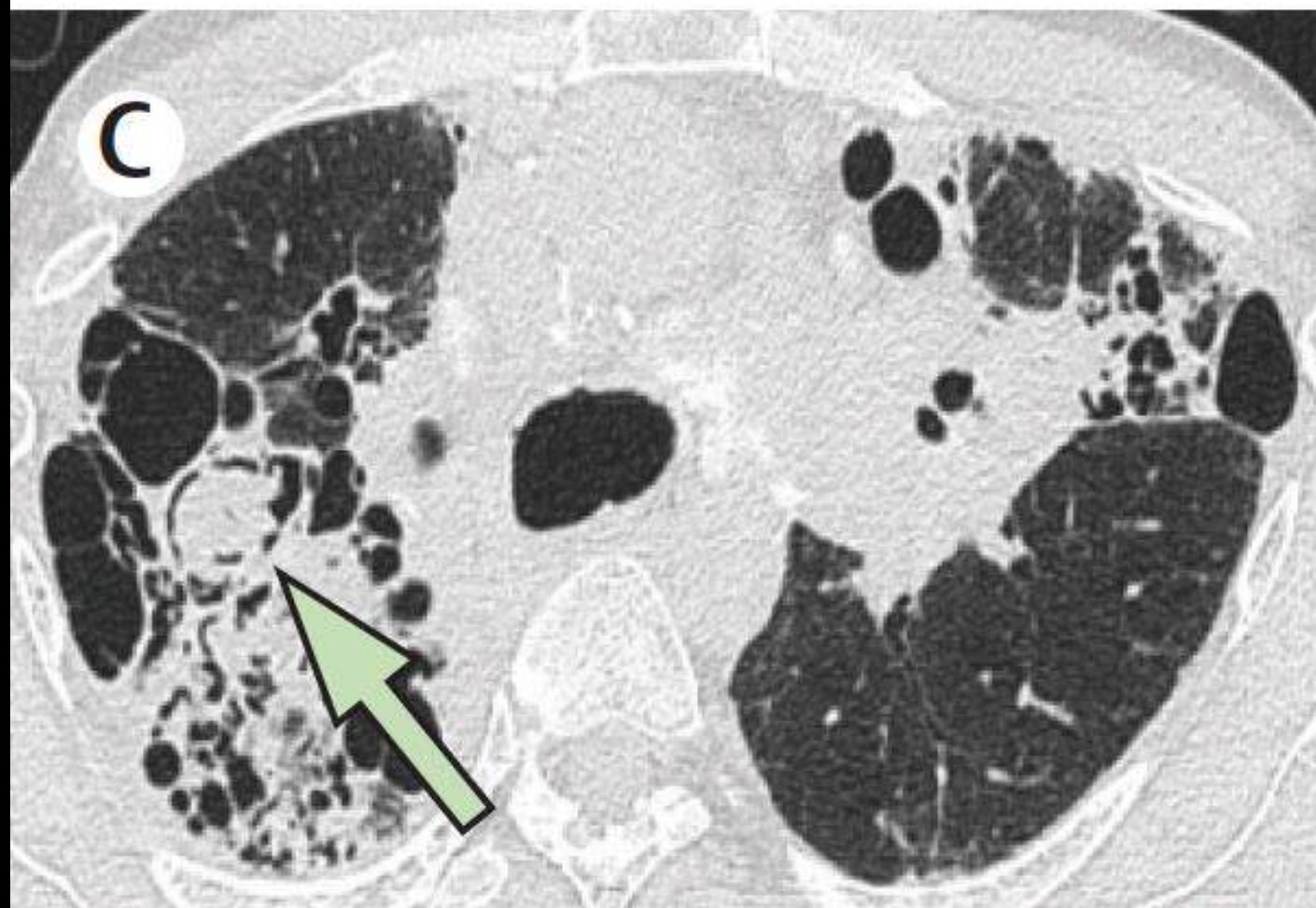
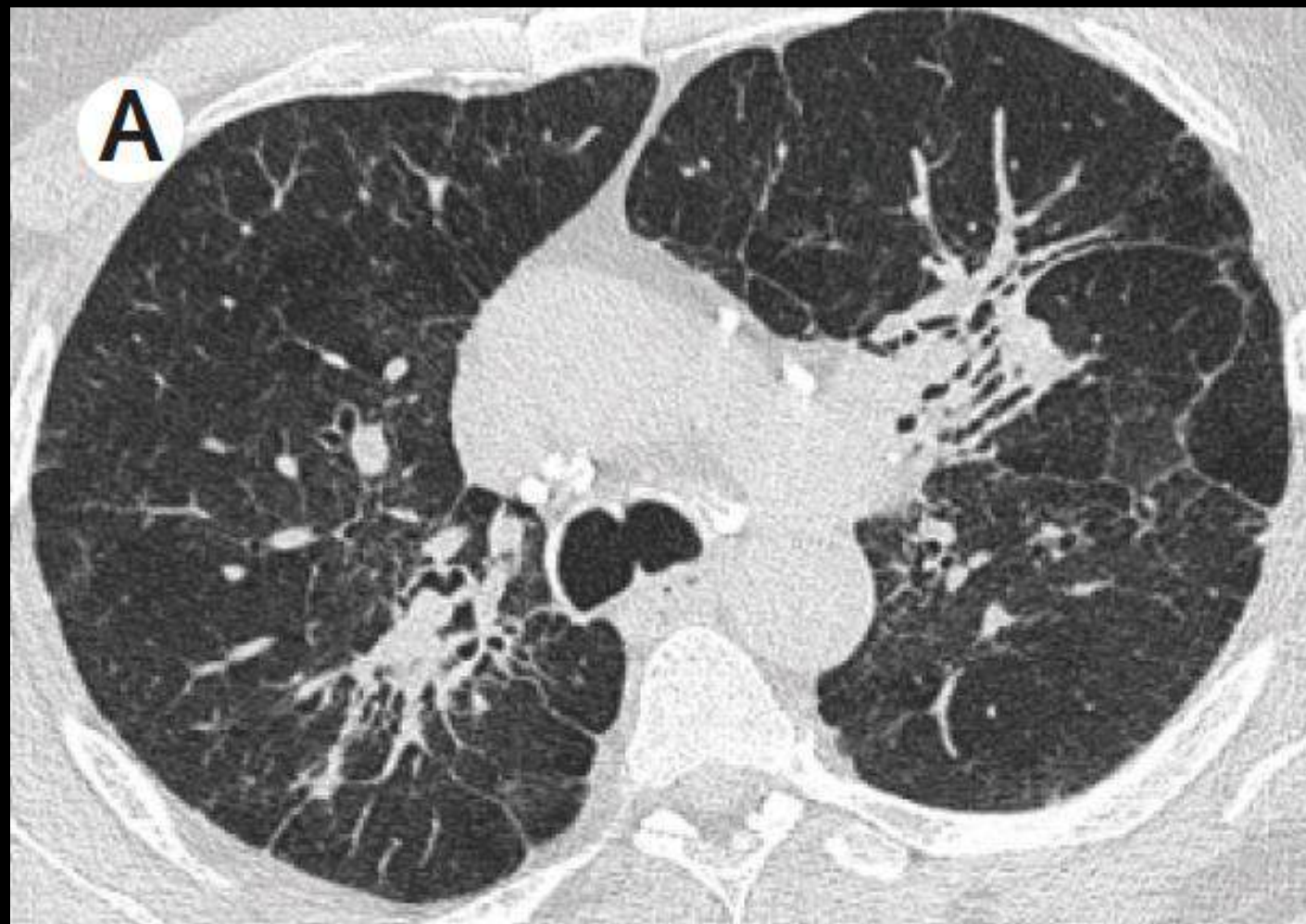
	Consensus agreement
Non-fibrotic subtypes	
Multiple peri-bronchovascular, peri-fissural, or subpleural micronodules (figure 3A)*	97%
Multiple larger peri-bronchovascular nodules (figure 3B)*	78%
Scattered larger nodules (figure 3C)†	73%
Consolidation as the predominant or sole abnormality (figure 3D)†	92%
Likely to be fibrotic subtypes	
Bronchocentric reticulation with or without dense parenchymal opacification, without cavitation (figure 4A, 4B)*	81%
Bronchocentric reticulation and dense parenchymal opacification, with cavitation (figure 4C)*	78%
Large bronchocentric masses (ie, PMF lookalike; figure 4D)*	79%

The seven principal phenotypes are broadly broken down into non-fibrotic and likely to be fibrotic subtypes. PMF=progressive massive fibrosis. *Delphi statements that reached the consensus agreement threshold in round 1. †Delphi statements that reached the consensus agreement threshold in round 2, after clarifications or feedback.

Table 2: High-resolution CT phenotypes that reached consensus agreement during the Delphi process







High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study

*Sujal R Desai, Nishanth Sivarasan, Kerri A Johannson, Peter M George, Daniel A Culver, Anand Devaraj, David A Lynch, David Milne, Elisabetta Renzoni, Hilario Nunes, Nicola Sverzellati, Paolo Spagnolo, Robert P Baughman, Ruchi Yadav, Sara Piciocchi, Simon L F Walsh, Vasileios Kouranos, Athol U Wells, and the Sarcoid Delphi Group**

Panel: Proposed avenues for future research in pulmonary sarcoidosis

Considerations for studies in the formulation of a CT classification

- Observer variability in phenotype designation
- Prevalence of individual phenotypes (to include geographical variation)
- Further evaluation of patients not satisfying phenotypic criteria
- Possible evolution of phenotypes

Exploration of CT phenotypes in the context of the following areas of investigation

- Robust diagnostic criteria
- Patterns of lung function impairment
- Disease behaviour (to include serial lung function change and mortality)
- Genetic profiles
- Triggers of sarcoidosis (to include combined genetic or trigger predilections)
- Key pathogenetic pathways



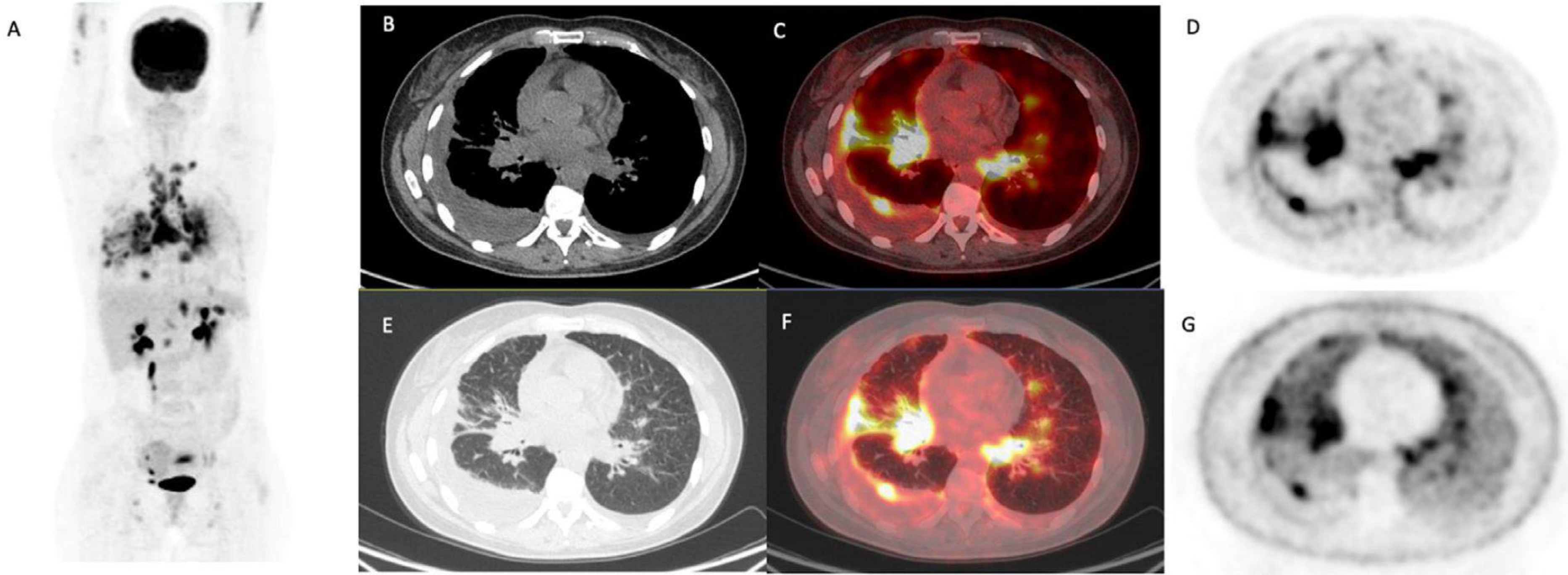
FDG PET/CT Imaging of Sarcoidosis

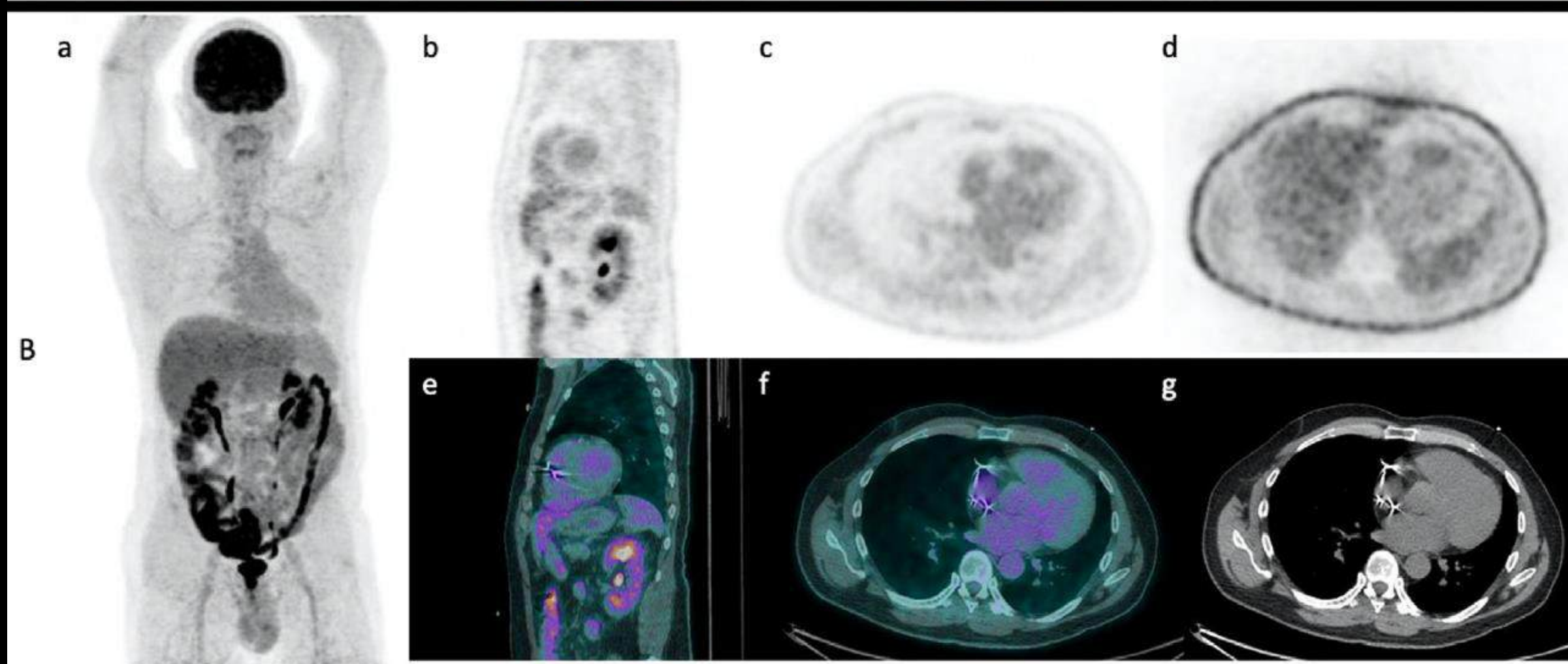
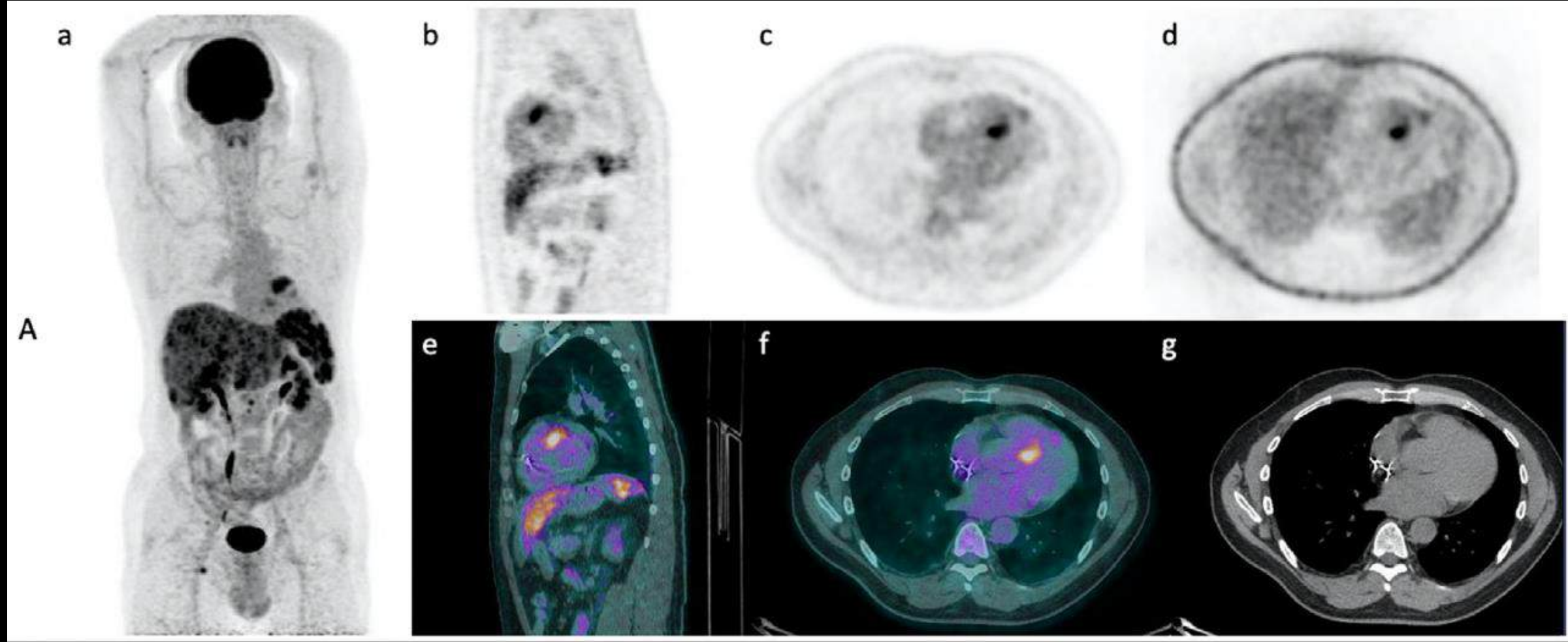
Claudine Régis, MD,^{*,†} Khadija Benali, MD, PhD,^{*,‡} and François Rouzet, MD, PhD^{*,‡}

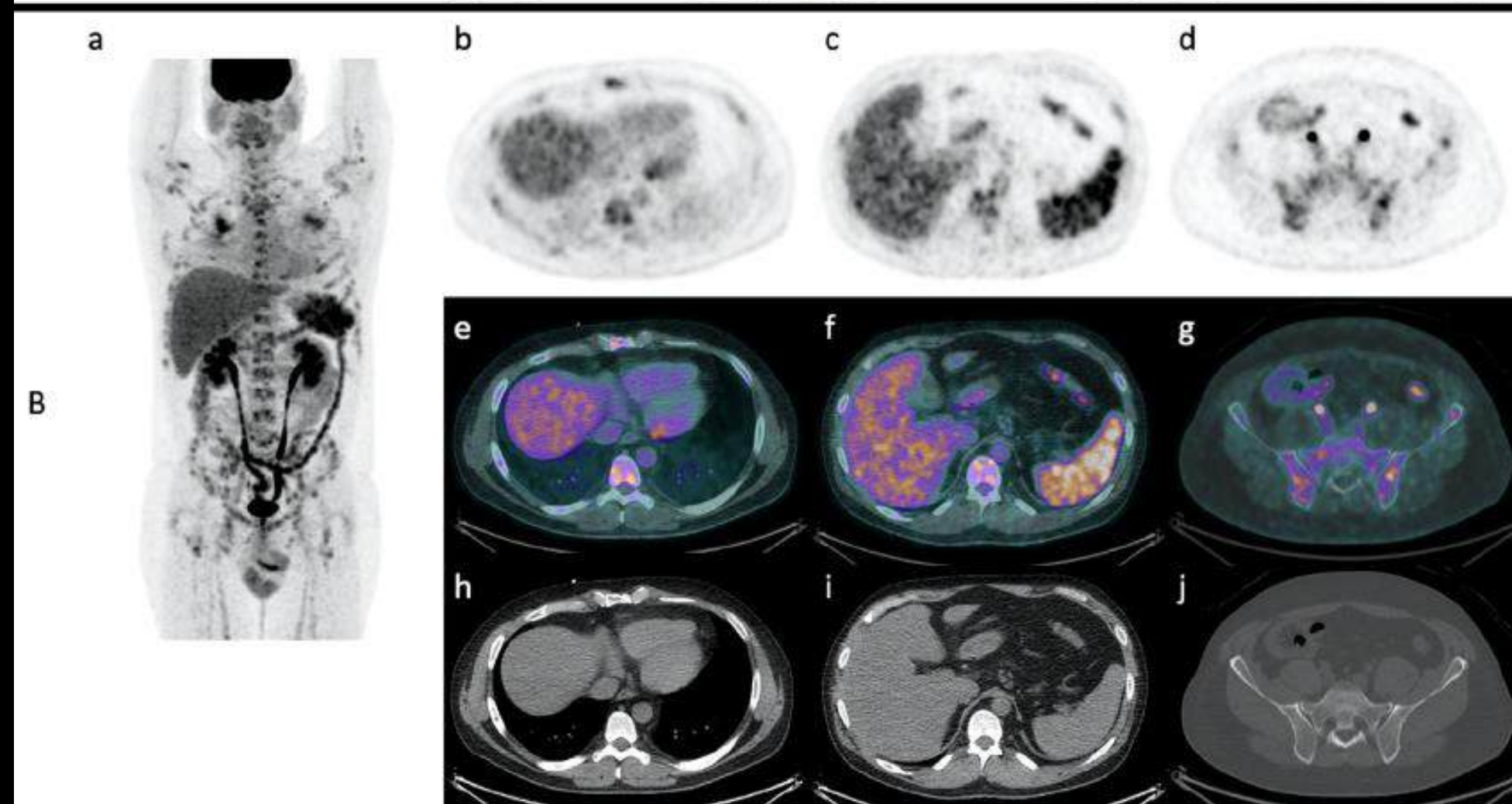
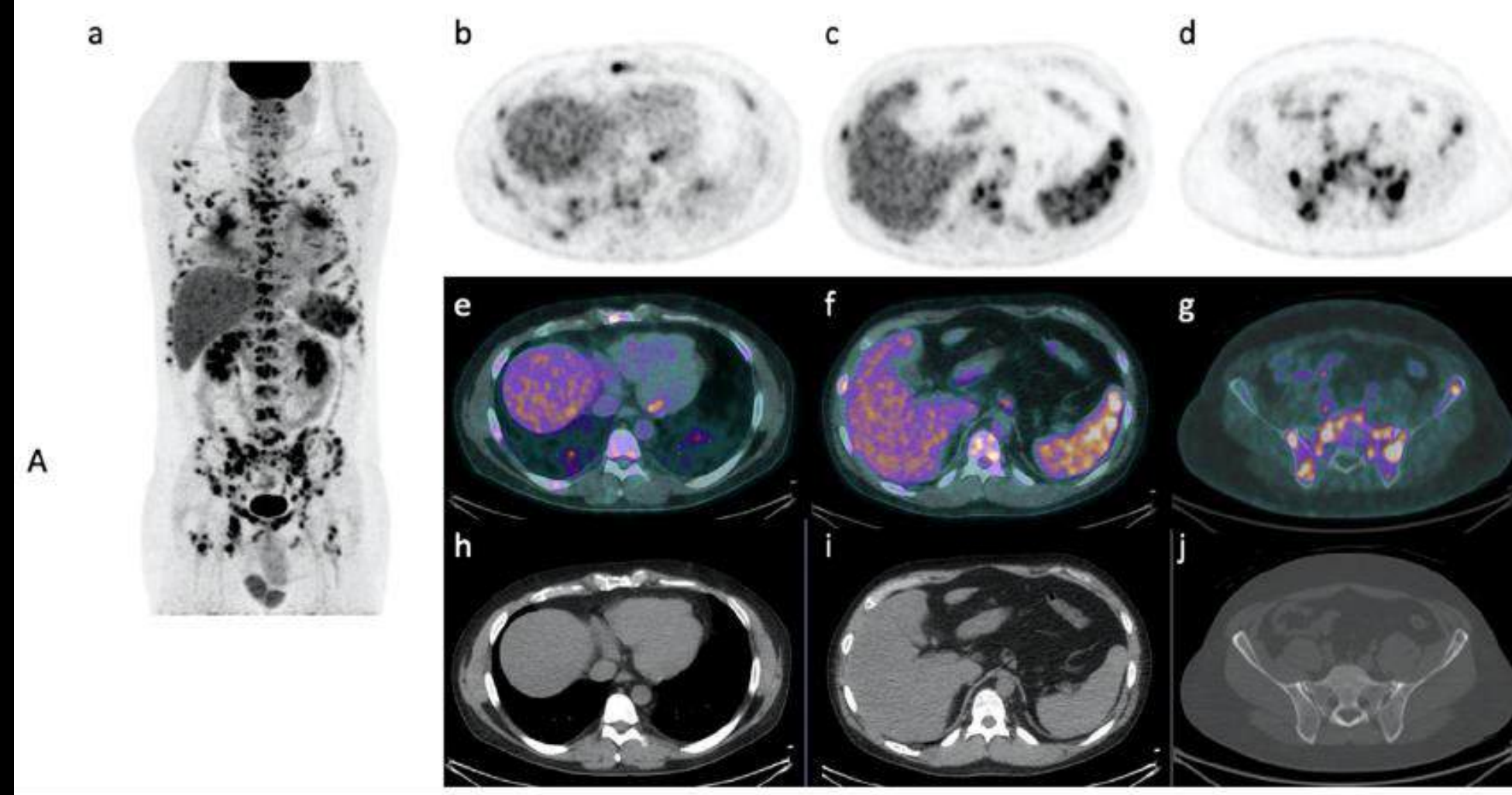


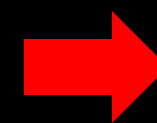
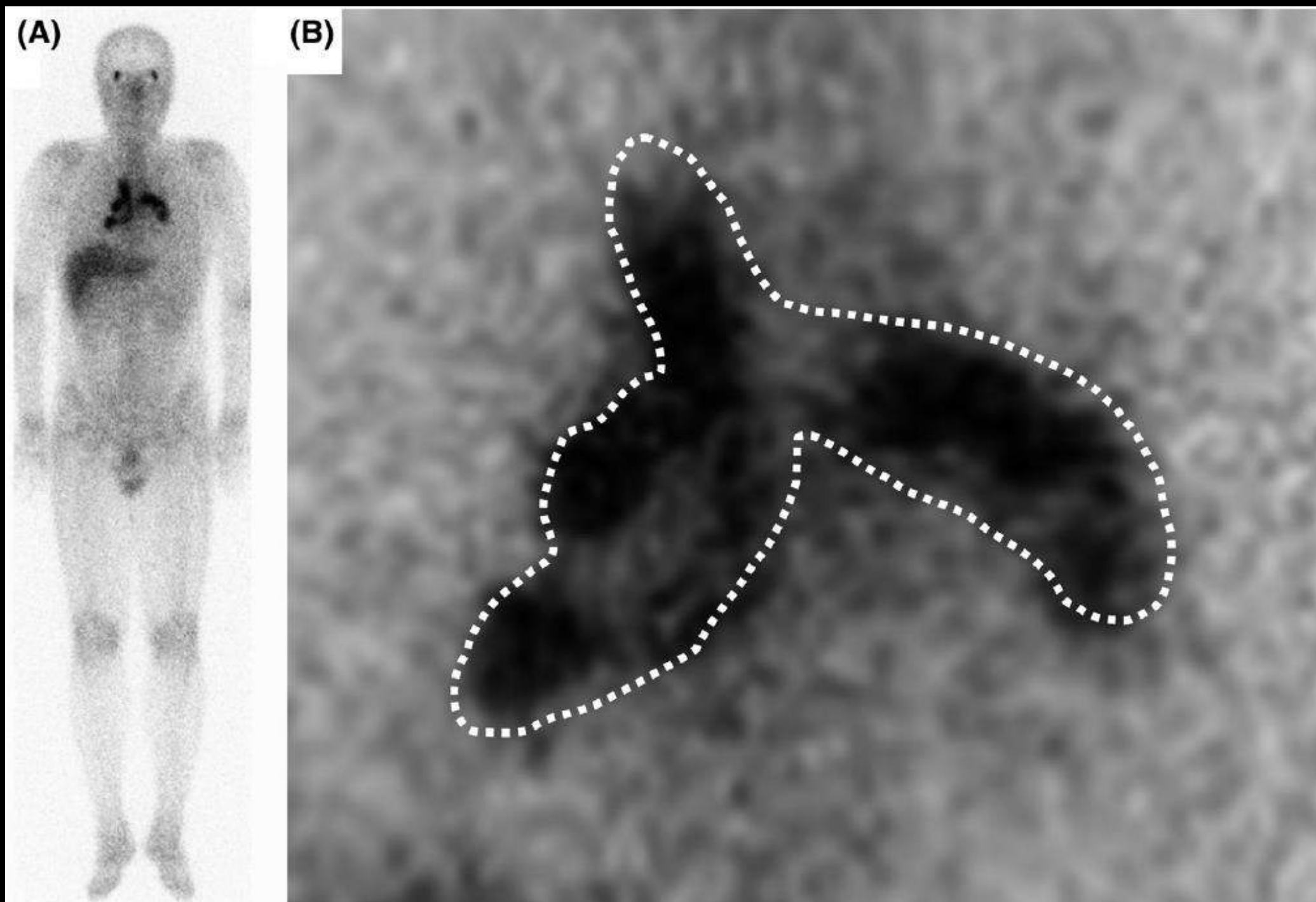
INDICACIONES DE PET CT

1. Presentación clínica o radiológica atípica.
2. Diferenciación de forma activa en progresión (reversible) de lesiones fibróticas (irreversibles).
3. Evaluación de complicaciones de la enfermedad.
4. Alta sospecha clínica con imágenes radiológicas normales.
5. Identificación de lesiones hipermetabólicas susceptibles de biopsia y compromiso extrapulmonar.
6. Seguimiento de la respuesta al tratamiento.









DIAGNÓSTICO

	Diagnostic yield	Morphological findings	Notes
Bronchoalveolar lavage	Moderate	CD4-positive lymphocytosis	Minimally invasive method; increased likelihood of sarcoidosis when CD4 to CD8 T-cell ratio is >3.5:1; no evidence of granulomas in the bronchoalveolar lavage fluid; particularly useful in active forms of sarcoidosis
Transbronchial fine-needle aspiration	High (up to 100%)	Sarcoid granulomas with a background of lymphocytic infiltration	Endobronchial ultrasound increases the success rate of diagnosis; rapid on-site assessment of fine needle aspiration sample might reduce the number of unnecessary biopsies and increase the sensitivity of conventional transbronchial fine-needle aspiration; cell block preparation might be helpful when using ancillary techniques (ie, histochemistry, immunohistochemistry, or molecular analyses)
Bronchial biopsy	Low-to-moderate (20%)	Sarcoid granulomas	Multiple bronchial biopsies should be taken, even when bronchoscopy is negative
Transbronchial lung biopsy	High (up to 80%)	Sarcoid granulomas and lymphangitic pattern	Multiple samples increase the diagnostic yield
Transbronchial lung cryobiopsy	High (up to 100%)	Sarcoid granulomas and lymphangitic pattern	Size of tissue samples is substantially larger than obtained with conventional transbronchial lung biopsy; associated with lower morbidity than open lung biopsy
Open lung biopsy	High (up to 100%)	Sarcoid granulomas and lymphangitic pattern	Required in a minority of difficult cases when transbronchial lung biopsy is inconclusive

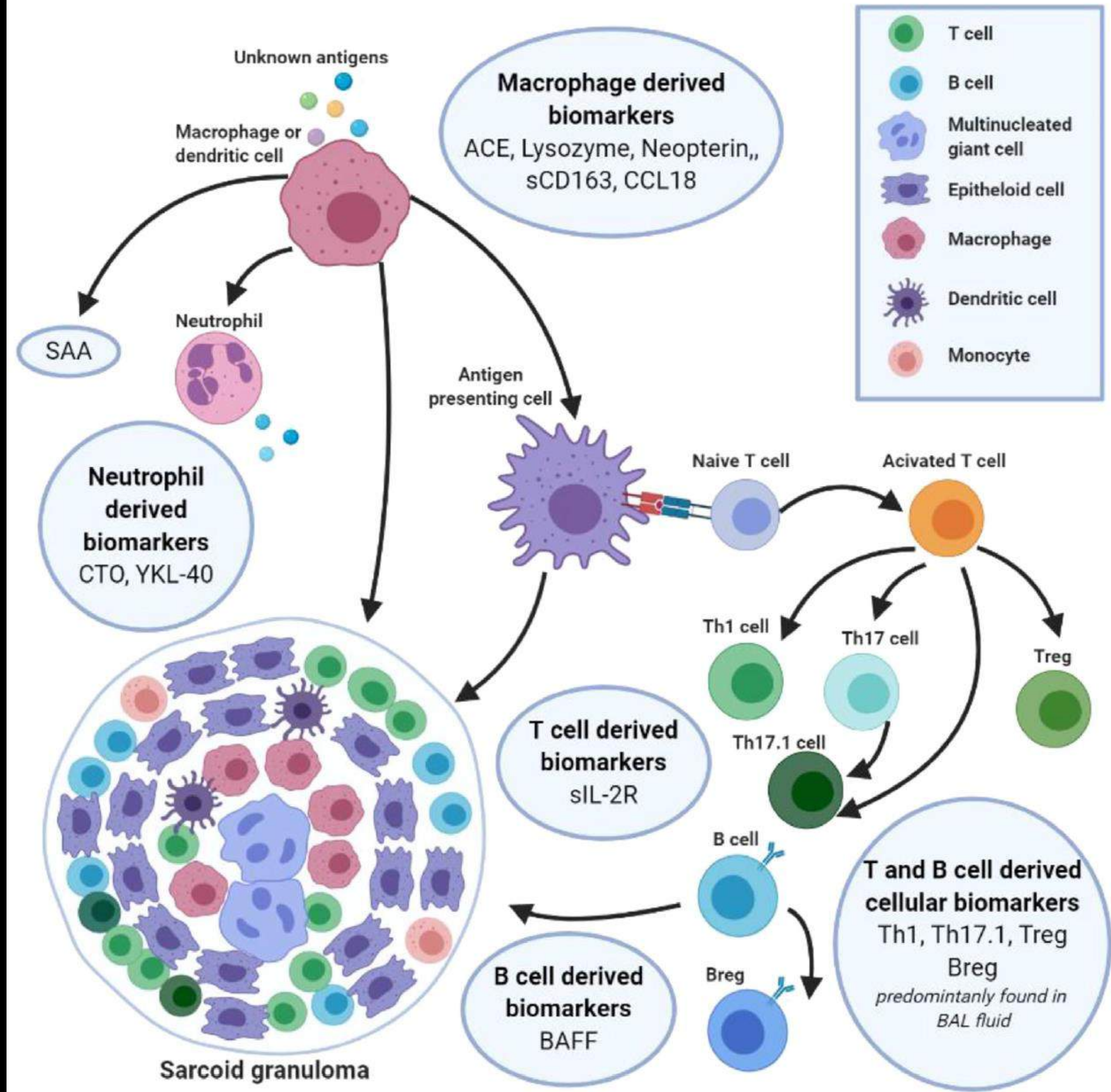
Table 2: Diagnostic yield and morphological findings of sarcoidosis, by sampling technique

PREGUNTA 6.

Con respecto a biomarcadores en sarcoidosis es verdadero:

- a. La especificidad de los niveles elevados de enzima convertidora de angiotensina es mayor al 95%
- b. Los niveles bajos del receptor sIL-2 ayudan a confirmar el diagnóstico
- c. La PET-CT con niveles elevados de SUV ayuda a identificar pacientes susceptibles de tratamiento antiinflamatorio **X**
- d. Todas las anteriores





DIAGNÓSTICO

-La ECA y el receptor sIL-2 son los biomarcadores séricos empleados con mayor frecuencia en la práctica clínica, aunque su sensibilidad y especificidad son modestas.

-Un nivel normal de ECA o receptor sIL-2 no excluye el diagnóstico de sarcoidosis.

-La PET-CT es el biomarcador de imágenes más sensible para evaluar la actividad inflamatoria en la sarcoidosis


-Puede detectar la actividad inflamatoria incluso cuando los marcadores séricos como la ECA y el sIL-2R están dentro del rango normal.

-Uso según contexto clínico.





ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis

Robert P. Baughman¹, Dominique Valeyre², Peter Korsten ³, Alexander G. Mathioudakis ⁴,
Wim A. Wuyts ⁵, Athol Wells⁶, Paola Rottoli⁷, Hiliaro Nunes⁸, Elyse E. Lower¹, Marc A. Judson⁹,
Dominique Israel-Biet¹⁰, Jan C. Grutters^{11,12}, Marjolein Drent ^{11,13,14}, Daniel A. Culver¹⁵,
Francesco Bonella ¹⁶, Katerina Antoniou¹⁷, Filippo Martone¹⁸, Bernd Quadder¹⁹, Ginger Spitzer²⁰,
Blin Nagavci²¹, Thomy Tonia²², David Rigau²³ and Daniel R. Ouellette²⁴



TRATAMIENTO

RECOMENDACIONES

1. En pacientes con compromiso pulmonar y alto riesgo de mortalidad o discapacidad permanente se recomienda el uso de glucocorticoides para mejorar o preservar la calidad de vida y la CVF.
2. En pacientes con compromiso pulmonar y alto riesgo de mortalidad o discapacidad permanente y que progresen a pesar del uso de glucocorticoides o tengan efectos secundarios se sugiere el uso de metrotexate para mejorar o preservar la calidad de vida y la CVF.
3. En pacientes con compromiso pulmonar y alto riesgo de mortalidad o discapacidad permanente y que progresen a pesar del uso de glucocorticoides u otro inmunosupresor se sugiere el uso de infliximab para mejorar o preservar la calidad de vida y la CVF.

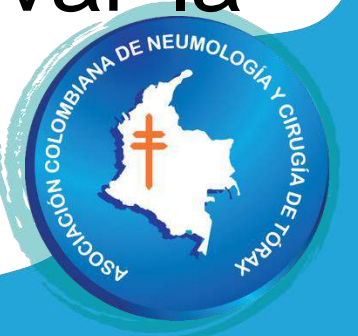
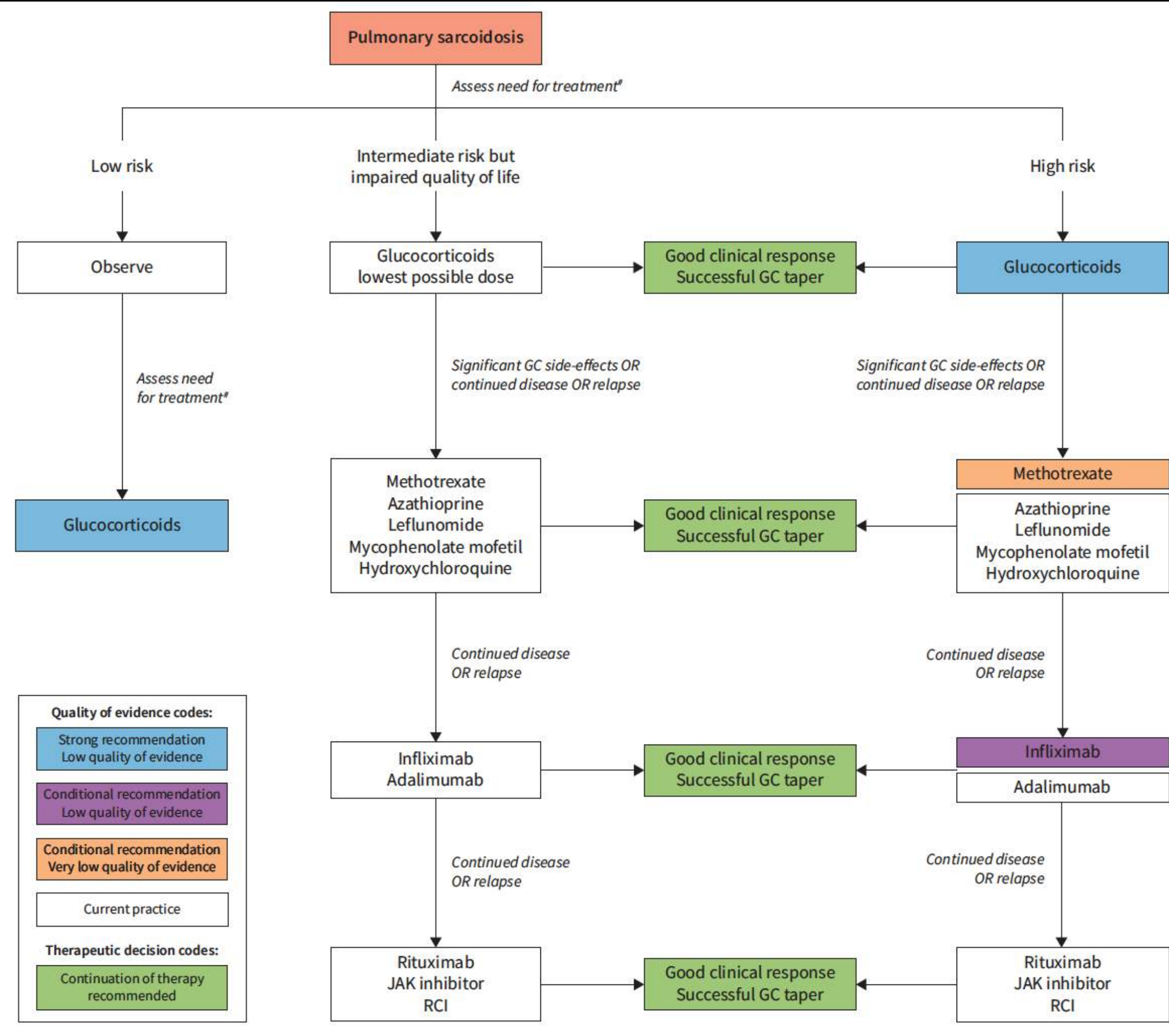


Table 4
Fourth-line (experimental) anti-inflammatory medications in sarcoidosis⁶

Drugs	Usual Dosage	Mechanism of Action	Major Toxicity	Drug Monitoring	Highest Level of Evidence in Support of Use
Rituximab	500–1000 mg every 1–6 mo Alternative regimen: 1 g intravenously at week 0 and week 2 and every 6-mo.	Anti-CD20 agent causing B-cell depletion	Infection	Screen for viral hepatitis	Prospective study ²²
ICI	40–80 units twice a week	Exerts anti-inflammatory effect via melanocortin receptors	Diabetes, weight gain, hypertension, edema, anxiety Taper steroids rapidly to avoid steroid-induced toxicity.	Monitor blood glucose and blood pressure	Prospective study ²⁶
Tofacitinib	5 mg BID PO	JAK1/JAK3 inhibitor	Infections Herpes zoster infection, active TB, invasive fungal infections, malignancy Thrombosis, cardiovascular risk Vaccination against herpes Zoster recommended.	Screen for latent TB and viral hepatitis. Avoid in neutropenic and lymphopenic patients	Case series ^{30,32,35}
Apremilast	20 mg BID PO	Phosphodiesterase-4 inhibitor. Exerts anti-inflammatory effect by blocking synthesis of TNF- α and other pro-inflammatory cytokines	Weight loss, diarrhea, headaches, jitteriness, upper respiratory tract infections, depression	Weight, renal function, mood changes Risk of suicide	Case series ²⁵³



High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial)

Sahajal Dhooria ¹, Inderpaul Singh Sehgal ¹, Ritesh Agarwal¹, Valliappan Muthu¹, Kuruswamy Thurai Prasad¹, Pooja Dogra¹, Uma Debi², Mandeep Garg², Amanjit Bal ³, Nalini Gupta⁴ and Ashutosh Nath Aggarwal¹

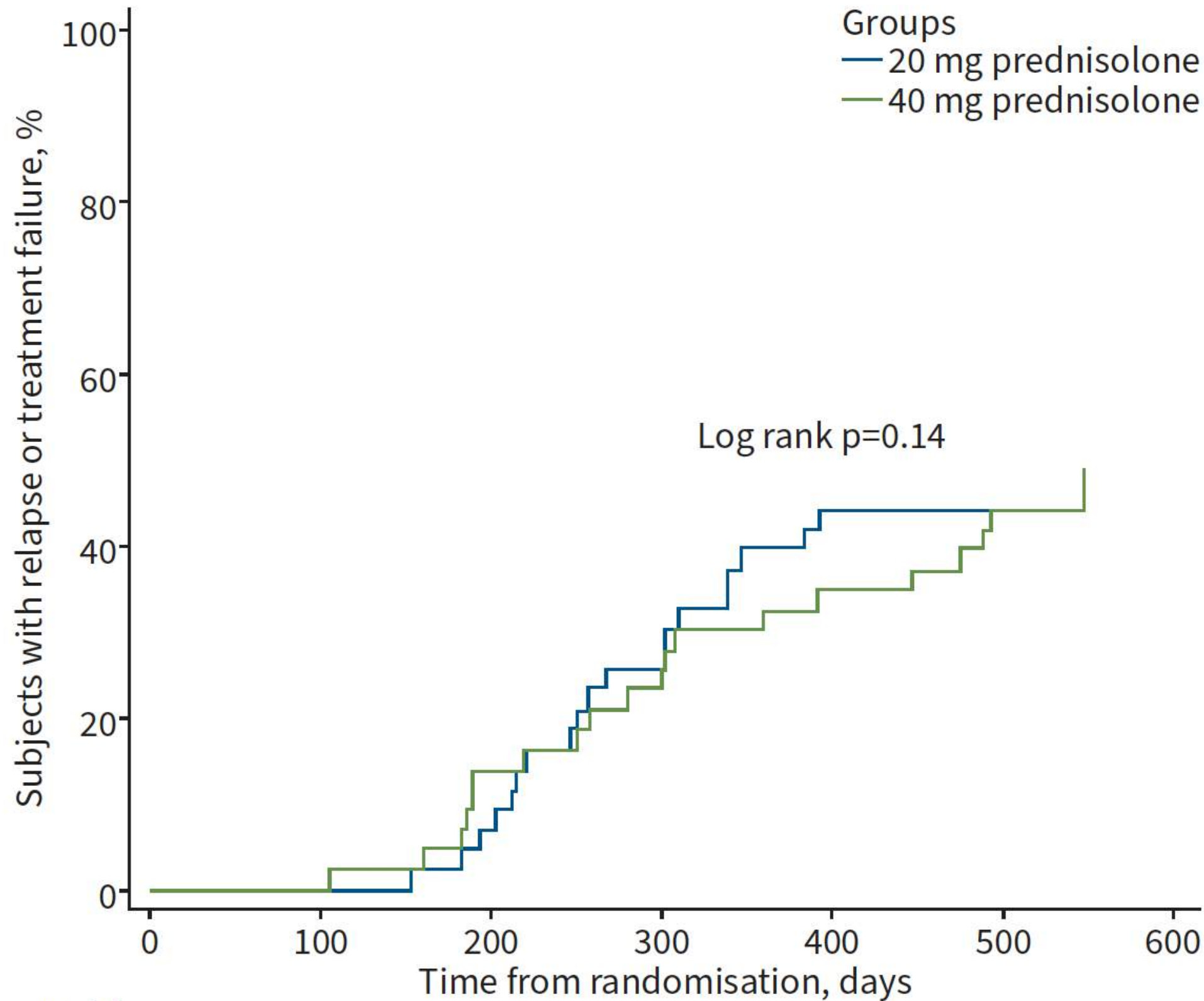
TABLE 1 Baseline characteristics of the intention-to-treat population

Chest CT		
Intrathoracic lymph nodes alone	6 (14.0)	7 (16.3)
Intrathoracic lymph nodes and parenchymal infiltration	24 (55.8)	26 (60.5)
Parenchymal infiltration	11 (25.6)	7 (16.3)
Signs of lung fibrosis	2 (4.7)	3 (7.0)
Duration of symptoms, months	8.1±6.0	9.3±5.9
Dyspnoea severity, mMRC scale	1 (1–2)	1 (1–2)
Spirometric abnormality		
Obstructive defect	15 (34.9)	11 (25.6)
Restrictive defect	15 (34.9)	20 (46.5)
Normal	13 (30.2)	12 (27.9)
Spirometric parameters		
FVC, L	2.42±0.73	2.46±0.74
FVC, % pred	76.4±16.9	75.8±14.1
FEV ₁ , L	1.80±0.64	1.86±0.60
FEV ₁ , % pred	73.0±22.0	72.6±16.6
Extrapulmonary organ involvement		
Any	23 (53.5)	18 (41.9)
Hypercalcaemia/hypercalciuria	9 (20.9)	10 (23.3)
Liver	6 (14.0)	2 (4.7)
Eye	4 (9.3)	2 (4.7)
Skin	3 (7.0)	3 (7.0)
Joints	3 (7.0)	5 (11.6)
Others ^a	2 (4.7)	0
3	10 (23.3)	10 (23.3)
4	2 (4.7)	1 (2.3)



TABLE 2 Study outcomes

Age, years
 <40
 ≥40
 Sex
 Male
 Female
 Body weight, kg
 <60
 ≥60
 Chest radiography stage
 I or II
 III or IV
 Dyspnoea severity on mMRC
 Grade 0 or 1
 Grade >2
 FVC
 <70% pred
 ≥70% pred
 Extrapulmonary involvement
 No
 Yes



	Relative risk (95% CI)
	1.76 (0.78–4.00)
	0.77 (0.42–1.42)
	1.66 (0.84–3.28)
	0.68 (0.36–1.31)
	0.93 (0.54–1.59)
	1.13 (0.54–2.36)
	0.95 (0.52–1.75)
	1.22 (0.62–2.39)
	1.15 (0.55–2.40)
	1.01 (0.57–1.79)
	0.85 (0.55–1.30)
	1.16 (0.51–2.64)
	0.87 (0.47–1.60)
	1.43 (0.66–3.13)
All participants	1.05 (0.66–1.67)
Change in FAS score at	-1.52–5.19) 0.28

At risk, n	0	100	200	300	400	500	600
20 mg prednisolone	43	43	40	32	24	24	0
40 mg prednisolone	43	43	37	32	28	24	0

PREGUNTA 7.

Es blanco terapéutico del efzofitimod:

a. Receptor de neuropilina 2 **X**

b. Anti IL-1

c. Anti IL-18

d. Anti GM-CSF



Efzofitimod for the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis

Daniel A. Culver, DO; Shambhu Aryal, MD; Joseph Barney, MD; Connie C. W. Hsia, MD; W. Ennis James, MD; Lisa A. Maier, MD; Lucian T. Marts, MD; Ogugua Ndili Obi, MD, MPH; Peter H. S. Sporn, MD; Nadera J. Sweiss, MD; Sanjay Shukla, MD; Nelson Kinnersley, PhD; Gennyne Walker, PhD; and Robert Baughman, MD

FEV ₁ , % predicted	68.3 ± 20.1	60.4 ± 10.2	77.6 ± 11.1	77.3 ± 19.5	70.8 ± 17.3
FVC, % predicted	77.3 ± 11.5	68.3 ± 9.7	83.8 ± 7.3	83.8 ± 16.6	78.3 ± 12.9
FEV ₁ to FVC ratio	0.7 ± 0.15	0.7 ± 0.08	0.73 ± 0.08	0.72 ± 0.1	0.715 ± 0.11
D _{LCO} , % predicted	61.7 ± 19.7	61.9 ± 21.4	75.5 ± 19.9	54.5 ± 14.1	63.8 ± 19.8
Baseline steroid use					
Prednisone equivalent dose, mg/d ^b	13.3 ± 4.4	11.3 ± 3.5	14.4 ± 6.2	13.9 ± 3.3	13.2 ± 4.4
10 to < 15	7 (58.3)	7 (87.5)	5 (62.5)	3 (33.3)	22 (59.5)
15 to < 20	2 (16.7)	0	0	5 (55.6)	7 (18.9)
≥ 20	3 (25)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (11.1)	8 (21.6)
Baseline immunomodulator use					
Methotrexate	4 (33.3)	2 (25)	0	3 (33.3)	9 (24.3)
Azathioprine	2 (16.7)	0	0	1 (11.1)	3 (8.1)
Hydroxychloroquine	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.7)
Leflunomide	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.7)
None	6 (50)	5 (62.5)	7 (87.5)	5 (55.6)	23 (62.2)
3-4	4 (33.3)	5 (62.5)	0	4 (44.4)	13 (35.1)



A

TABLE 4] Change in PROs at Week 24 from Baseline in the Efzofitmod vs Placebo Groups (Modified Intention-to-Treat Population)

PRO Measurement (Adjusted Mean ^a)	1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)
SAT lung			
Difference in Least Square Means	4.67	-6.66	-6.42
95% CI	-1.15, 8.19	-12.22, -0.47	-11.7, -1.13
P value	.18	.038	.018
KSQ lung			
Difference in Least Square Means	-6.41	11.29	16.17
95% CI	-20.47, 7.65	-3.39, 25.96	2.49, 29.85
P value	.35	.12	.022
KSQ general health			
Difference in Least Square Means	-5.1	2.13	18.33
95% CI	-18.52, 8.32	-12.76, 17.01	5.16, 31.49
P value	.44	.77	.008
FAS total			
Difference in Least Square Means	0.76	-4.78	-7.77
95% CI	-5.09, 6.62	-11.22, 1.65	-13.50, -2.03
P value	.79	.14	.010

—▲ Efzofitmod 1.0 mg/kg
 —■ Efzofitmod 5.0 mg/kg

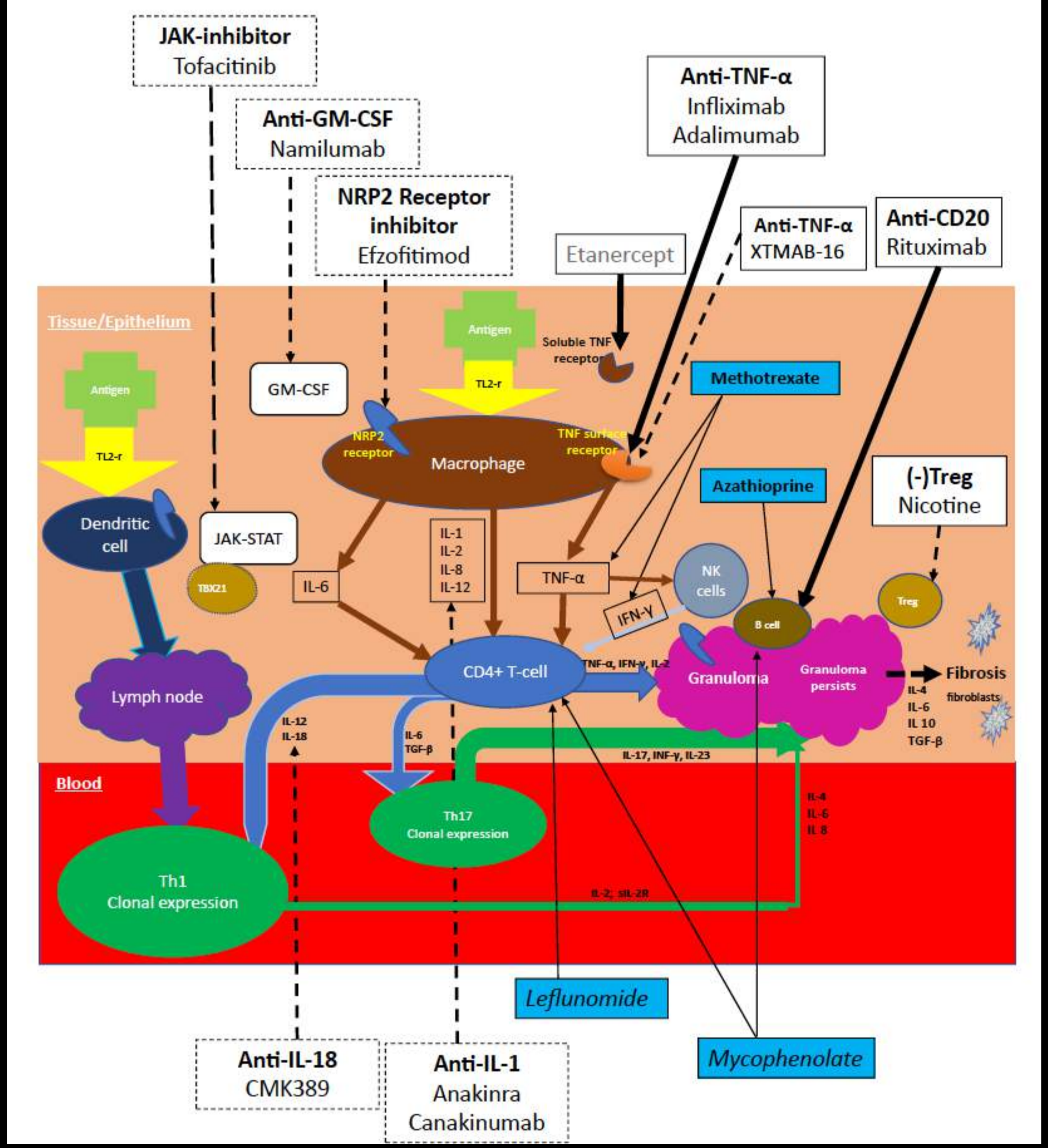
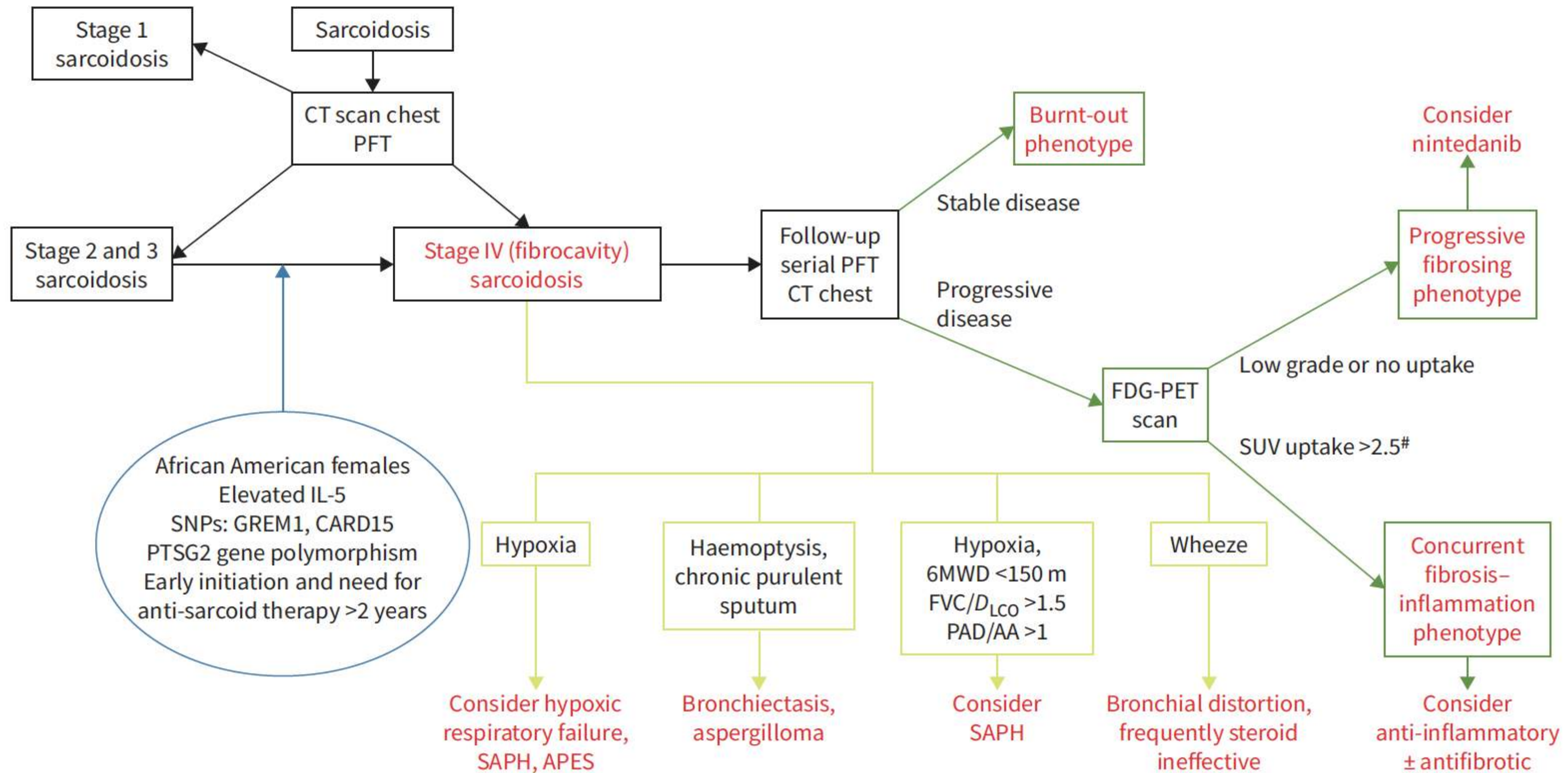


Table 5
New and emerging therapeutic molecules in sarcoidosis³⁷

Study Title	NCT Number/ Study Phase	Therapeutic Molecule/ Route of Administration	Target Pathway/ Mechanism of Action	Outcome Measures (Primary/ Secondary)	Study Phase
Safety and Efficacy of Efzofitimod in Pulmonary Sarcoidosis	NCT05415137	Efzofitimod IV	Neuropilin 2	Steroid tapering Change in FVC Change in KSQ-Lung	Phase 3
Safety and Efficacy of Namilumab in Chronic Pulmonary Sarcoidosis (RESOLVE-Lung)	NCT05314517	Namilumab SQ	Anti-IL-18	Change in FVC Steroid sparing, Change in HRCT and PET imaging, Change in 6MWD	Phase 2
Safety, Efficacy, and Tolerability of SQ Namilumab in Active Cardiac Sarcoidosis. (RESOLVE-Heart)	NCT05351554	Namilumab SQ	Anti-IL-18	Change in cPET imaging, arrhythmia burden and echocardiogram findings. Hospitalization for cardiac events. Cumulative steroid dose and toxicity.	Phase 2
Safety, Efficacy and Tolerability of CMK389 in Chronic Pulmonary Sarcoidosis	NCT04064242	CMK389 IV	Anti-GM-CSF	Change in FVC Steroid tapering, Change in FEV1 and 6MWD Change in PET imaging	Phase 2
Tofacitinib Hypothesis-generating, Pilot Study for Corticosteroid-Dependent Sarcoidosis	NCT03793439	Tofacitinib PO	JAK1/JAK 3 inhibitor	Steroid-sparing	Phase 1
Interleukin-1 Blockade (Daily SQ Anakinra for 4 wk) for Treatment of Cardiac Sarcoidosis (MaGiC-ART)	NCT04017936	Anakinra SQ	IL-1 blockade	Change in C-reactive protein	Phase 2
Study of Efficacy, Safety and Tolerability of ACZ885 (Canakinumab) in Patients with Pulmonary Sarcoidosis	NCT02888080	ACZ885 (Canakinumab) SQ		Change in FVC Change in PET/CT, HRCT Change in 6MWD Change in FEV1, DLCO	Phase 2 (completed)

TRATAMIENTO



CONCLUSIONES

- La sarcoidosis en Colombia sigue un patrón similar al descrito en otras latitudes siendo el compromiso pulmonar el más frecuentemente encontrado.
- El diagnóstico de la sarcoidosis se basa en hallazgos estructurales, confirmación histopatológica y descarte de otras entidades granulomatosas.
- El perfeccionamiento de estrategias diagnósticas como la PET-CT y la fenotipificación por imágenes permitirá la investigación sobre el comportamiento heterogéneo de esta enfermedad.
- La investigación sobre la etiología y factores moleculares implicados en la génesis de los granulomas ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.





GRACIAS

E-mail: pablogil@outlook.com



XVI CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA



Dr. Carlos E. Awad García

Tema: MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Médico Especialista en Medicina Interna y Neumología
Hospital Santa Clara
Bogotá



XVI CURSO DE ACTUALIZACIÓN ANUAL EN NEUMOLOGÍA

10 y 11 de Agosto de 2024

Bogotá, Colombia

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Dr. Carlos E. Awad García

Médico Especialista en Medicina Interna y Neumología

Hospital Santa Clara

Bogotá

MICOBACTERIAS

Tomado de:

Meehan CJ, Barco RA, Loh YE, Cogneau S, Rigouts L. Reconstituting the genus *Mycobacterium*.

***Int J Syst Evol Microbiol.* 2021 Sep;71(9):004922.**

El género *Mycobacterium* (familia *Mycobacteriaceae*) fue nombrado en 1896 por Lehmann y Neumann, basándose principalmente en las características de la cepa tipo *M. tuberculosis*.

Estas características incluyen la presencia de ácidos micólicos en la pared celular, el crecimiento aeróbico y la forma bacilar.

La definición taxonómica se ha visto reforzada por la secuenciación del gen 16S (ARNr) y el análisis filogenómico.

Con base en datos fenotípicos y filogenómicos, el género se dividió en crecimiento rápido y lento y luego en complejos o grupos específicos (p.ej, complejos *M. tuberculosis* o *M. avium*).

* En 2018 se planteó (Gupta, *Front Microbiol*) y se aceptó la división del género en 4 nuevos géneros: *Mycolicibacterium*, *Mycolicibacter*, *Mycolicibacillus*, *Mycobacteroides*.

* Gupta RS et al. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera. *Front Microbiol.* 2018 Feb 13;9:67. doi: 10.3389/fmicb.2018.00067.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - HISTORIA

Tomado de: www.nationaljewish.org/conditions/ntm-nontuberculous-micobacteria/ntm/history

En 1868 se describió por primera vez la "tuberculosis" en pollos; en 1890, se reconoció que *M. avium* era diferente de *M. tuberculosis*.

Hacia 1950 las enfermedades pulmonares debidas a MNT se reconocieron más comúnmente y representaron del 1-2% de las admisiones a sanatorios antituberculosos en el sureste de EE.UU.

El estudio de las MNT aumentó cuando los pacientes VIH comenzaron a desarrollar infecciones diseminadas particularmente por *M. avium*.

- Actualmente hay un aumento de casos de infecciones en
- los pulmones, la piel, los tejidos blandos, huesos y
- articulaciones.
-



Mycobacterium avium-intracellulare, MAI, non-tuberculous mycobacteria which cause opportunistic infections in HIV-infected patients, 3D illustration Credit: Kateryna Kon / Shutterstock



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - HISTORIA

Tomado de: Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med. 2013 Feb;34(1):87-94.

Definir la epidemiología de las MNT ha sido difícil; son organismos del suelo y del agua, y se cree que la infección se adquiere del medio ambiente en lugar de transmitirse de persona a persona, con muy raras excepciones.

La exposición a MNT es común; puede colonizar el tracto respiratorio sin causar enfermedad.

La enfermedad MNT no es declarable a las autoridades de salud pública.

La prevalencia de la enfermedad pulmonar por MNT ha aumentado dramáticamente en todo el mundo durante las últimas tres décadas.

-
-
-
-



Inactivation kinetics of 280 nm UV-LEDs against *Mycobacterium abscessus* in water | Research...

Obtén esta imagen en: [Istockphoto.com](https://www.istockphoto.com) | Detalles de la licencia
Autor: Dr_Microbe | Crédito: Getty Images/IStockphoto



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - CLASIF. RUNYON



Medical Clinics of North
America

Volume 43, Issue 1, January 1959, Pages 273-290



Anonymous Mycobacteria in Pulmonary Disease

Ernest H. Runyon Ph.D. * **

* Presently Research Bacteriologist, Microbiology Research
Laboratory, Veterans Administration Hospital, Salt Lake City,
Utah, and Lecturer in Bacteriology, University of Utah.

** From the Veterans Administration Hospital, Sunmount, New
York.

Runyon Classification

- Group 1: Photochromogens
Mycobacterium kansasii, *Mycobacterium marinum*,
Mycobacterium simiae
- Group 2: Scotochromogens
Mycobacterium scrofulaceum, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium gordonae*
- Group 3: Nonphotochromogens
Mycobacterium avium-intracellulare, *Mycobacterium malmoeense*, *Mycobacterium xenopi*
- Group 4: Fast growers
Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium chelonae*,
Mycobacterium abscessus

Durante muchos años, la clasificación de Runyon se utilizó para diferenciar micobacterias según tasa de crecimiento y producción de pigmentos.

Con el uso de identificación molecular, esta clasificación tiene limitaciones.

Sin embargo, la diferenciación de las micobacterias en aquellas que crecen lentamente (>7 días) o rápidamente (≤7 días) sigue siendo útil.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - ETIOLOGIA

Tomado de:

Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. Microbiol Spectr. 2017 Jan;5(1).

Daley CL et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020 Aug 14;71(4):e1-e36.

El término MNT se refiere a micobacterias distintas del complejo *M. tuberculosis* y *M. leprae*. Representan más de 190 especies y subespecies (<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>).

Organismos microaeróbicos que crecen en un 6 a 12 % de oxígeno y tienen paredes celulares ricas en lípidos; soportan una amplia gama de temperaturas ambientales, no crecen fácilmente en medios de cultivo estándar y son resistentes a los antibióticos y desinfectantes.

Las MNT están presentes en el medio ambiente, el suelo y en las fuentes naturales y domésticas de agua.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - ETIOLOGIA

Tomado de:

Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. Microbiol Spectr. 2017 Jan;5(1).

Daley CL et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020 Aug 14;71(4):e1-e36.

La técnica de secuenciación de genes ha mejorado la taxonomía de las micobacterias, con un aumento extraordinario en el número de especies de MNT. De las muchas especies conocidas, sólo un pequeño número parece causar enfermedad pulmonar en humanos.

La transmisión de persona a persona es fuente poco probable de enfermedad respiratoria.

Se asume que la mayoría de las enfermedades por MNT se origina en micobacterias ambientales. Algunas son patógenos oportunistas importantes, como *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium avium*.

- • La enfermedad pulmonar en adultos es causada principalmente por *M. avium*
- • *complex*, *M. kansasii* y *M. xenopi* (crecimiento lento) y *M. abscessus* (rápido).



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - ETIOLOGIA

Tomado de:

Flume PA, Griffith DE, Chalmers JD, Daley CL, Olivier K, O'Donnell A, Aksamit T, Kasperbauer S, Leitman A, Winthrop KL. Development of Drugs for Nontuberculous Mycobacterial Disease: Clinicians' Interpretation of a US Food and Drug Administration Workshop. Chest. 2021 Feb;159(2):537-543

Se han identificado casi 200 especies diferentes de MNT, aunque muchas no se han asociado con enfermedades en humanos.

El grupo de patógenos de MNT aislado con mayor frecuencia y que causa del 80 al 90 % de todos los casos en Estados Unidos y que incluye es *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera*.

Sin embargo, se sabe que también hay otros patógenos de NTM que causan enfermedades en humanos, especialmente *M. abscessus*.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - ETIOLOGIA (80% casos)

Tomado de:

Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, Bell SC, Thomson RM, Miles JJ. *The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. Front Immunol. 2020 Mar 3;11:303.*

Complejo *Mycobacterium avium* (MAC)

- *subespecie silvaticum,*
- *subespecie hominissuis*
- *subespecie paratuberculosis*
- *Mycobacterium intracellulare*
- *Mycobacterium arosiense*
- *Mycobacterium chimaera*
- *Mycobacterium colombiense*
- *Mycobacterium marseillense*
- *Mycobacterium timonense*
- *Mycobacterium bouchedurhonense*
- *Mycobacterium ituriense*

Mycobacterium xenopi

Complejo *Mycobacterium fortuitum*

Mycobacterium kansasii

Complejo *Mycobacterium abscessus* (MABS)

- *subespecie abscessus sensu stricto*
- *subespecie masiliense*
- *subespecie bolletii*



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - EXPOSICIÓN

Tomado de:

https://www.cdc.gov/nontuberculous-mycobacteria/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/hai/organisms/nontuberculous-mycobacteria.html

Fuentes de agua contaminadas:

Fuentes de agua naturales (por ejemplo, ríos y arroyos).

Fuentes de agua municipales (por ejemplo, agua que la gente bebe o usa para ducharse).

Cabezales de ducha y grifos de lavabo.

Equipos de hidroterapia, como baños terapéuticos con chorros.

Máquinas de hielo.

Fuentes decorativas y juegos de agua.

Entornos con mayor riesgo:

Salones de tatuajes.

Salones de uñas.

Bañeras de hidromasaje o spa.

Entornos sanitarios.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - FACTORES de RIESGO

Tomado de:

Honda JR, Alper S, Bai X, Chan ED. Acquired and genetic host susceptibility factors and microbial pathogenic factors that predispose to nontuberculous mycobacterial infections. Curr Opin Immunol. 2018 Oct;54:66-73. doi: 10.1016/j.coi.2018.06.001.

Las MNT están omnipresentes en el medio ambiente y es probable que la exposición humana sea generalizada; sin embargo, la enfermedad es relativamente poco frecuente.

Esta discrepancia sugiere que los factores de riesgo del huésped desempeñan un papel integral en la vulnerabilidad a las infecciones por MNT.

La MNT-EP a menudo se debe a trastornos anatómicos pulmonares o inmunitarios subyacentes, adquiridos o genéticos. En muchos casos no hay factores de riesgo conocidos.

Por el contrario, la enfermedad MNT extrapulmonar, visceral o diseminada casi siempre tiene una inmunodeficiencia grave subyacente, adquirida o genética.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - FACTORES de RIESGO

Tomado de:

Gopaldaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. J Biomed Sci. 2020 Jun 17;27(1):74.

- EPOC
- Neumoconiosis
- Bronquiectasias
- Antecedentes de tuberculosis
- Fibrosis posradioterapia
- Aspiración pulmonar crónica
- No conocidos
- Fibrosis quística
- Inmunodeficiencias
- Infección por VIH
- Alcoholismo
- Cáncer
- Diabetes mellitus



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - FACTORES de RIESGO

Tomado de:

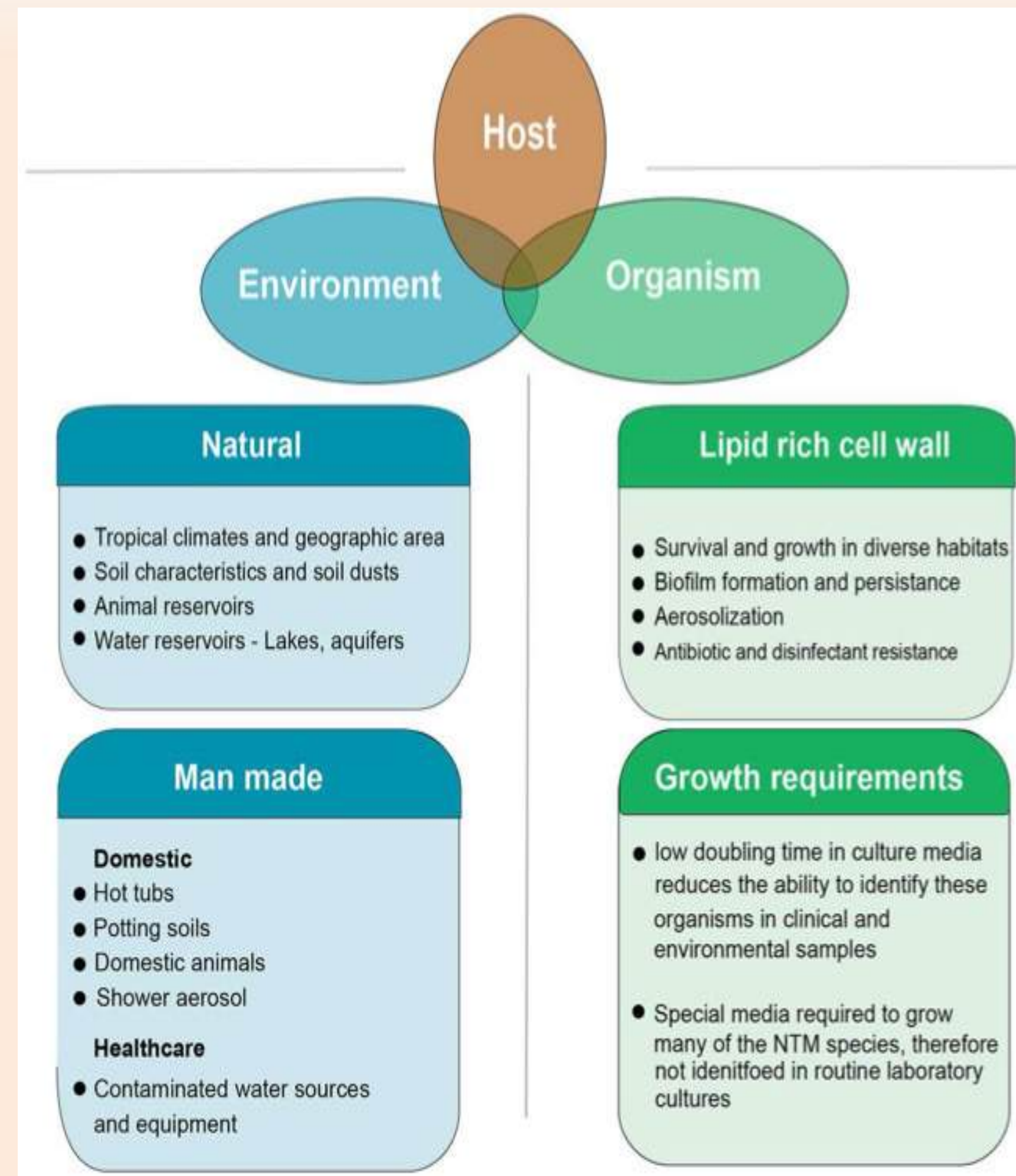
Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, Bell SC, Thomson RM, Miles JJ. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. Front Immunol. 2020 Mar 3;11:303.

Existe cierto grado de superposición en los grupos de riesgo y algunos pacientes con compromiso inmunológico presentan también enfermedad pulmonar. Relacionados también RGE, deficiencia de Vit D, artritis reumatoide e IMC bajo.

Los factores de riesgo ambiental incluyen los hábitats naturales y artificiales donde estos organismos sobreviven y prosperan.

La biología del organismo también contribuye a la infección; las MNT son un grupo diverso de organismos, tolerantes a una amplia gama de condiciones físicas. Su pared celular rica en lípidos facilita la formación de biopelículas, aerosolización de bacterias y resistencia a desinfectantes y antibióticos.

Eliminar organismos de hábitats creados por el hombre como tuberías de agua o tratar a pacientes con infección activa, es difícil.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - FACTORES RIESGO MNT-EP

Tomado de :

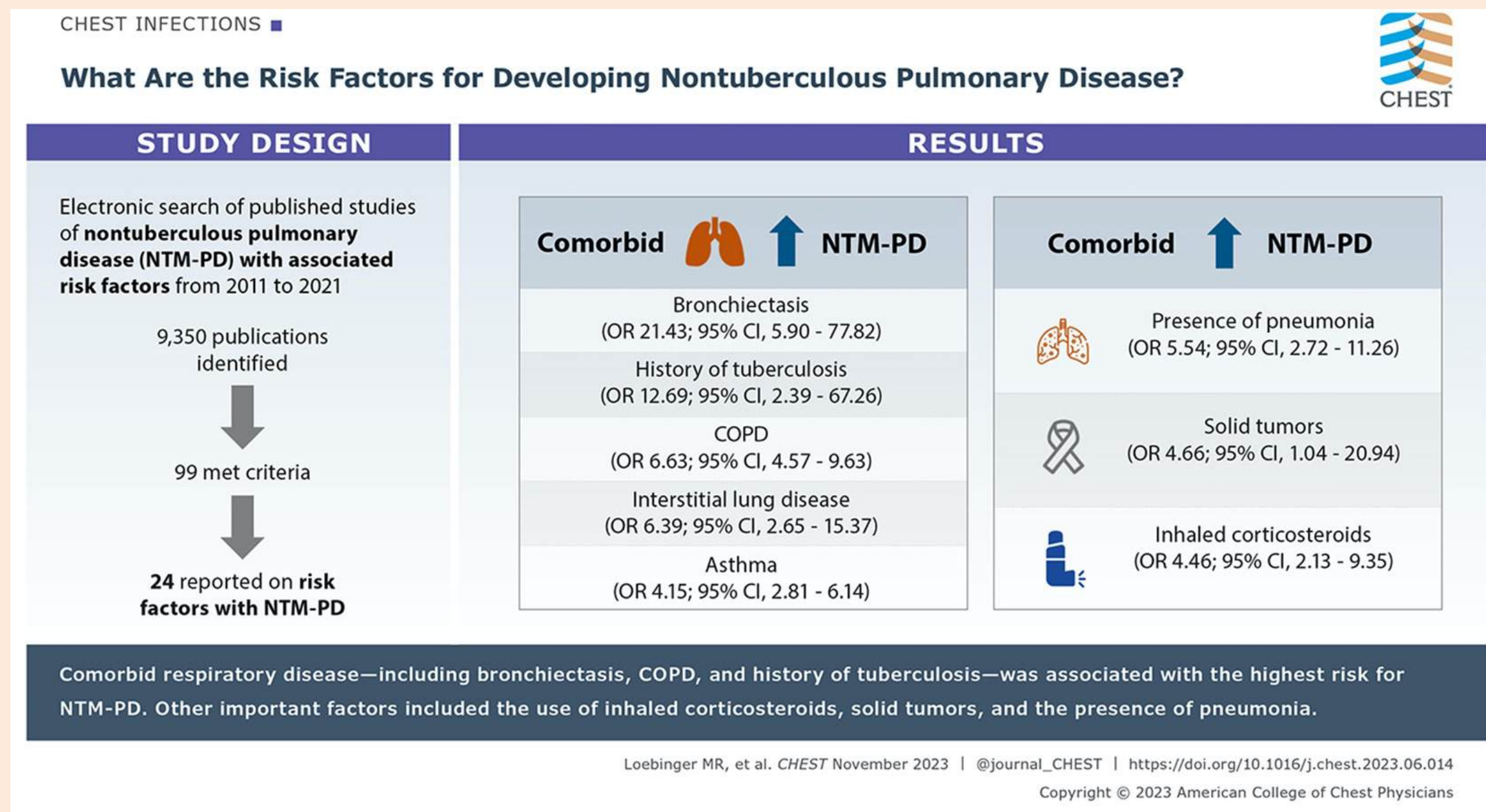
Loebinger MR, Quint JK, van der Laan R, Obradovic M, Chawla R, Kishore A, van Ingen J. Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Chest. 2023 Nov;164(5):1115-1124.

La MNT-EP está ampliamente infradiagnosticada y pacientes, como aquellos con enfermedades respiratorias subyacentes, tienen un mayor riesgo de desarrollarla.

¿Cuáles son los factores de riesgo de MNT-EP que deberían llevar a un médico a considerar las pruebas diagnósticas ?

Búsqueda en PubMed y EMBASE. 2011-2021.

El mayor riesgo de NTM-PD lo confieren enfermedades respiratorias comórbidas como las bronquiectasias. Estos hallazgos podrían ayudar con la identificación de poblaciones de pacientes en riesgo de padecer NTM-PD para impulsar pruebas rápidas y el inicio apropiado de la terapia.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - CLÍNICA

Tomado de:

Flume PA, Griffith DE, Chalmers JD, Daley CL, Olivier K, O'Donnell A, Aksamit T, Kasperbauer S, Leitman A, Winthrop KL. Development of Drugs for Nontuberculous Mycobacterial Disease: Clinicians' Interpretation of a US Food and Drug Administration Workshop. Chest. 2021 Feb;159(2):537-543.

TABLE 1] Key Findings From Surveys of Patients With NTM-PD

Most common symptoms associated with their condition	
Fatigue	77%
Cough productive of sputum	71%
Dyspnea	67%
Coughing without sputum	51%
Night sweats	49%
Weight loss	43%
Hemoptysis	34%
Lack of appetite	33%
Chest pain	32%
Anxiety	32%



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - CLÍNICA

Tomado de:

Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. Microbiol Spectr. 2017 Jan;5(1).

Daley CL et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020 Aug 14;71(4):e1-e36.

- La enfermedad humana debida a MNT se clasifica en cuatro síndromes clínicos:
 - Enfermedad pulmonar crónica (frecuente),
 - Linfadenitis
 - Enfermedad cutánea
 - Enfermedad diseminada.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - CLÍNICA MNT-EP

Tomado de:

van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, Griffith DE, Guglielmetti L, Holland SM, Huitt GA, Koh WJ, Lange C, Leitman P, Marras TK, Morimoto K, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Thomson R, Tortoli E, Wallace RJ Jr, Winthrop KL, Wagner D; for NTM-NET. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. Eur Respir J. 2018 Mar 22;51(3):1800170.

- La enfermedad pulmonar micobacteriana no tuberculosa (MNT-EP) tiene dos presentaciones principales.
 1. Enfermedad fibrocavitaria: se presenta en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente, como EPOC, bronquiectasias, TB previa u otra enfermedad pulmonar estructural.
 2. Enfermedad nodular-bronquiectásica: afecta población femenina de mediana edad o mayor y de localización en lóbulo superior y lóbulo medio.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - CLÍNICA MNT-EP

Tomado de:

Jamal F, Hammer MM. Nontuberculous Mycobacterial Infections. Radiol Clin North Am. 2022 May;60(3):399-408.

- El compromiso pulmonar de MNT se observa en población de edad avanzada
 - Patrón más común: enfermedad bronquiectasia y nódulos en las zonas medias del pulmón en mujeres sin enfermedad pulmonar previa,
 - Patrón común: enfermedad cavitaria similar a los de TB pulmonar en hombres con enfermedad pulmonar subyacente preexistente.
- Diagnóstico mediante imágenes y aislamiento de micobacterias en esputo o en lavado bronquial en un paciente sintomático.
- MAC es el agente más común.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - CLÍNICA MNT-EP

Tomado de:

Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, Bell SC, Thomson RM, Miles JJ. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease.

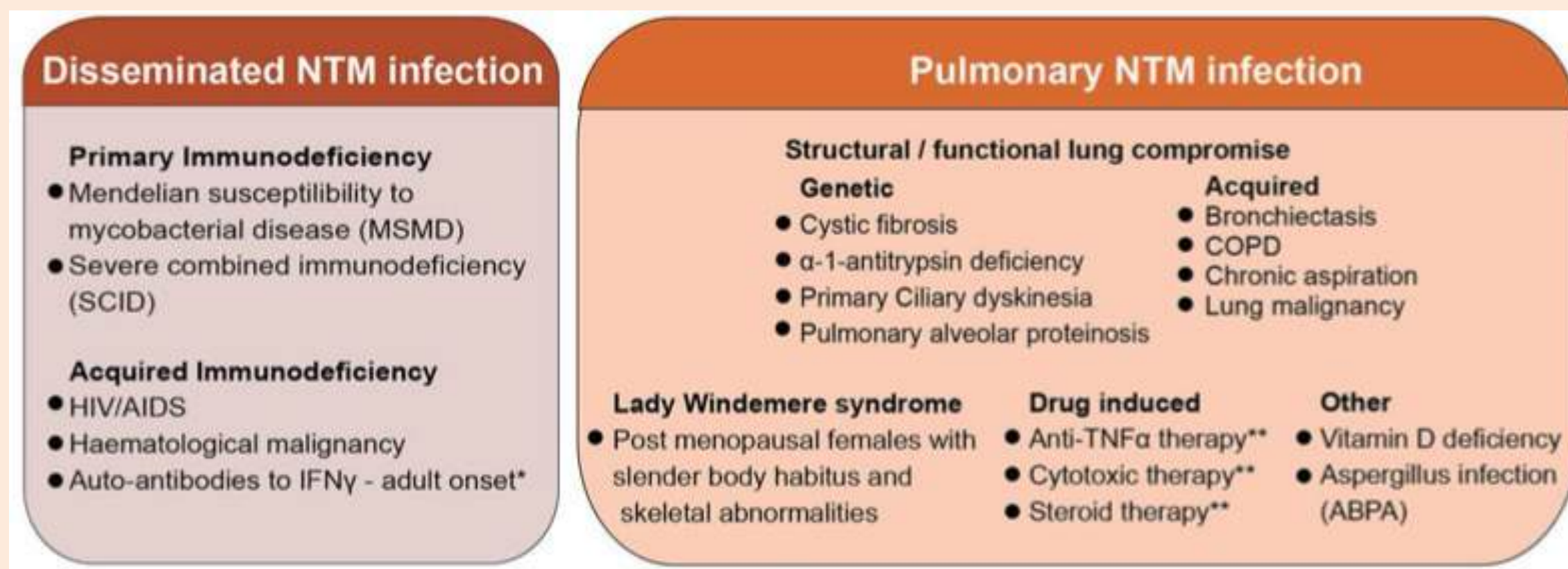
Front Immunol. 2020 Mar 3;11:303. doi: 10.3389/fimmu.2020.00303.

La denominada enfermedad pulmonar MNT-EP tiene una patología compleja y de evolución insidiosa.

Cual es el modo de transmisión y cual es el período de incubación (meses ?, años ?).

Se describen tres formas: fibrocavitaria, bronquiectasica y como neumonitis de hipersensibilidad.

Se ha planteado que las MNT-EP sean reconocidas como una amenaza emergente que causa una morbilidad y mortalidad significativa tanto en poblaciones inmunocompetentes como en poblaciones inmunocomprometidas.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - CLÍNICA MNT-EP

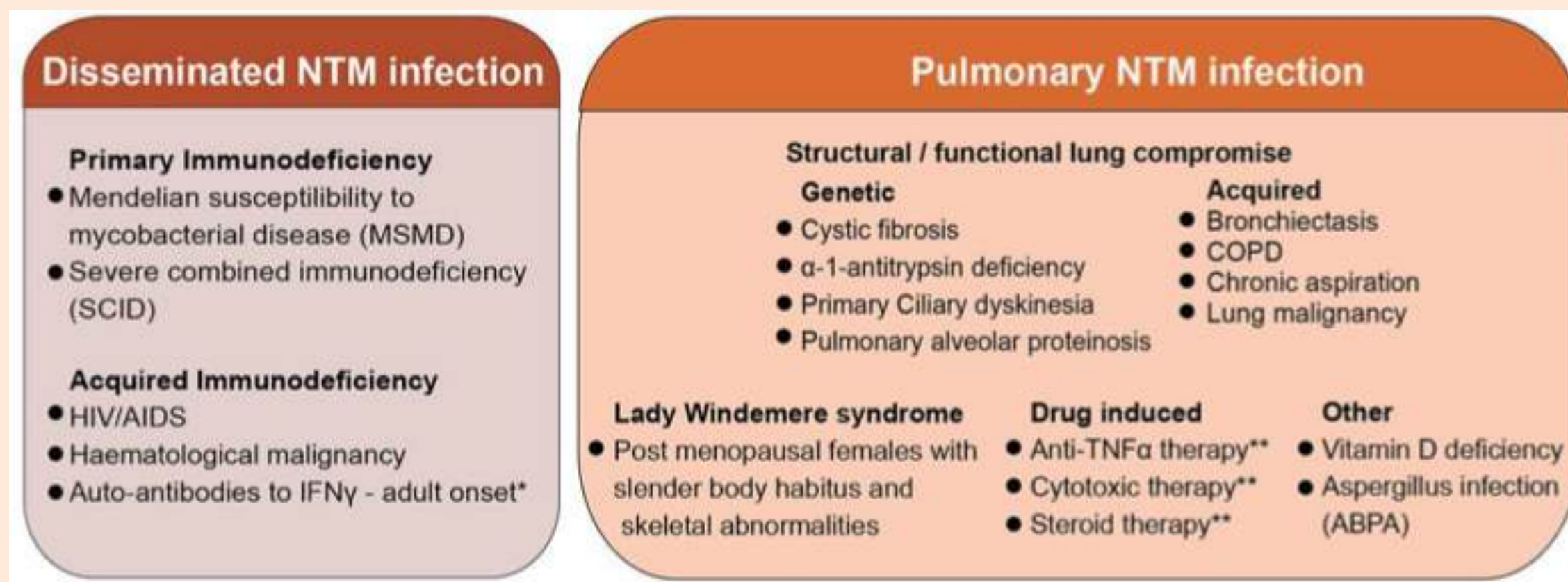
Tomado de:

Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, Bell SC, Thomson RM, Miles JJ. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease.

Front Immunol. 2020 Mar 3;11:303. doi: 10.3389/fimmu.2020.00303.

Una cuarta cohorte es la descrita como síndrome de "Lady Windermere" que incluye mujeres posmenopáusicas blancas de edad avanzada que se presentan clásicamente con MNT-EP del lóbulo medio o lingula. Puede asociarse un fenotipo de complexión delgada, pectus excavatum, escoliosis y prolapso de la mitral y sin disfunción inmune.

Los defectos genéticos identificados recientemente que podrían contribuir a la susceptibilidad en estos pacientes de "Lady Windemere" incluyen mutaciones relacionadas con el gen CFTR, función ciliar y otros defectos genéticos.



Micobacteriosis identificadas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia entre 2012 y 2016

Claudia Llerena, Angélica Valbuena, Angie Paola Zabaleta

Grupo de Micobacterias, Laboratorio Nacional de Referencia,
Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Biomédica 2018;38:87-94

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.4143>

Micobacteriosis pulmonar (n=156)	n (%)
Especie identificada	
Complejo <i>Mycobacterium avium</i>	81 (51,9)
<i>M. abscessus</i>	32 (20,5)
<i>M. fortuitum</i>	15 (9,6)
<i>M. kansasii</i>	6 (3,8)
<i>M. chelonae</i>	5 (3,2)
<i>M. mucogenicum</i>	4 (2,6)
<i>M. szulgai</i>	4 (2,6)
<i>Mycobacterium</i> spp.	4 (2,6)
<i>M. simiae</i>	3 (1,9)
<i>M. goodii</i>	1 (0,6)
<i>M. scrofulaceum</i>	1 (0,6)
Factor predisponente asociado	
Personas con tratamiento previo para tuberculosis	52 (33,3)
Personas con infección simultánea con HIV	31 (19,9)
EPOC	10 (6,4)
Otros factores inmunosupresores	7 (4,5)
Diabetes	6 (3,8)
Desnutrición	1 (0,6)
Sin factor predisponente asociado	49 (31,4)
Micobacteriosis cutánea (n=71)	
Especie identificada	
<i>M. abscessus</i>	39 (54,9)
<i>M. fortuitum</i>	15 (21,1)
<i>M. chelonae</i>	10 (14,1)
Complejo <i>M. avium</i>	4 (5,6)
<i>M. marinum</i>	2 (2,8)
<i>M. kansasii</i>	1 (1,4)
Factor predisponente asociado	
Otros factores inmunosupresores	5 (7,0)
Diabetes	1 (1,4)
Persona con infección simultánea por HIV	3 (4,2)
Sin factor predisponente asociado	62 (87,3)

Micobacteriosis diseminada (n=29)	n (%)
Especie identificada	
Complejo <i>M. avium</i>	20 (69,0)
<i>M. fortuitum</i>	3 (10,3)
<i>M. simiae</i>	2 (6,9)
<i>M. kansasii</i>	2 (6,9)
<i>M. abscessus</i>	1 (3,4)
<i>M. malmoense</i>	1 (3,4)
Factor predisponente asociado	
Persona que vive con HIV	15 (51,7)
Otros factores inmunosupresores	5 (17,2)
Personas con tratamiento previo para tuberculosis	1 (3,4)
Diabetes	1 (3,4)
Sin factor predisponente asociado	7 (24,1)
Micobacteriosis linfática (n=7)	
Especie identificada	
Complejo <i>M. avium</i>	5 (71,4)
<i>M. fortuitum</i>	1 (14,3)
<i>M. szulgai</i>	1 (14,3)
Factor predisponente asociado	
Persona con infección simultánea por HIV	6 (85,7)
Sin factor predisponente asociado	1 (14,3)
Sin información sobre tipo de micobacteriosis (n=10)	
Especie identificada	
Complejo <i>M. avium</i>	5 (50)
<i>M. abscessus</i>	3 (30)
<i>M. fortuitum</i>	2 (20)
Factor predisponente asociado	
Personas con tratamiento previo para tuberculosis	4 (40)
Diabetes	1 (10)
Sin factor predisponente asociado	5 (50)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS MAC - CLÍNICA

Tomado de:

van Ingen J, Turenne CY, Tortoli E, Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA. A definition of the *Mycobacterium avium* complex for taxonomical and clinical purposes, a review. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018 Nov;68(11):3666-3677.

Table 5. Human clinical diseases associated with *Mycobacterium avium* complex members

Species	Associated clinical disease	% pulmonary isolates that met ATS criteria
<i>M. avium</i>	Pulmonary, lymphadenitis, disseminated disease, osteomyelitis, skin and soft tissue infection	
<i>M. intracellulare</i>	Pulmonary, lymphadenitis, disseminated disease, osteomyelitis, skin and soft tissue infection	
<i>M. arosiense</i>	Pulmonary, osteomyelitis, skin and soft tissue infection	1/5
<i>M. chimaera</i>	Pulmonary, osteomyelitis, endocarditis, disseminated disease	3/90
<i>M. colombiense</i>	Disseminated disease	–
<i>M. vulneris</i>	Lymphadenitis, skin and soft tissue infection	0/2
<i>M. marseillense</i>	No clinical data	No data
<i>M. bouchedurhonense</i>	No clinical data	No data
<i>M. timonense</i>	No clinical data	No data
<i>M. yongonense</i>	Pulmonary	1/3
<i>M. paraintracellulare</i>	Pulmonary	No data



Gopalaswamy et al. *Journal of Biomedical Science* (2020) 27:74
<https://doi.org/10.1186/s12929-020-00667-6>

Journal of Biomedical Science




REVIEW

Open Access

Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment



Radha Gopalaswamy¹, Sivakumar Shanmugam¹, Rajesh Mondal¹ and Selvakumar Subbian^{2*} 



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS – DX DIFERENCIAL MTB

Tomado de:

Gopaldaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. J Biomed Sci. 2020 Jun 17;27(1):74.

Table 1 Summary of key features of pulmonary TB and NTM diseases

Category	Tuberculosis (TB)	Pulmonary Non-tuberculous mycobacteria (NTM) infections
1. Causative agent	<i>M. tuberculosis</i> complex organisms	<i>M. avium</i> complex, <i>M. abscessus</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. xenopi</i>
2. Mode of transmission	Inhalation of contaminated aerosols from patients with pulmonary TB	Primarily acquired from the environment - lack of person-to-person transmission
3. Sex with higher disease burden	Male	Female
4. Predisposition/ Co-morbidities	HIV, DM, Immunosuppression	Bronchiectasis, Previous history of TB, CF, COPD
5. Diagnosis		
5.1 Clinical	Lung involvement, alveolar infiltration, cavitation, lymphadenopathy and pleural effusion	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or an HRCT scan that shows multifocal bronchiectasis with multiple small nodules



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - DX DIFERENCIAL MTB

Tomado de:

Gopaldaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. J Biomed Sci. 2020 Jun 17;27(1):74.

Table 1 Summary of key features of pulmonary TB and NTM diseases

Category	Tuberculosis (TB)	Pulmonary Non-tuberculous mycobacteria (NTM) infections
5.4 Molecular biological test	TB Ag MPT64 RAPID Nucleic acid amplification test (NAAT) – Amplified Mycobacterium tuberculosis direct (MTD); Amplicor Mycobacterium tuberculosis Test; Xpert MTB-Rif system; Xpert MTB-Rif Ultra Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-based MTB detection system; Cross-priming amplification (CPA)-based TB diagnostic system; CE-IVD Genedrive; Anyplex II MTB/MDR and MTB/XDR; Anyplex MTB/NTM MDR-TB kit; EZplex MTBC/NTM; VereMTB Detection Kit Line probe assays (LiPA) – Inno-LiPA Mycobacteria assay; Genotype Mycobacterium CM and AS assays Others - MALDI-TOF Next gen sequencing	TB Ag MPT64 RAPID – to differentiate M. tb complex from NTM HPLC PCR-RFLP ; PCR sequencing NAATs – Accuprobe analysis Anyplex MTB/NTM MDR-TB EZplex MTBC/NTM; Genedia MTB/NTM Detection Kit LiPAs – Inno-LiPA Mycobacteria assay; GenoType Mycobacterium CM -AS Others - MALDI-TOF Next gen sequencing



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - DX DIFERENCIAL MTB

Tomado de:

Giller D, Scherbakova G, Enilenis I et al.

Comparison of Clinical and Radiographic Signs of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Destructive Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis and a Combination of Nontuberculous Mycobacterium Pulmonary Disease and Pulmonary Tuberculosis. Pathogens. 2023 Jun 29;12(7):887.

Es muy probable un dx previo erróneo de TB en casos de MNT o una enfermedad pulmonar mixta TB/MNT.

Se estudiaron las diferencias clínicas y rx entre:

- Grupo 1: 20 pacientes con MNT
- Grupo 2: 23 pacientes con MNT y TBP.
- Grupo 3: 40 pacientes con TBP XDR.

En comparación con el grupo 3, los grupos 1 y 2 tienen una incidencia mayor de hemorragias pulmonares.

No se detectaron síntomas clínicos ni radiográficos patognomónicos entre los grupos 1 y 2.

En el grupo 2 el dx correcto se hizo frecuentemente luego de estudios de patología.

La presencia de un curso indolente, hemoptisis y bronquiectasias en presencia de BAAR permite sospechar una combinación de TB y MNT.

En el Grupo 3 hubo la mayor proporción de lesiones cavitarias, lesiones bilaterales y número de segmentos pulmonares afectados.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - DIAGNÓSTICO

Tomado de:

Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020 Jul 7;56(1):2000535.

Table 2. Clinical and Microbiologic Criteria for Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease^a

Clinical	Pulmonary or Systemic Symptoms	Both Required
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	
<i>and</i>	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic ^b	1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or 2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage or 3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM	

Source: Official ATS/IDSA statement [4].

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - DIAGNÓSTICO MNT-EP

Tomado de:

Flume PA, Griffith DE, Chalmers JD, Daley CL, Olivier K, O'Donnell A, Aksamit T, Kasperbauer S, Leitman A, Winthrop KL. Development of Drugs for Nontuberculous Mycobacterial Disease: Clinicians' Interpretation of a US Food and Drug Administration Workshop. Chest. 2021 Feb;159(2):537-543.

Se basa en los síntomas clínicos, los hallazgos radiológicos y la identificación de NTM en cultivos de muestras respiratorias.

Los signos y síntomas pueden ser pulmonares (p. ej., tos persistente, producción de esputo, hemoptisis) o sistémicos (p. ej., fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga).

Las características radiológicas incluyen densidades nodulares o de árbol en yema, consolidación y cavidades, frecuentemente en el contexto de bronquiectasias o enfisema.

Los signos y síntomas no son específicos de MNM-PD.

Es común que los pacientes tengan síntomas durante años antes del diagnóstico.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - DIAGNÓSTICO MNT-EP

Tomado de:
Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016 Jan;71 Suppl 1(Suppl 1):i1-22.

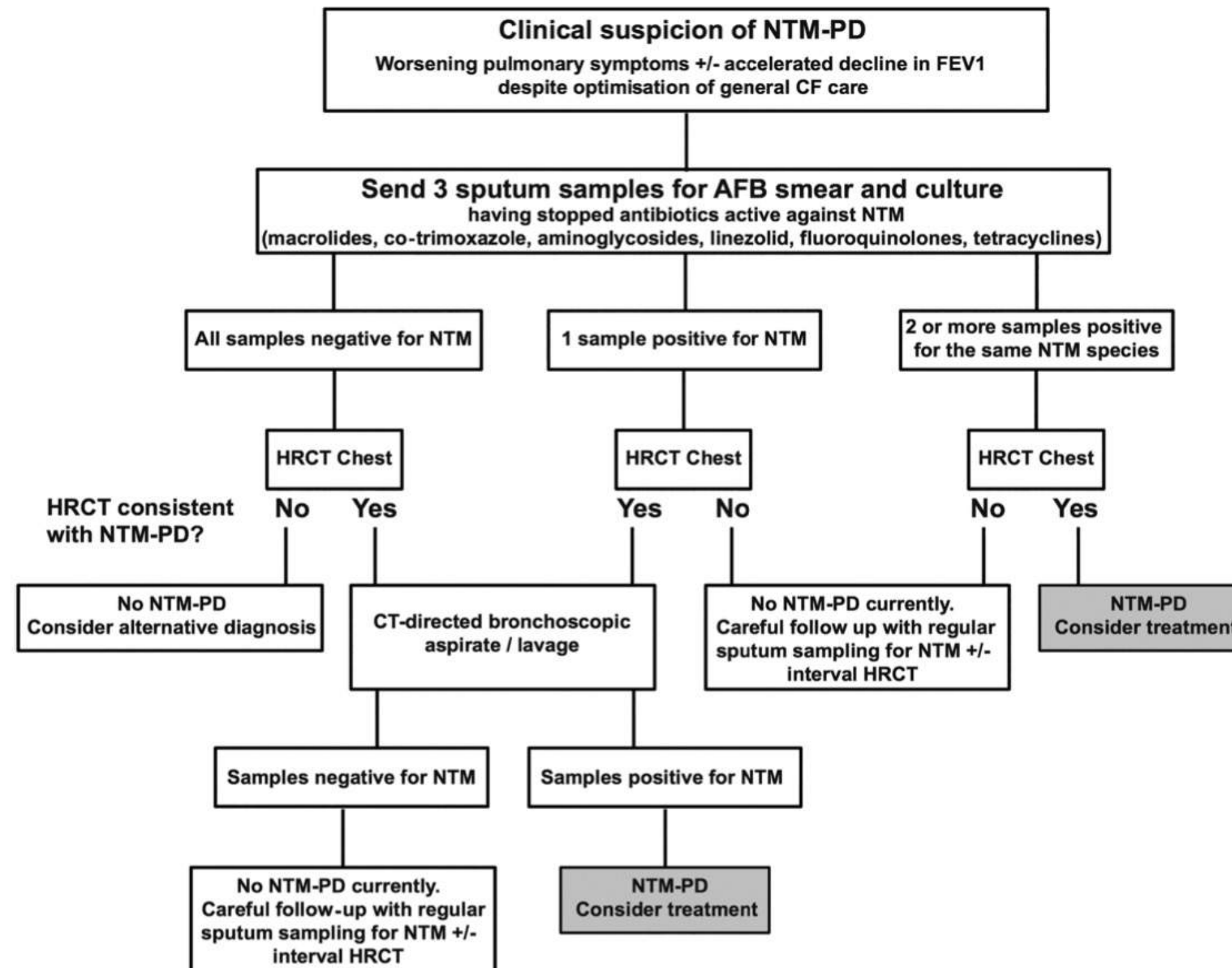
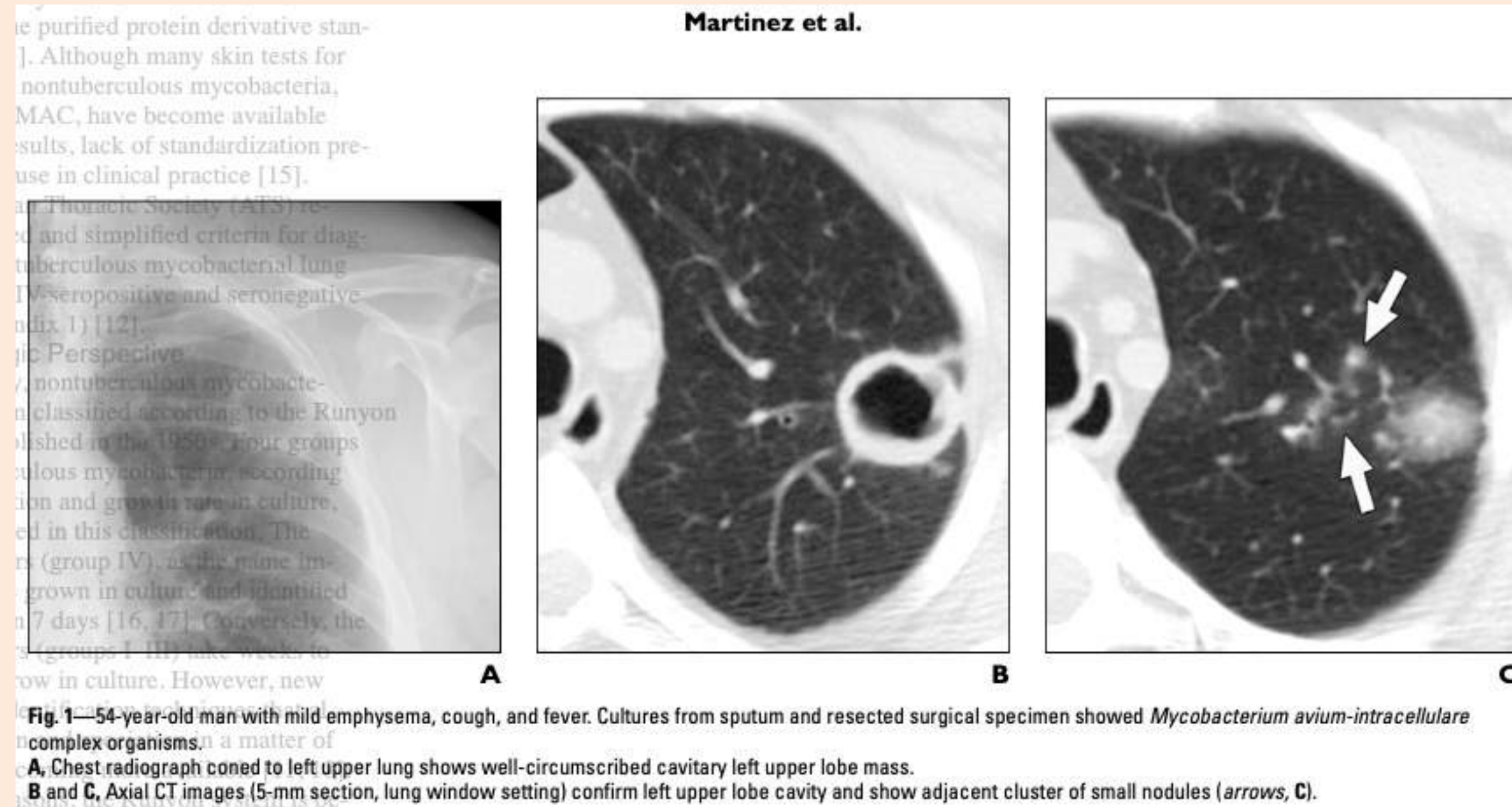


Figure 1 A suggested algorithm for the investigation of individuals with clinical suspicion of NTM-PD (AFB, acid-fast bacilli; CF, cystic fibrosis; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; HRCT, high-resolution CT; NTM-PD, non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease).



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - IMÁGENES

Tomado de:
Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jul;189(1):177-86. doi: 10.2214/AJR.07.2074. PMID: 17579169.



**FORMA CAVITARIA
DX DE ENFISEMA
*M. avium***



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - IMÁGENES

Tomado de:

Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jul;189(1):177-86. doi: 10.2214/AJR.07.2074. PMID: 17579169.

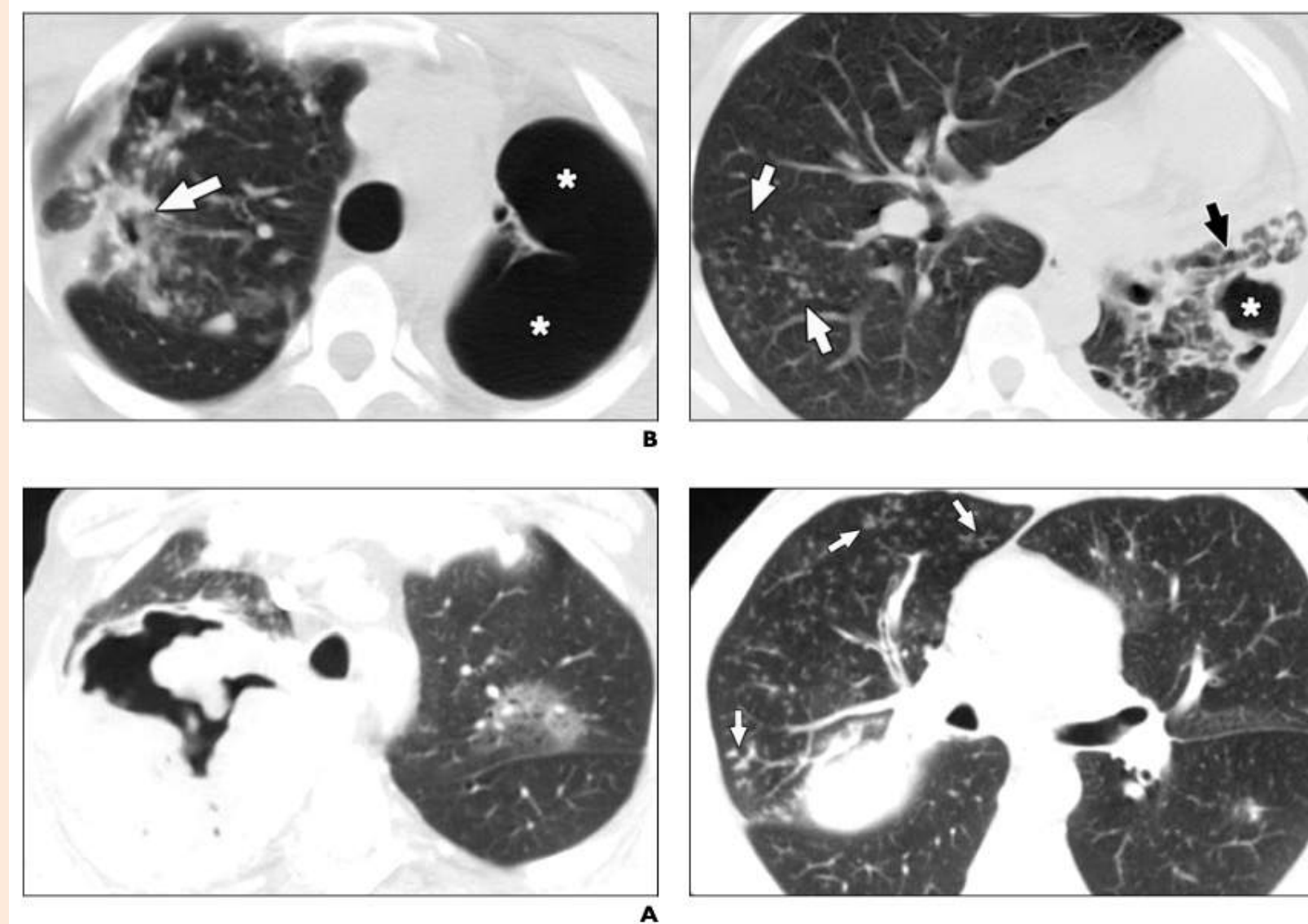


Fig. 3—37-year-old man with chronic cough. Cultures of bronchoalveolar lavage fluid showed *Mycobacterium chelonae* organisms.
A, Axial CT image (1.25-mm section, lung window setting) shows large cavity in right upper lobe with lobular intracavitary mass. Note ground-glass opacity in left upper lobe, possibly representing additional focus of infection. Histopathologic analysis of resected specimen showed necrotic lung in cavity.
B, Axial CT image (1.25-mm section, lung window setting) obtained at more caudal level shows tree-in-bud opacities (arrows) consistent with endobronchial spread of infection.

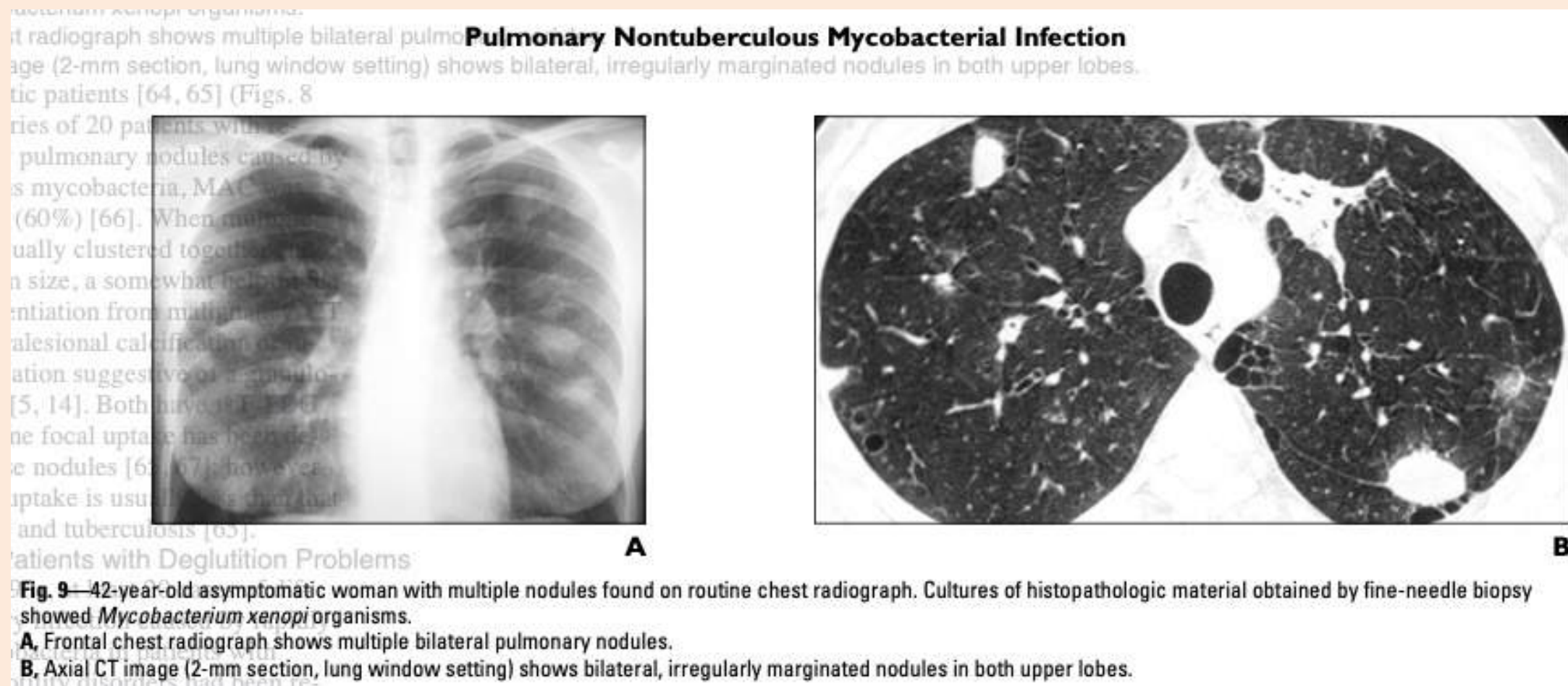
FORMA CAVITARIA Y NODULAR
M. chelonae



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - IMÁGENES

Tomado de:

Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jul;189(1):177-86. doi: 10.2214/AJR.07.2074. PMID: 17579169.



**FORMA NODULAR
ASINTOMÁTICO
*M. xenopi***



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - IMÁGENES

Tomado de:
Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jul;189(1):177-86. doi: 10.2214/AJR.07.2074. PMID: 17579169.

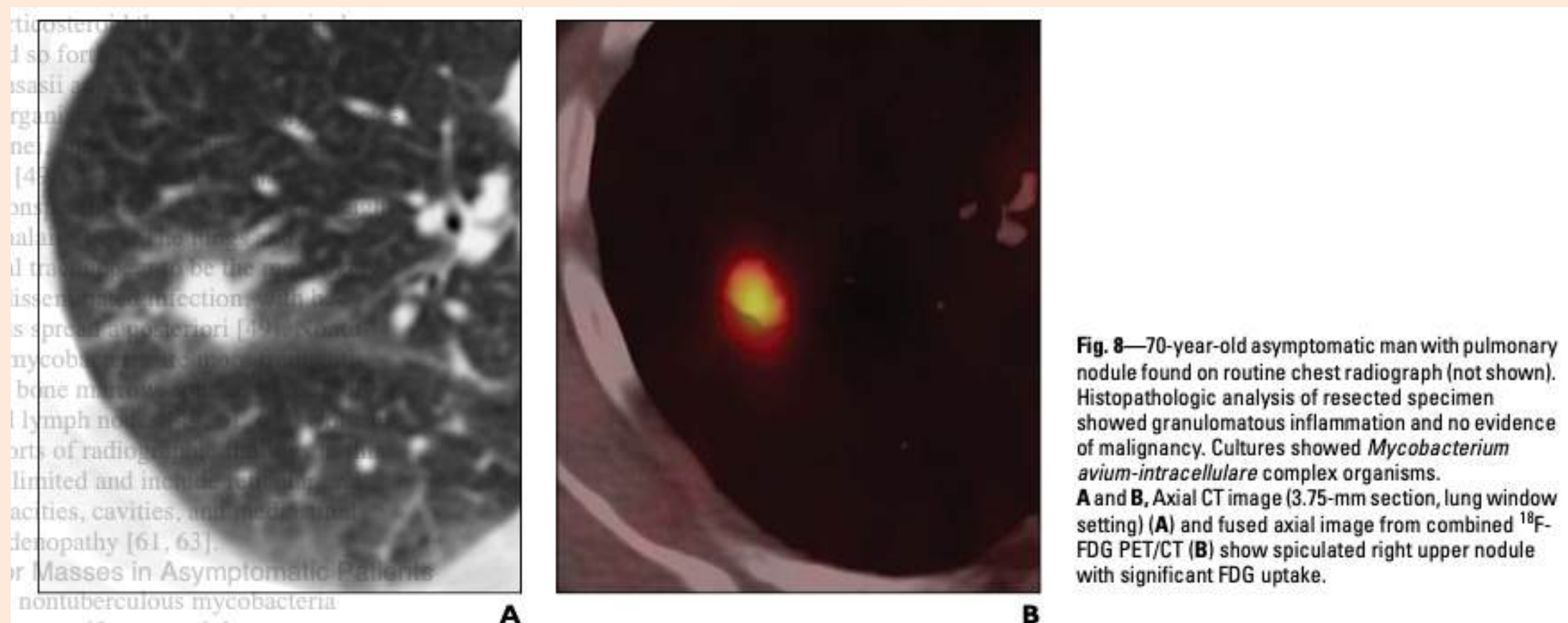


Fig. 8—70-year-old asymptomatic man with pulmonary nodule found on routine chest radiograph (not shown). Histopathologic analysis of resected specimen showed granulomatous inflammation and no evidence of malignancy. Cultures showed *Mycobacterium avium-intracellulare* complex organisms. **A** and **B**, Axial CT image (3.75-mm section, lung window setting) (**A**) and fused axial image from combined ¹⁸F-FDG PET/CT (**B**) show spiculated right upper nodule with significant FDG uptake.

**FORMA NODULAR
ASINTOMÁTICO
*M. avium***



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - IMÁGENES

Tomado de:
Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jul;189(1):177-86. doi: 10.2214/AJR.07.2074. PMID: 17579169.

ATELECTASIA LOBULO MEDIO
BRONQUIECTASIAS
SINDROME LADY WINDERMERE
M. avium

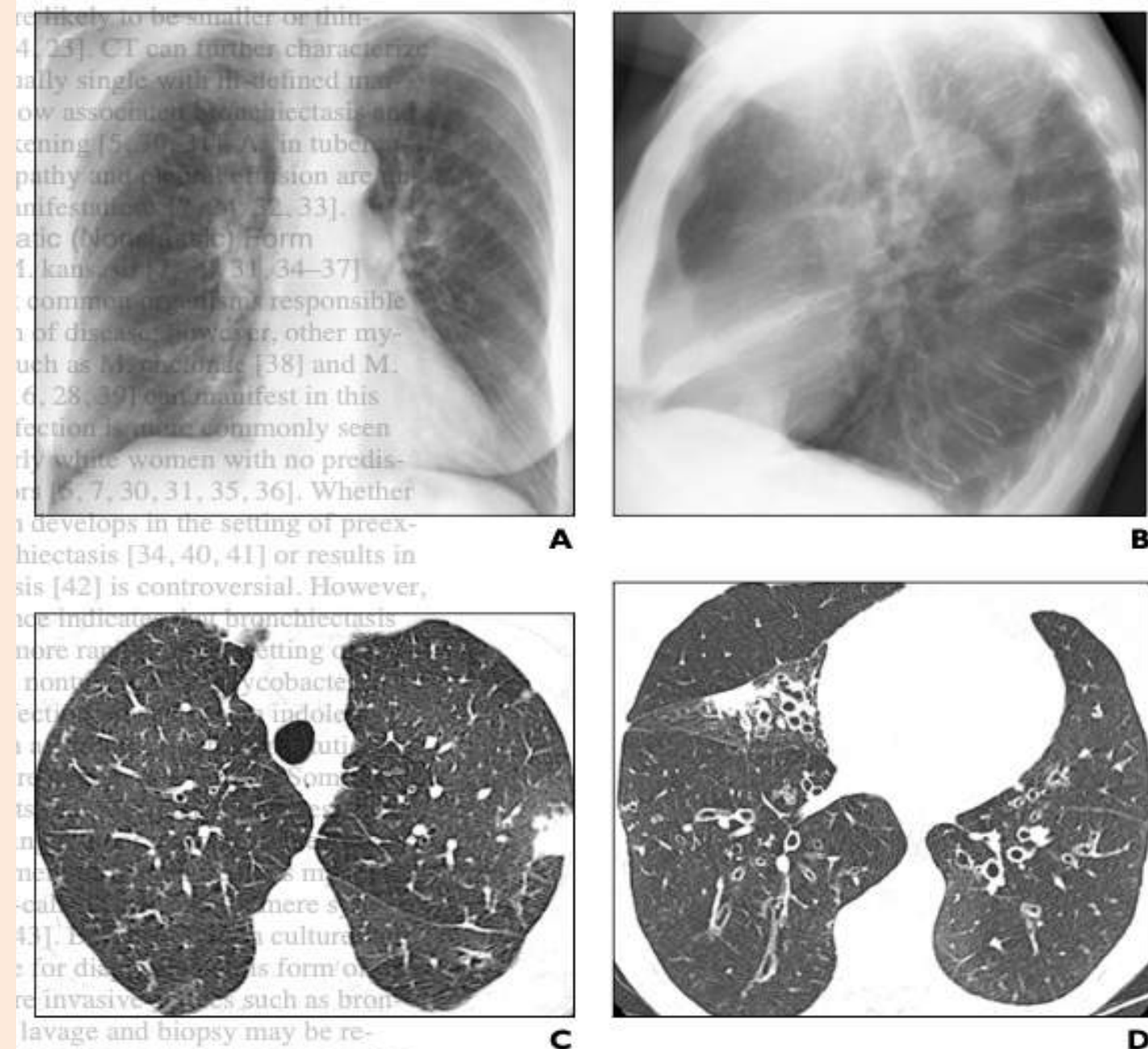


Fig. 5—67-year-old woman with chronic cough and weight loss. Sputum cultures showed *Mycobacterium avium-intracellulare* complex organisms.
A, Frontal chest radiograph shows hyperinflation and subtle opacity in right middle lobe. Note symmetric bilateral apical scarring.
B, Lateral chest radiograph shows hyperinflation and atelectasis of right middle lobe.
C and **D**, Axial CT images (1-mm section, lung window setting) show diffuse mosaic attenuation and bronchiectases. Note atelectasis of right middle lobe and small peripheral foci of consolidation in left upper lobe.

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - IMÁGENES

Tomado de:

Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jul;189(1):177-86. doi: 10.2214/AJR.07.2074. PMID: 17579169.

**LINFADENOPATIAS
NODULOS MILIARES
DX DE SIDA
*M. Avium***

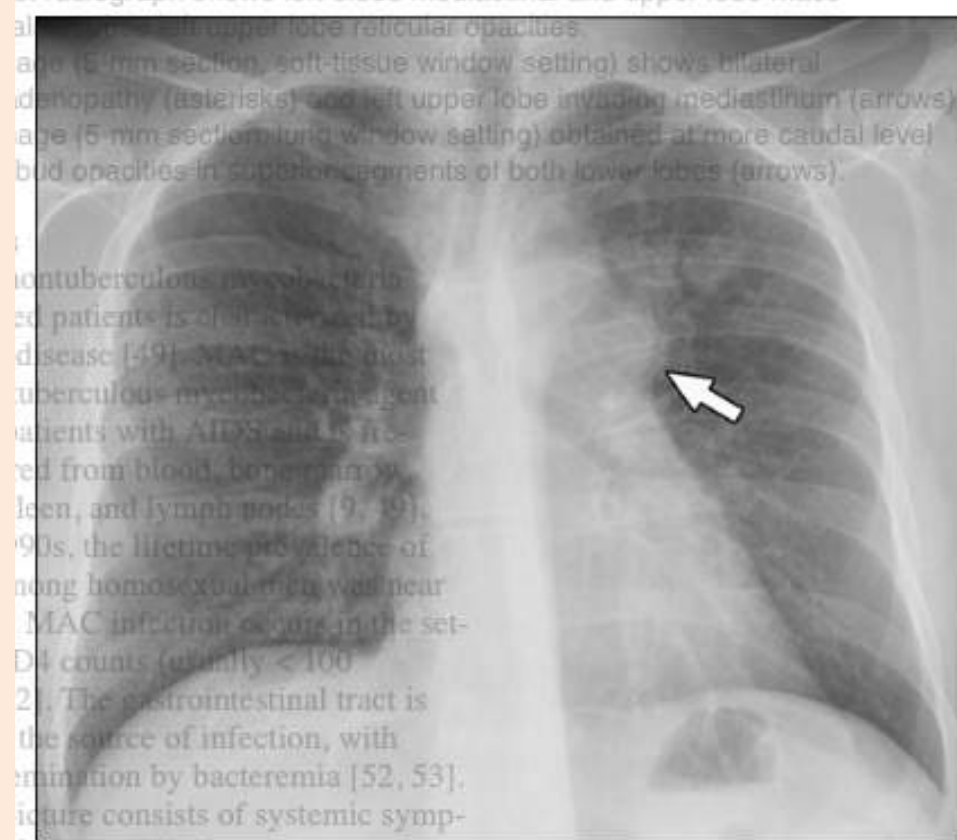
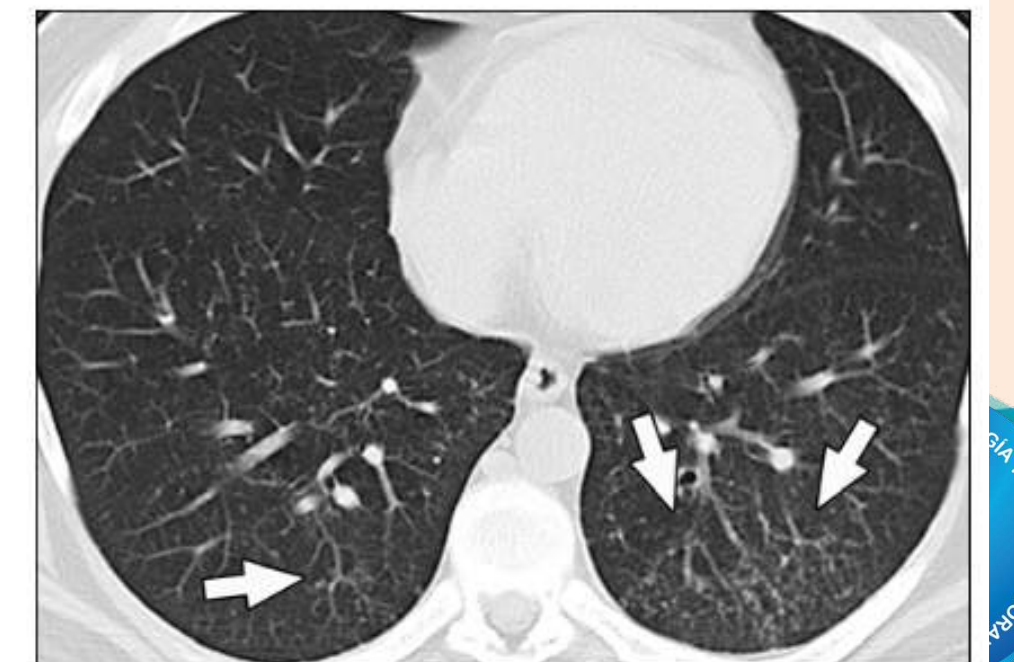
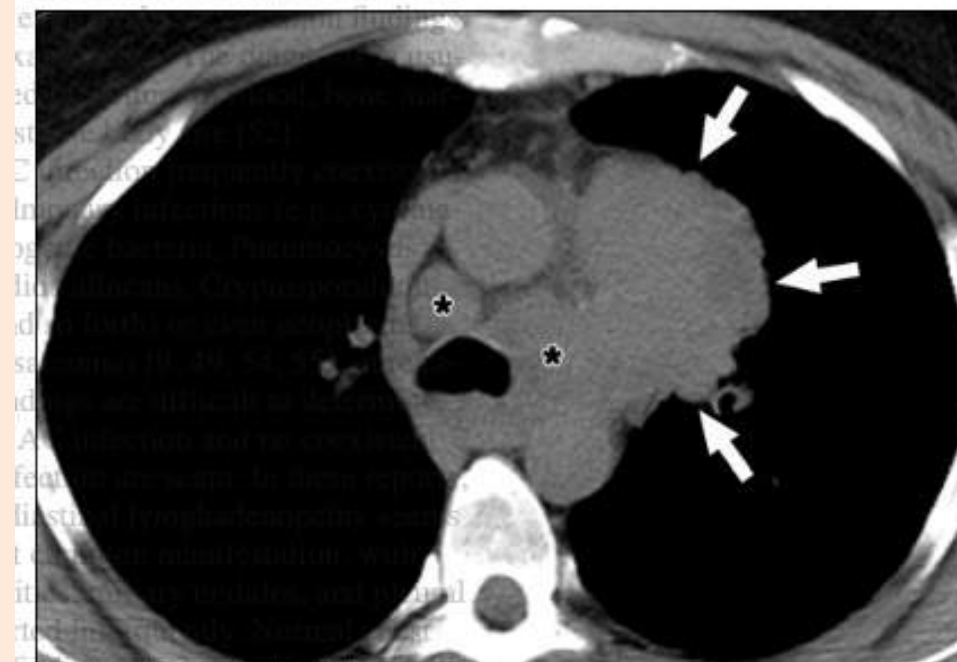


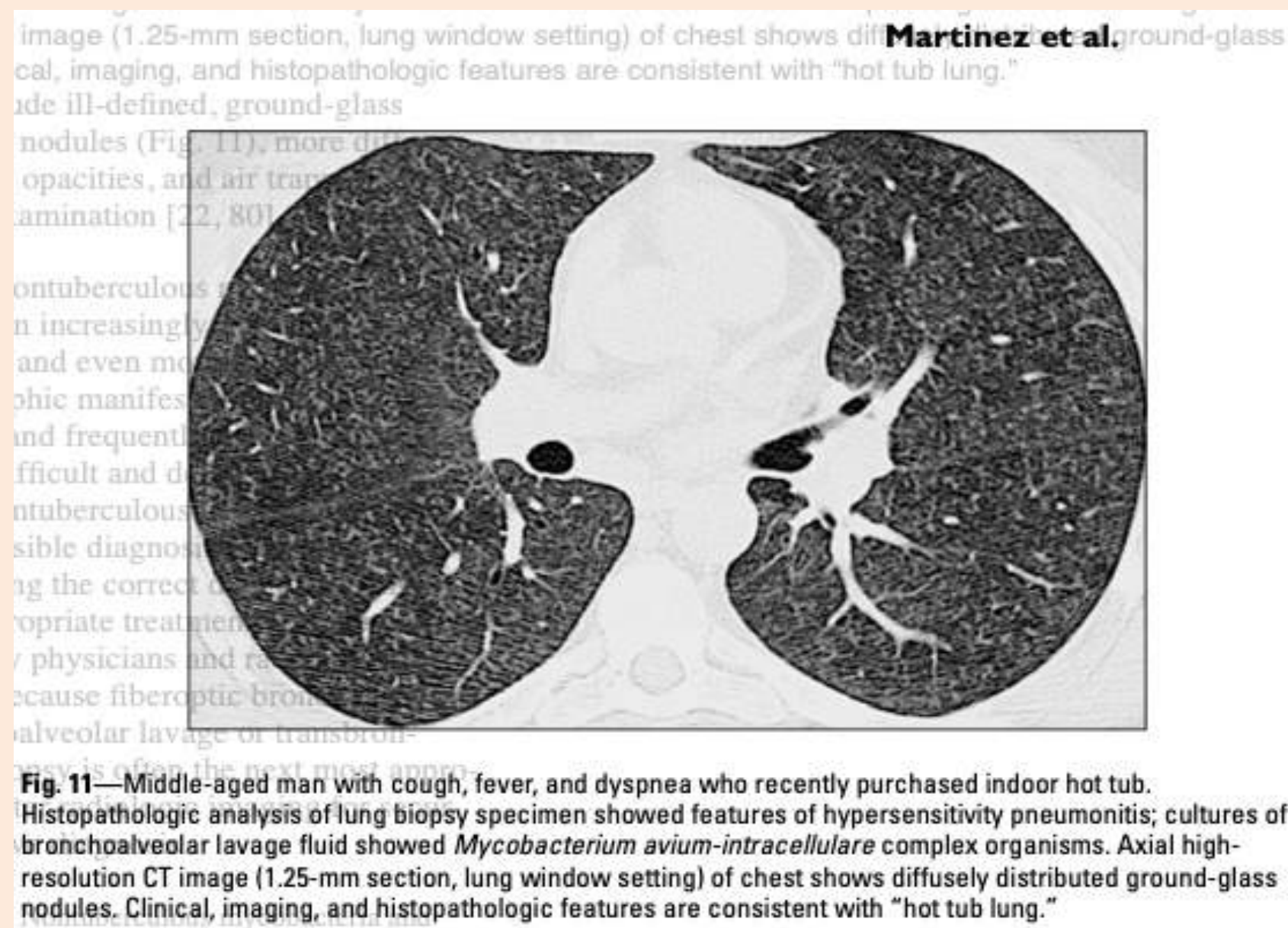
Fig. 6—41-year-old man with AIDS, CD4 count of 166 cells/mL, and viral load of 153,000 cells/mL, with cough and fever. Cultures of sputum and histopathologic material obtained at mediastinal biopsy showed *Mycobacterium avium-intracellulare* complex organisms. Biopsies were negative for neoplasm.
A, Frontal chest radiograph shows left-sided mediastinal and upper lobe mass (arrow). Note also subtle left upper lobe reticular opacities.
B, Axial CT image (5-mm section, soft-tissue window setting) shows bilateral paratracheal adenopathy (asterisks) and left upper lobe invading mediastinum (arrows).
C, Axial CT image (5-mm section, lung window setting) obtained at more caudal level shows tree-in-bud opacities in superior segments of both lower lobes (arrows).



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - IMÁGENES

Tomado de:

Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jul;189(1):177-86. doi: 10.2214/AJR.07.2074. PMID: 17579169.



NEUMONÍTIS DE HIPERSENSIBILIDAD - HOT TUB LUNG
NODULOS VIDRIO ESMERILADO
M. avium



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - IMÁGENES

Tomado de:

Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection.

AJR Am J Roentgenol. 2007 Jul;189(1):177-86. doi: 10.2214/AJR.07.2074. PMID: 17579169.

Los patrones de infección comunes y bien reconocidos incluyen enfermedades cavitarias y bronquiectásicas e infecciones en pacientes con SIDA.

Las manifestaciones menos comunes o bien reconocidas incluyen nódulos o masas que simulan malignidad, neumonitis por hipersensibilidad y otras.

El diagnóstico definitivo puede ser difícil y los patrones pueden superponerse.

El diagnóstico oportuno requiere un alto índice de sospecha y conocimiento del espectro de características clínicas y radiológicas.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - GUÍAS

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K. An official ATS/IDSA statement: **diagnosis, treatment, and prevention** of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* **2007** Feb 15;175(4):367-416.

Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, Noone PG, Bilton D, Corris P, Gibson RL, Hempstead SE, Koetz K, Sabadosa KA, Sermet-Gaudelus I, Smyth AR, van Ingen J, Wallace RJ, Winthrop KL, Marshall BC, Haworth CS; US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the **management** of non-tuberculous mycobacteria in individuals with **cystic fibrosis**. *Thorax.* **2016** Jan;71 Suppl 1(Suppl 1):i1-22.

Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurensen IF, Leitch A, Loebinger MR, Milburn HJ, Nightingale M, Ormerod P, Shingadia D, Smith D, Whitehead N, Wilson R, Floto RA. British Thoracic Society guidelines for the **management** of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* **2017** Nov;72(Suppl 2):ii1-ii64.



MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS - GUÍAS

van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, Griffith DE, Guglielmetti L, Holland SM, Huitt GA, Koh WJ, Lange C, Leitman P, Marras TK, Morimoto K, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Thomson R, Tortoli E, Wallace RJ Jr, Winthrop KL, Wagner D; for NTM-NET. **Treatment** outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J.* **2018** Mar 22;51(3):1800170.

Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. **Treatment** of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* **2020** Jul 7;56(1):2000535.

Lange C, Böttger EC, Cambau E, Griffith DE, Guglielmetti L, van Ingen J, Knight SL, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, Wagner D, Winthrop K, Daley CL; Consensus **management recommendations for less common** non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Lancet Infect Dis.* **2022** Jul;22(7):e178-e190.



TRATAMIENTO MNT

Tomado de:

Johnson TM, Byrd TF, Drummond WK et al.

Contemporary Pharmacotherapies for Nontuberculosis Mycobacterial Infections: A Narrative Review.

Infect Dis Ther. 2023 Feb;12(2):343-365. doi: 10.1007/s40121-022-00750-5.

Las infecciones por MNT constituyen un problema mundial importante debido a su naturaleza ubicua, resistencia inherente a los medicamentos y su creciente incidencia.

Diseñar tratamientos seguros y eficaces para las MNT es un desafío debido a la variabilidad en los regímenes de tratamiento para diferentes especies de micobacterias, sitios de infección y gravedad de la enfermedad.

Los diseños del tratamiento de MNT generalmente incluyen el uso de al menos dos medicamentos, que pueden incluir una etapa intensiva seguida de una etapa de mantenimiento.

Los tratamientos emergentes incluyen derivados de tetraciclina, oxazolidinonas, combinación de b-lactámicos, inhibidores de b-lactamasa y terapia con fagos.



TRATAMIENTO MNT-EP

Tomado de:

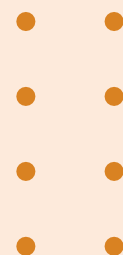
Flume PA, Griffith DE, Chalmers JD, Daley CL, Olivier K, O'Donnell A, Aksamit T, Kasperbauer S, Leitman A, Winthrop KL. Development of Drugs for Nontuberculous Mycobacterial Disease: Clinicians' Interpretation of a US Food and Drug Administration Workshop. Chest. 2021 Feb;159(2):537-543.

La FDA convocó un taller para discutir los desafíos y consideraciones del diseño de ensayos clínicos relacionados con el tratamiento de la MNT-PD.

Los temas incluyeron los puntos finales de los ensayos clínicos, la necesidad de diseños de estudio más cortos, criterios de valoración primarios tempranos y brazos de control con placebo.

Participaron médicos, representantes de la industria y la FDA.

La mayoría de las personas tienen una respuesta microbiológica al tratamiento, pero faltan datos que correlacionen la disminución de la carga bacilar con los resultados.



TRATAMIENTO MNT-EP

Tomado de:

Flume PA, Griffith DE, Chalmers JD, Daley CL, Olivier K, O'Donnell A, Aksamit T, Kasperbauer S, Leitman A, Winthrop KL. Development of Drugs for Nontuberculous Mycobacterial Disease: Clinicians' Interpretation of a US Food and Drug Administration Workshop. Chest. 2021 Feb;159(2):537-543.

El tratamiento de la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas suele incluir múltiples antibióticos durante un período prolongado y puede ser difícil de tolerar.

Las guías publicadas ofrecen recomendaciones para el tratamiento, pero actualmente solo hay dos productos aprobados por la FDA para tratar la MNT: amikacina liposomal inhalada para infección refractaria debida al complejo *M. avium* y macrólidos para la infección por MAC diseminada en pacientes con VIH.

Se necesitan nuevas terapias para la MNT-PD para mejorar los resultados clínicos; reutilizar medicamentos existentes o desarrollar nuevos fármacos.

Se requieren diseños de ensayos clínicos que puedan demostrar eficacia y seguridad en estudios que sean factibles y éticos.



Classification and major groups	Pharmacotherapeutics	
	Preferred agents ^a	Alternative agents
Slow-growing NTM (colonization > 7 days)		
<i>M. avium</i> complex ^b	AMK, AZM, EMB, RFB, RIF	BDQ, CLO, CLR, CZA, ETO, LZD, MXF, SXT, TGC, TZD
<i>M. kansasii</i>	AZM, CIP, EMB, INH, LVX, MXF, RFB, RIF	AMK, BDQ, CLO, CLR, LZD, SXT, TGC, TZD
<i>M. marinum</i>	AZM, EMB, RFB, RIF	AMK, CIP, CLR, DOX, INH, IPM, LVX, LZD, MIN, MXF, SXT, TZD
<i>M. scrofulaceum</i>	AZM, CIP, CLR, LVX, MXF	EMB, LZD, MIN, RFB, RIF
<i>M. haemophilum</i>	AZM, CIP, CLR, RFB, RIF	AMK, CLO, DOX, SXT
<i>M. terrae</i> complex ^c	AZM, CLR, EMB, RIF	AMK, CIP, ETO, LVX, LZD, MXF, SXT
<i>M. xenopi</i>	AZM, CLR, EMB, RFB, RIF	AMK, INH, LVX, MXF
<i>M. ulcerans</i>	AMK, AZM, EMB, RFB, RIF	CLR, MXF, SXT, TET
<i>M. malmoense</i>	AZM, EMB, LVX, MXF, RFB, RIF	CLR, INH
<i>M. celatum</i>	AZM, EMB, LVX, MXF, RFB	AMK, CLR, INH, PZA
<i>M. genavense</i>	AZM, RFB, RIF	AMK, CLO, CLR, EMB, LVX, MXF
<i>M. simiae</i> complex ^d	CLR, EMB, MXF, RFB, RIF, SXT	AMK, CLO, LZD
<i>M. szulgai</i>	AZM, EMB, RIF	AMK, CLR, INH, LVX, MXF, PZA
<i>M. goodii</i>	AZM, CLR, EMB, RIF	INH, LVX, LZD, MXF, RFB, SXT



Classification and major groups	Pharmacotherapeutics	
	Preferred agents ^a	Alternative agents
Rapid-growing NTM (colonization ≤ 7 days)		
<i>M. fortuitum</i> complex ^e	AMK, CIP, DOX, IPM, LVX, MIN, MXF, SXT	FOX, LZD, OMC, TGC, TOB
<i>M. chelonae</i>	AZM, IPM, LZD, TOB	CIP, CLO, CLR, DOX, LVX, MIN, MXF, OMC, SXT, TGC
<i>M. abscessus</i> complex ^f	AMK, AZM, FOX, IPM	BDQ, CIP, CLO, CLR, ERV, IMR, LVX, LZD, MXF, OMC, TGC, TZD
<i>M. smegmatis</i> group ^g	AMK, CIP, DOX, MXF, SXT	AZM, CLO, CLR, EMB, FOX, IPM
<i>M. immunogenum</i>	AMK, AZM, TGC	CLR, IPM, LZD, TZD
<i>M. mucogenicum</i>	AMK, AZM, CIP, FOX, IPM, LVX, MXF, SXT	AMX, CLR, DOX, LZD, MIN

AMK amikacin, AMX amoxicillin, AZM azithromycin, BDQ bedaquiline, CIP ciprofloxacin, CLO clofazimine, CLR clarithromycin, CZA ceftazidime/avibactam, DOX doxycycline, EMB ethambutol, ERV eravacycline, ETO ethionamide, FOX cefoxitin, IMR imipenem/relebactam, INH isoniazid, IPM imipenem, LVX levofloxacin, LZD linezolid, MIN minocycline, MXF moxifloxacin, NTM nontuberculous mycobacterial, OMC omadacycline, PZA pyrazinamide, RFB rifabutin, RIF rifampin, SXT sulfamethoxazole/trimethoprim, TET tetracycline, TGC tigecycline, TOB tobramycin, TZD tedizolid



TRATAMIENTO MNT - Pronóstico

Tomado de:

Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, Bell SC, Thomson RM, Miles JJ. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease.

Front Immunol. 2020 Mar 3;11:303. doi: 10.3389/fimmu.2020.00303. PMID: 32194556; PMCID: PMC7062685.

El tratamiento de MNT requiere una terapia multimedamentosa prolongada (12 a 18 meses).

Las tasas de remisión de la enfermedad varían según la especie infectante, la edad del paciente y las comorbilidades.

La recurrencia es común, registrándose tasas del 30 al 50 % en la infección por MAC.

Es probable que la infección por *M. abscessus* provoque fracaso y recurrencia del tratamiento.

Muchos pacientes desarrollan una infección crónica persistente a pesar del tratamiento, mientras que otros sucumben a la enfermedad.

Los efectos secundarios del tratamiento son numerosos y difíciles de tolerar.



TRATAMIENTO MNT-EP - Pronóstico

Tomado de:

Flume PA, Griffith DE, Chalmers JD, Daley CL, Olivier K, O'Donnell A, Aksamit T, Kasperbauer S, Leitman A, Winthrop KL. Development of Drugs for Nontuberculous Mycobacterial Disease: Clinicians' Interpretation of a US Food and Drug Administration Workshop. Chest. 2021 Feb;159(2):537-543.

La mayoría de los pacientes experimentan mejoría en la tos y la disnea durante el tratamiento.

Se recomienda tratamiento durante 12 meses luego de la conversión del cultivo de esputo.

En buenas series se ha informado la conversión del cultivo > 80 % para las infecciones por MAC, pero una revisión sistemática y un metanálisis informaron una tasa de conversión del 65 % en aquellos que tomaron un régimen de tres medicamentos recomendado por las guías durante al menos 1 año.

Entre el 25-50% de los pacientes presentan recurrencia microbiológica debido, generalmente dentro de los 3 años posteriores a la cesación del tratamiento.



TRATAMIENTO *M. avium*

Ushiki A, Tanaka S, Yamanaka M et al.

Effect of multidrug therapy on the prognosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Sci Rep. 2024;14, 4438. doi.org/10.1038/s41598-024-55135-0.

Nguyen MH, Daley CL.

Treatment of Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: When Should I Treat and What Therapy Should I Start? Clin Chest Med. 2023 Dec;44(4):771-783. doi: 10.1016/j.ccm.2023.06.009.

Kim SM, Chong YP, Lee HJ et al.

Comparison of Treatment Outcomes of Cavitary Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease with Streptomycin or Amikacin Use. Microbiol Spectr. 2023 Jun 15;11(3):e0474122. doi: 10.1128/spectrum.04741-22.

Ku JH, Henkle E, Carlson KF et al.

Evaluation of Mycobacterium Avium Complex Pulmonary Disease Treatment Completion and Adherence to ATS/IDSA Guidelines. Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):e1408-e1415. doi: 10.1093/cid/ciac394.

Ito M, Koga Y, Hachisu Y et al.

Treatment strategies with alternative treatment options for patients with Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Respir Investig. 2022 Sep;60(5):613-624. doi: 10.1016/j.resinv.2022.05.006.



TRATAMIENTO MAC-EP

Ushiki, A., Tanaka, S., Yamanaka, M. et al.

Effect of multidrug therapy on the prognosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease.

Sci Rep 2024;14,4438. doi.org/10.1038/s41598-024-55135-0

La terapia con múltiples medicamentos para la MAC-PD da como resultado cultivos de esputo negativos.

Sin embargo, el valor pronóstico (hospitalizaciones y muerte) del dicho enfoque de tratamiento aún no está claro.

Estudio retrospectivo 2003 – 2019. Hubo 90 y 108 pacientes en los grupos de multidrogas y de observación.

Las diferencias intergrupales en la incidencia de eventos (hospitalización por hemoptisis o infección o desarrollo de insuficiencia respiratoria crónica), tasa de mortalidad y mortalidad total no fueron significativas.

Muchos pacientes recaen incluso después de la terapia con múltiples medicamentos, y nuestros hallazgos sugieren que la terapia con múltiples medicamentos no tiene ningún efecto para prevenir la aparición de eventos respiratorios o prolongar la esperanza de vida.



TRATAMIENTO MAC-EP

Nguyen MH, Daley CL.

Treatment of Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: When Should I Treat and What Therapy Should I Start? Clin Chest Med. 2023 Dec;44(4):771-783. doi: 10.1016/j.ccm.2023.06.009.

El tratamiento de la enfermedad pulmonar por *M. avium* requiere un régimen de tres fármacos basado en macrólidos que se administra durante 12 meses después de la conversión del cultivo.

El régimen se puede administrar tres días a la semana en la enfermedad bronquiectásica nodular no cavitaria, pero debe administrarse diariamente cuando hay enfermedad cavitaria.

Para el tratamiento de la enfermedad refractaria, se agrega al régimen una suspensión para inhalación de liposomas de amikacina.

Se debe administrar amikacina o estreptomina parenteral en caso de afectación radiológica extensa o resistencia a macrólidos.

La recurrencia de la enfermedad es común y a menudo se debe a una reinfección.

Se están evaluando agentes nuevos y reutilizados en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO MAC-EP

Kim SM, Chong YP, Lee HJ, Shim TS, Jo KW.

Comparison of Treatment Outcomes of Cavitary Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease with Streptomycin or Amikacin Use.

Microbiol Spectr. 2023 Jun 15;11(3):e0474122. doi: 10.1128/spectrum.04741-22.

Se analizaron los resultados comparativos del tratamiento con aminoglucósidos en la enfermedad pulmonar cavitaria por *M. avium*.

2006 a 2020: 168 pacientes con MAC cavitaria que recibieron terapia basada en guías durante ≥ 1 año con macrólido, etambutol y rifampicina mas aminoglucósido inyectable (promedio 17 sem, 127 con Sm y 41 con Amk).

La tasa general de conversión del cultivo al finalizar el tratamiento fue del 75% y el análisis multivariado reveló que no difirió significativamente con el uso de estreptomicina o amikacina.

En conclusión, el tratamiento con regímenes que contienen estreptomicina y amikacina da como resultado tasas similares de logro de conversión del cultivo.



TRATAMIENTO MAC-EP

Ku JH, Henkle E, Carlson KF et al.

Evaluation of Mycobacterium Avium Complex Pulmonary Disease Treatment Completion and Adherence to ATS/IDSA Guidelines. Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):e1408-e1415. doi: 10.1093/cid/ciac394.

Patrones de terapias basados en macrólidos para la enfermedad pulmonar por MAC (Medicare, 2006 a 2014). La terapia con MAC se definió como un régimen de múltiples medicamentos que contenía un macrólido más ≥ 1 fármaco adicional (rifamicina, etambutol, fluoroquinolona o amikacina).

9.189 casos, edad media 74, 75% mujeres, 87% blancos no hispanos.

Régimen basado en guías (macrólido, etambutol, rifamicina, con o sin amikacina) al 51% de los nuevos casos

- 41% continuaba la terapia basada en las guías a los 6 meses
- 18% solamente continuaba a los 12 meses.
- 11% solamente seguía a los 18.

En general, a casi la mitad de los casos se les prescribió una terapia basada en macrólidos no recomendada por las guías, incluidos regímenes comúnmente asociados con promoción de resistencia a macrólidos.

La interrupción del tratamiento fue común y, sólo unos pocos, reiniciaron la terapia.



TRATAMIENTO MAC-EP

Ito M, Koga Y, Hachisu Y, Murata K, Sunaga N, Maeno T, Hisada T.

Treatment strategies with alternative treatment options for patients with Mycobacterium avium complex pulmonary disease.

Respir Investig. 2022 Sep;60(5):613-624. doi: 10.1016/j.resinv.2022.05.006.

Las enfermedades pulmonares causadas por el complejo MAC están aumentando en todo el mundo y la tasa de recurrencia (incluso con nuevos genotipos del medio ambiente) llega hasta 25-45%.

Se recomienda un régimen de tres fármacos que contenga macrólidos en lugar de un régimen de dos fármacos como tratamiento estándar, y se recomienda azitromicina en lugar de claritromicina.

Las guías 2007 y 2020 recomiendan el tratamiento de al menos un año luego de la conversión del cultivo.

Estudios clínicos previos han informado que el etambutol podría prevenir la resistencia a los macrólidos.

Se ha estudiado el uso concomitante de aminoglucósidos, amikacina liposomal para inhalación, clofazimina, linezolid, bedaquilina y fluoroquinolona con modificación del tratamiento basado en las directrices.

El tratamiento a largo plazo de MAC-PD sigue siendo un desafío debido a la interrupción de regímenes multifármacos y la adquisición de resistencia a macrólidos.



TRATAMIENTO – RESISTENCIA MNT en COLOMBIA

Llerena C, Valbuena YA, Zabaleta AP, García AN.

*Prevalencia de la resistencia a macrólidos y aminoglucósidos en los complejos *Mycobacterium avium* y *M. abscessus* y en *Mycobacterium chelonae* identificados en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia entre el 2018 y el 2022.*

Biomedica. 2024 May 30;44(2):182-190. Spanish. doi: 10.7705/biomedica.7197. PMID: 39088528.

Se describe el perfil de sensibilidad de *M. chelonae* y los complejos *M. avium* y *M. abscessus*, a los macrólidos y aminoglucósidos (GenoType® NTM-DR).

Laboratorio Nacional de Referencia/INS: 2018 a 2022.

Cultivos del complejo *M. avium*: 159,

Macrólidos: sensibles 154 (96,9 %), resistentes 5 (3,1 %)

Aminoglucósidos: sensibles 159 (100%)

Cultivos del complejo *M. abscessus*: 125,

Macrólidos: sensibles 68 (54,4%), resistentes 57 (45,6 %)

Aminoglucósidos: sensibles 124 (99,2%), resistentes 1 (0.8%)

Cultivos de *M. chelonae*: 52 cultivos (15,5 %), todos sensibles macrólidos y aminoglucósidos.

La identificación de los perfiles de sensibilidad permite instaurar esquemas de tratamiento adecuados.



TENDENCIA ACTUAL MNT

Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, Bell SC, Thomson RM, Miles JJ. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. Front Immunol. 2020 Mar 3;11:303. doi: 10.3389/fimmu.2020.00303.

La incidencia ha aumentado constantemente en todo el mundo; las razones detrás de este aumento apenas comienzan a dilucidarse. Alguna vez se pensó que estos “primos” menos conocidos de *M. tuberculosis* eran saprofitos ambientales inofensivos y solo peligrosos para personas con estructura pulmonar defectuosa o inmunodeprimidos.

Las MNT comúnmente infectan a niños y adultos inmunocompetentes a tasas cada vez mayores y son más comunes en los trópicos, donde vive el 40% de la población mundial.

Las MNT son difíciles de tratar; se han vuelto extremadamente resistentes a los antibióticos y se ha descubierto que se propagan internacionalmente a través del contacto persona a persona.



TENDENCIA ACTUAL MNT

Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, Bell SC, Thomson RM, Miles JJ. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. Front Immunol. 2020 Mar 3;11:303. doi: 10.3389/fimmu.2020.00303.

Se ha postulado que la infección por MAC aumenta las respuestas inflamatorias de los genes tumorales, lo que podría conducir a un mayor riesgo de cáncer de mama y de pulmón.

Existen tasas de mortalidad altas; una revisión sistemática mostró que la mortalidad a 5 años era del 27% en Europa, del 35% en Estados Unidos y del 33% en Asia. Los predictores incluyeron el sexo masculino, comorbilidades, infección persistente y enfermedad fibrocavitaria.

Las prioridades de investigación recomendadas incluyen herramientas de diagnóstico rápido, identificación rápida de especies infectantes y herramientas de detección simples y económicas para identificar pacientes en riesgo, inicio más rápido del tratamiento adecuado.



ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO

Tomado de:

Lemson A, Koster TA, Carpaij N, Magis-Escurra C, Boeree M, Stemkens R, Aarnoutse RE, van Laarhoven A, van Crevel R, van Ingen J, Hoefsloot W. Evaluation of a national multidisciplinary meeting for non-tuberculous mycobacterial disease. IJTLD Open. 2024 Jun 1;1(6):279-281.

Debido a la naturaleza compleja de la enfermedad de MNT, así como a la multimorbilidad y la polifarmacia de los pacientes en los que se presenta, a menudo se consulta a varios especialistas sobre un solo caso.

En 2018, para optimizar la atención de los pacientes con enfermedad de MNT, establecimos un sistema de 1- h, reunión multidisciplinaria quincenal, abierta a médicos de los Países Bajos y otras regiones de habla holandesa. A estas reuniones híbridas asistieron neumólogos especializados, especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos clínicos y farmacéuticos hospitalarios.

Neumólogos y especialistas en enfermedades infecciosas supervisaron los casos de MNT-EP y MNT-ExP, respectivamente. Los microbiólogos clínicos evaluaron las especies de MNT aisladas, la susceptibilidad a los medicamentos, la composición y la respuesta al tratamiento antimicobacteriano. Los farmacéuticos hospitalarios evaluaron las estrategias de dosificación, las interacciones entre medicamentos y los resultados del seguimiento terapéutico de los medicamentos.

Evaluamos los casos clínicos discutidos durante nuestras reuniones multidisciplinarias de 2019 a 2020 y presentamos una descripción general de las características de los pacientes, la frecuencia y la naturaleza de las consultas y recomendaciones brindadas.



ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO

Tomado de:

Lemson A, Koster TA, Carpaij N, Magis-Escurra C, Boeree M, Stemkens R, Aarnoutse RE, van Laarhoven A, van Crevel R, van Ingen J, Hoefsloot W. Evaluation of a national multidisciplinary meeting for non-tuberculous mycobacterial disease. IJTLD Open. 2024 Jun 1;1(6):279-281.

38 reuniones.

120 casos de 91 pacientes.

3,2 pacientes por reunión.

El número de consultas aumentó progresivamente (42 casos en 2019 y 78 en 2020).

La mayoría de los pacientes tenían (presuntamente) NTM-PD (62/91, 68,1%).

Se discutió un total de 26/91 (28,6%) pacientes con (presuntas) manifestaciones de MNT-Exp de los cuales 10/91 (11%) tenían infecciones de la piel y/o tejidos blandos y 6/91 (6,6%) tenían infecciones ganglionares.

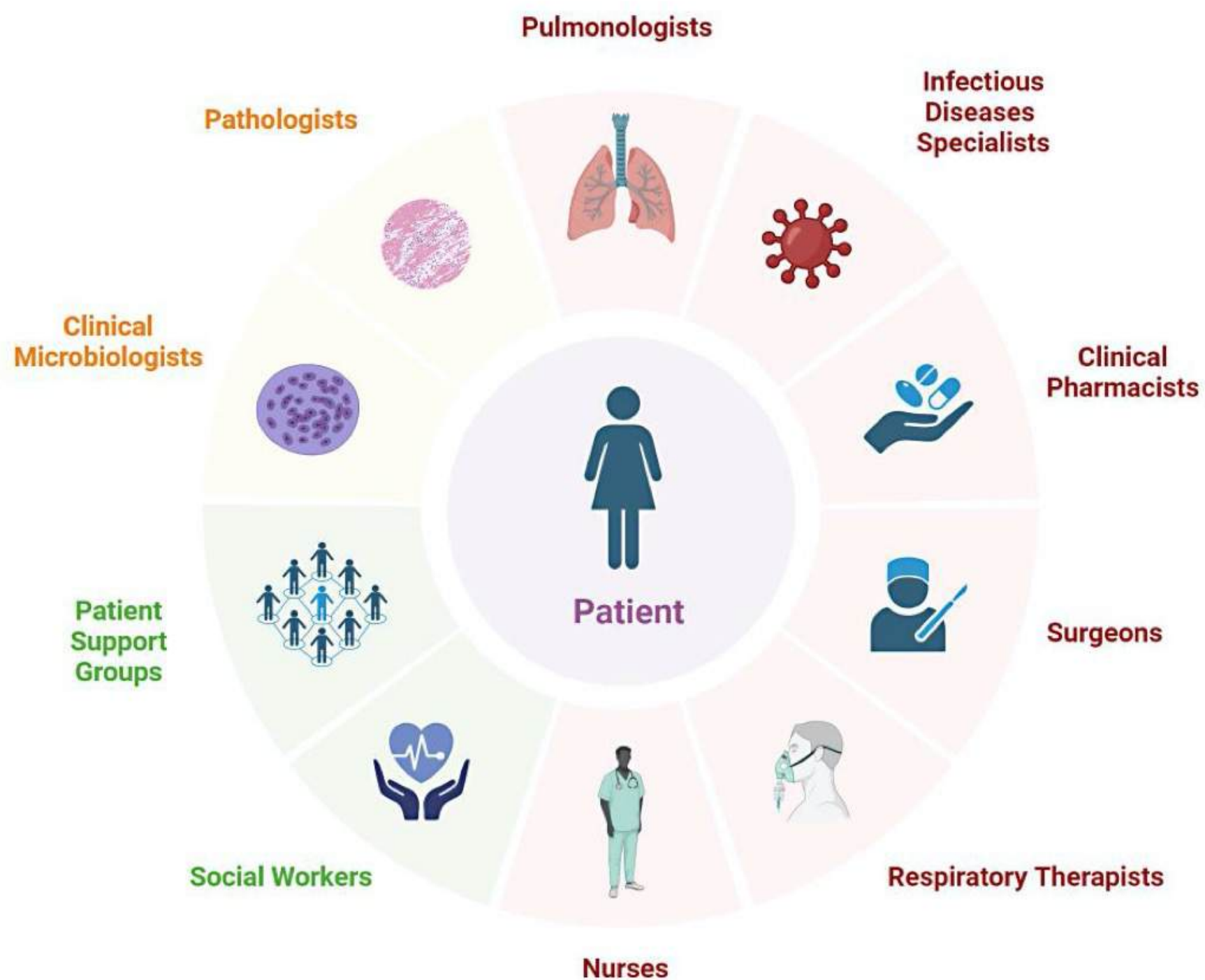
Siete de 91 (7,7%) pacientes tenían enfermedad diseminada.

La mayoría de los casos tenían enfermedad por complejo *M. avium* o *M. abscessus*.



ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO

Multidisciplinary NTM Team



Las infecciones por MNT están aumentando en prevalencia.

Un enfoque de equipo multidisciplinario es ideal para su diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico de la enfermedad es complejo, a veces tarda hasta 20 meses.

El equipo de atención incluye diversas disciplinas, entre otras, neumología, enfermedades infecciosas, radiología, cirugía de tórax, microbiología, terapia respiratoria, atención primaria y patología.

El manejo implica consideraciones de tratamiento y seguimiento complejos.



ANTONINO CATANZARO, MD
CHARLES L. DALEY, MD, GUEST EDITORS

CLINICS IN CHEST MEDICINE

Lung Disease Due to Nontuberculous
Mycobacterial Infections

SEPTEMBER
2 0 0 2

Clinics Review Articles

CLINICS IN CHEST MEDICINE

Nontuberculous Mycobacteria

EDITORS
Gwen A. Huitt
Charles L. Daley

MARCH 2015

Clinics Review Articles

Clinics in Chest Medicine

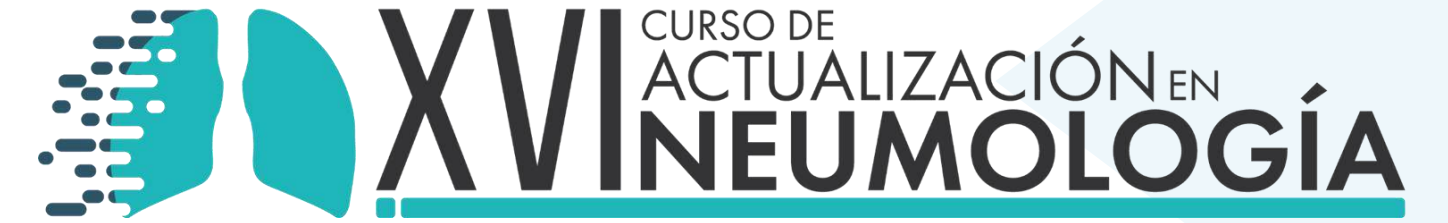


NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE

EDITORS
SHANNON KASPERBAUER
RACHEL THOMSON



December 2023



Dra. Isabel Palacios Ortega

Tema: Tratamientos oncológicos y pulmón - Efectos en pulmón de los tratamientos para enfermedades malignas

NEUMÓLOGA INTERVENCIONISTA
CLINICA IMBANACO

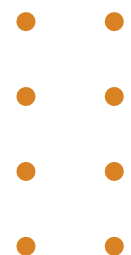
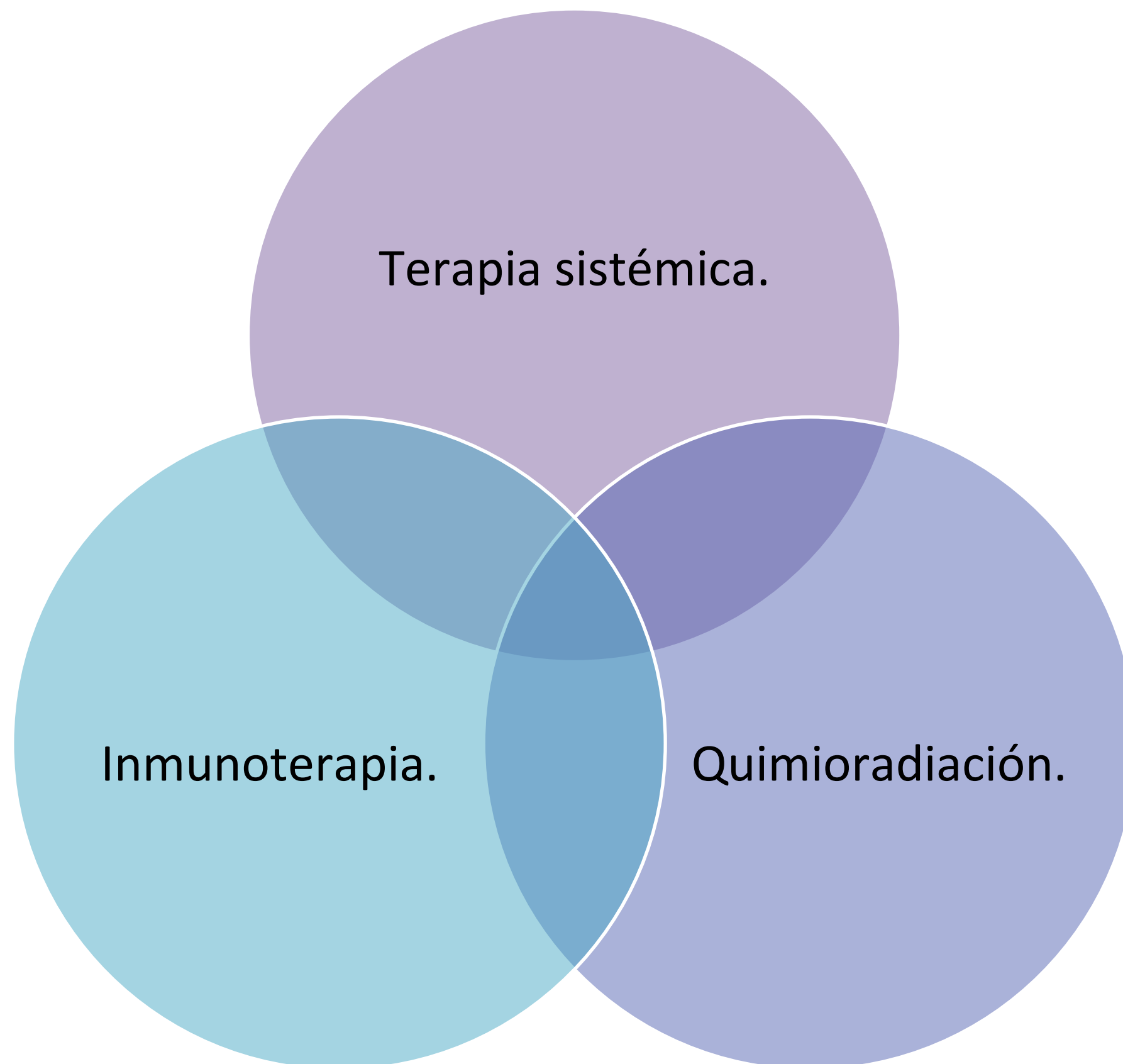


Conflicto de interés

No tengo ningún conflicto de interés para esta conferencia.



TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS Y PULMÓN



Metastatic Squamous:

- Pembrolizumab + Paclitaxel/ Nabpaclitaxel + Platinum
- Nivolumab + Ipilimumab + Chemo
- Cemiplimab + Paclitaxel+ Platinum
- Durvalumab + Tremelimumab +Chemo

Neoadjuvant:
Nivolumab + Chemotherapy



Metastatic Non Squamous:

- Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinum
- Atezolizumab + Nabpaclitaxel + Carboplatine
- Atezolizumab+ Paclitaxel + Bevacizumab + Carboplatine
- Nivolumab + Ipilimumab + Chemo
- Cemiplimab + Pemetrexed+ Platinum
- Durvalumab + Tremelimumab +Chemo

Pembrolizumab+ Paclitaxel + Platinum
+/- Bevacizumab



- Durvalumab + Etoposide+ Platinum
- Atezolizumab + Etoposide + Carboplatine



CHEMOTHERAPY

+



IMMUNOTHERAPY

- Pembrolizumab + 5FU+ Platinum
- Nivolumab + 5FU + Cisplatine



Metastatic:

- Pembrolizumab + Taxane/ or Carboplatine+Gemcitabine
- Atezolizumab + Nabpaclitaxel

Neoadjuvant:

- Pembrolizumab + Paclitaxel+ Carboplatine/ Epirubicin + Cyclophosphamide

HER2-:

- Nivolumab + 5FU/ Capecitabine+ Oxaliplatine

HER2+:

- Pembrolizumab + Trastuzumab + 5FU/ Capecitabine + Oxaliplatine



Pembrolizumab + 5FU + Platinum



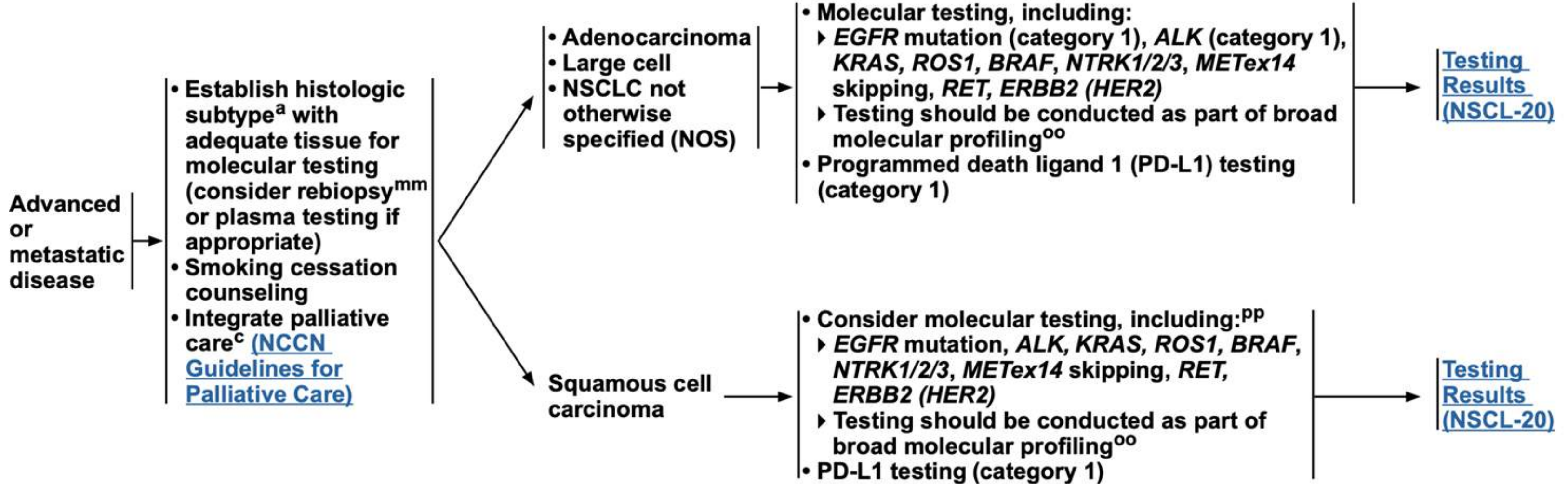
Durvalumab+ Gemcitabine+ Cisplatine



CLINICAL PRESENTATION

HISTOLOGIC SUBTYPE^a

BIOMARKER TESTINGⁿⁿ



Chemotherapy Impact on Tumor Microenvironment

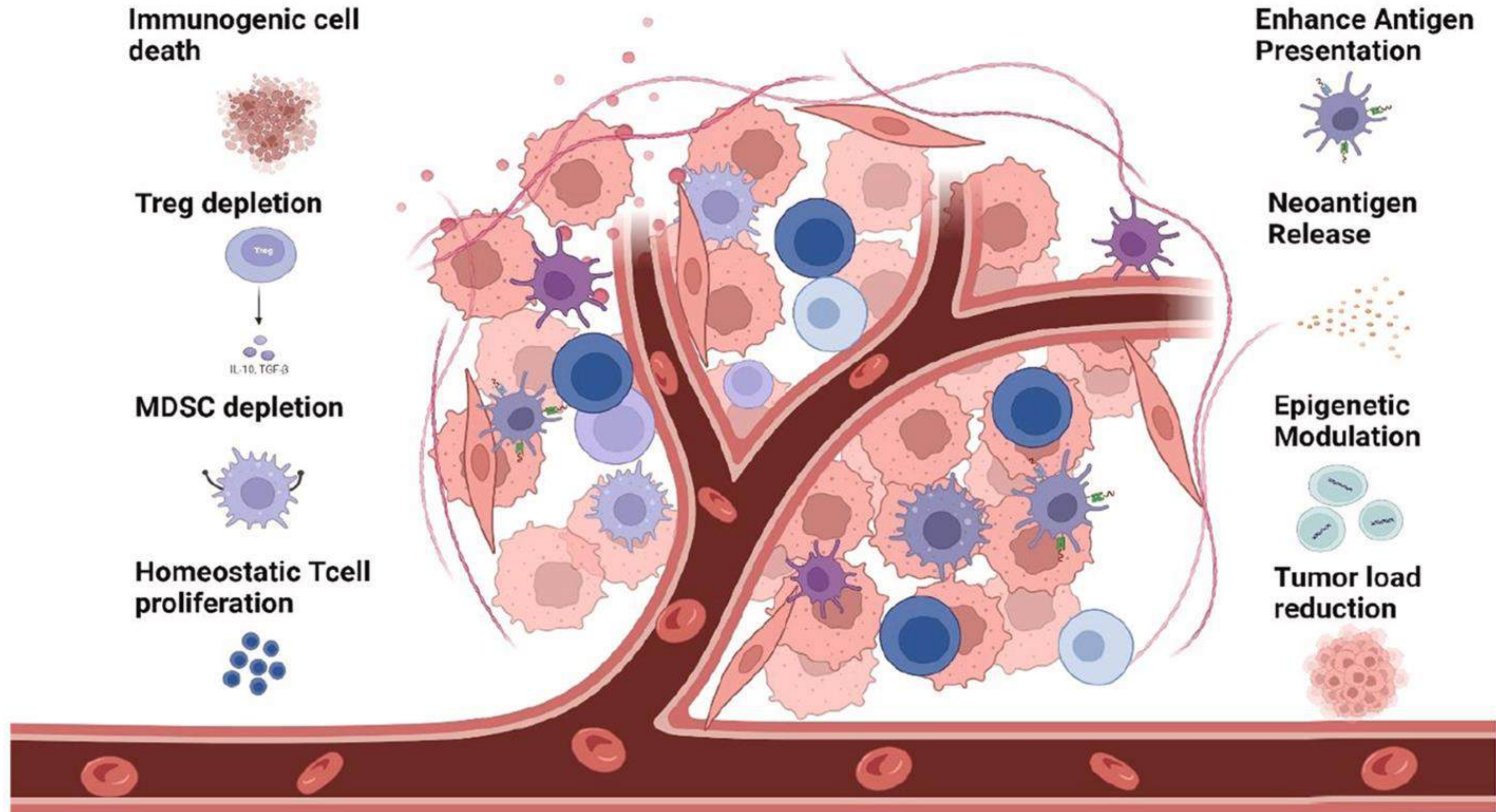
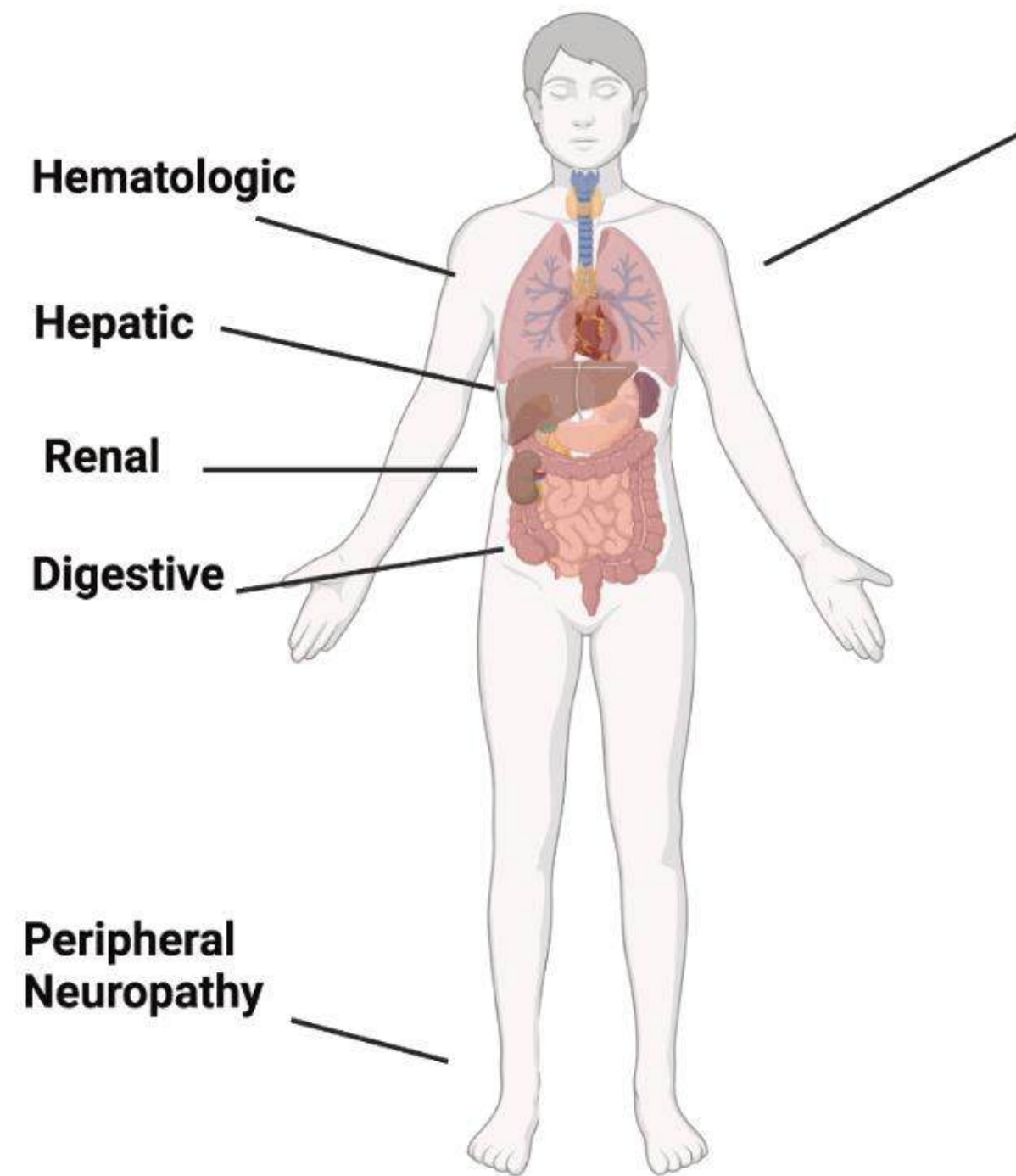


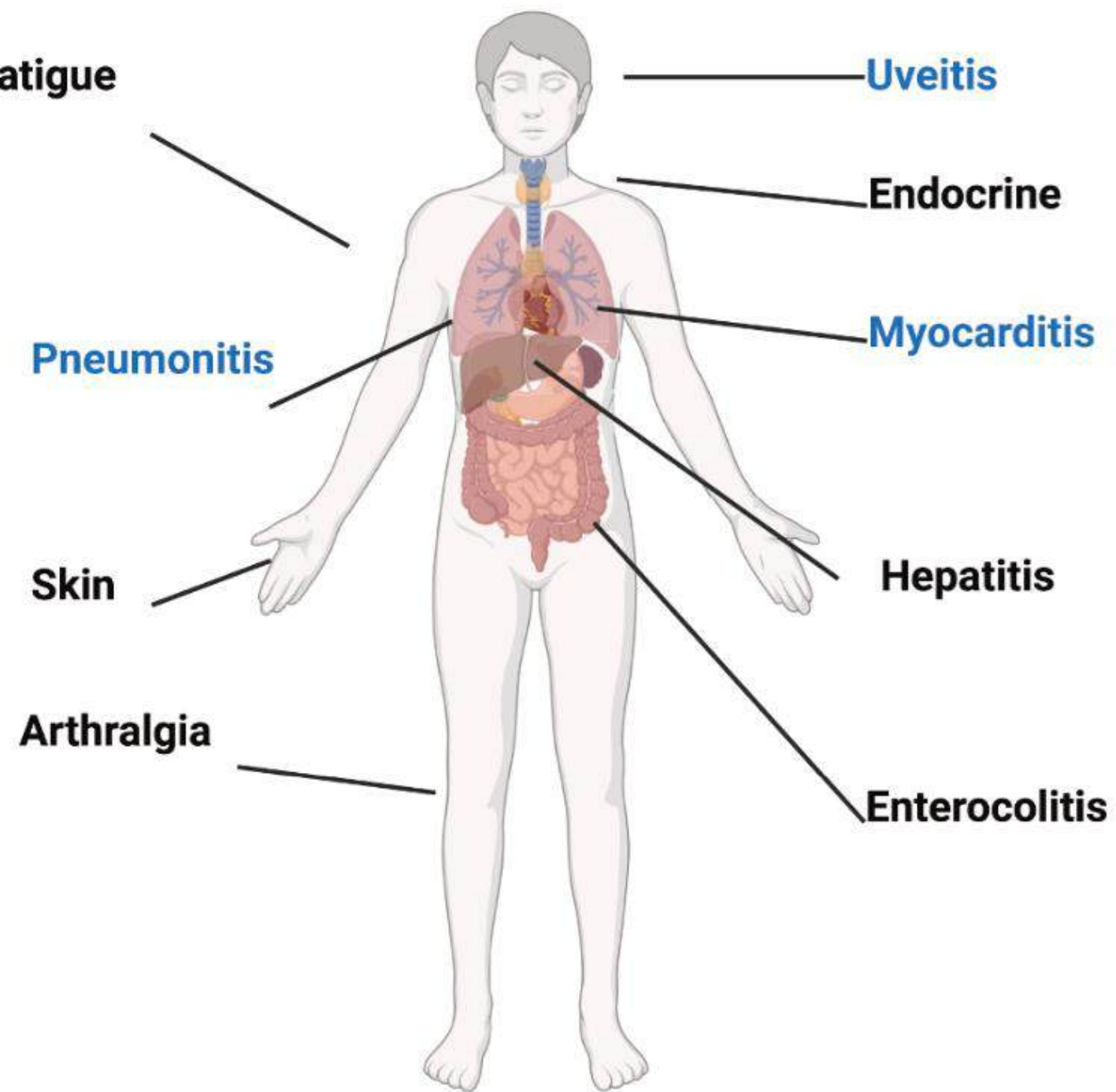
Fig. 1. Chemotherapy impact on tumor microenvironment. This figure summarizes the impact of chemotherapy agents on tumor microenvironment. Several cytotoxic molecules cause one or more interactions with the immune system, most commonly Immunogenic cell death (ICD) with anthracyclines, oxaliplatin, bleomycin, cyclophosphamide [14].... Cyclophosphamide demonstrated an activity in T reg depletion [15]. Gemcitabine, 5-Fluorouracil, Paclitaxel and Doxorubicin were shown to selectively eliminate Myeloid Derived Suppressor Cells (MDSC) in mouse models [16]. Gemcitabine increases antigen presentation to CD8T cells but suppresses B lymphocyte proliferation [17]. Histone Deacetylase inhibitors (HDACi) are strong epigenetic modulating agents that reduce tumor immune evasion [18]....

Terapia sistémica .

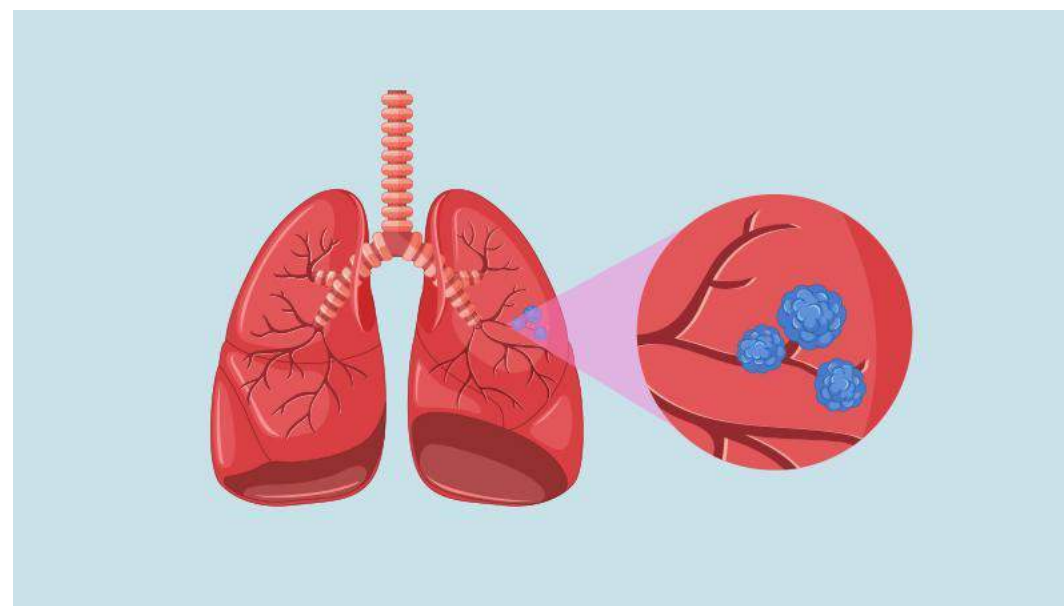
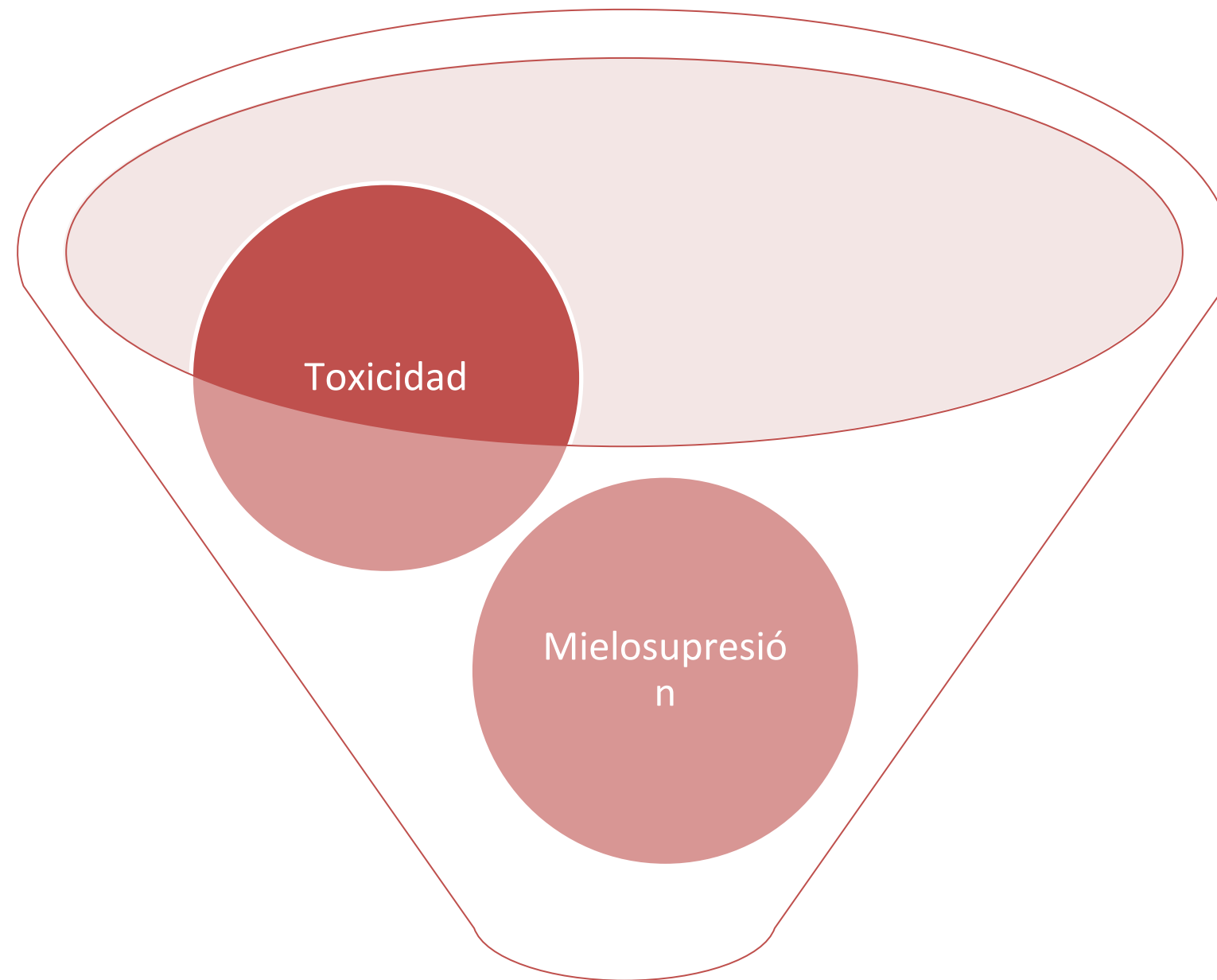
More Common in Chemotherapy



More Common in Immunotherapy

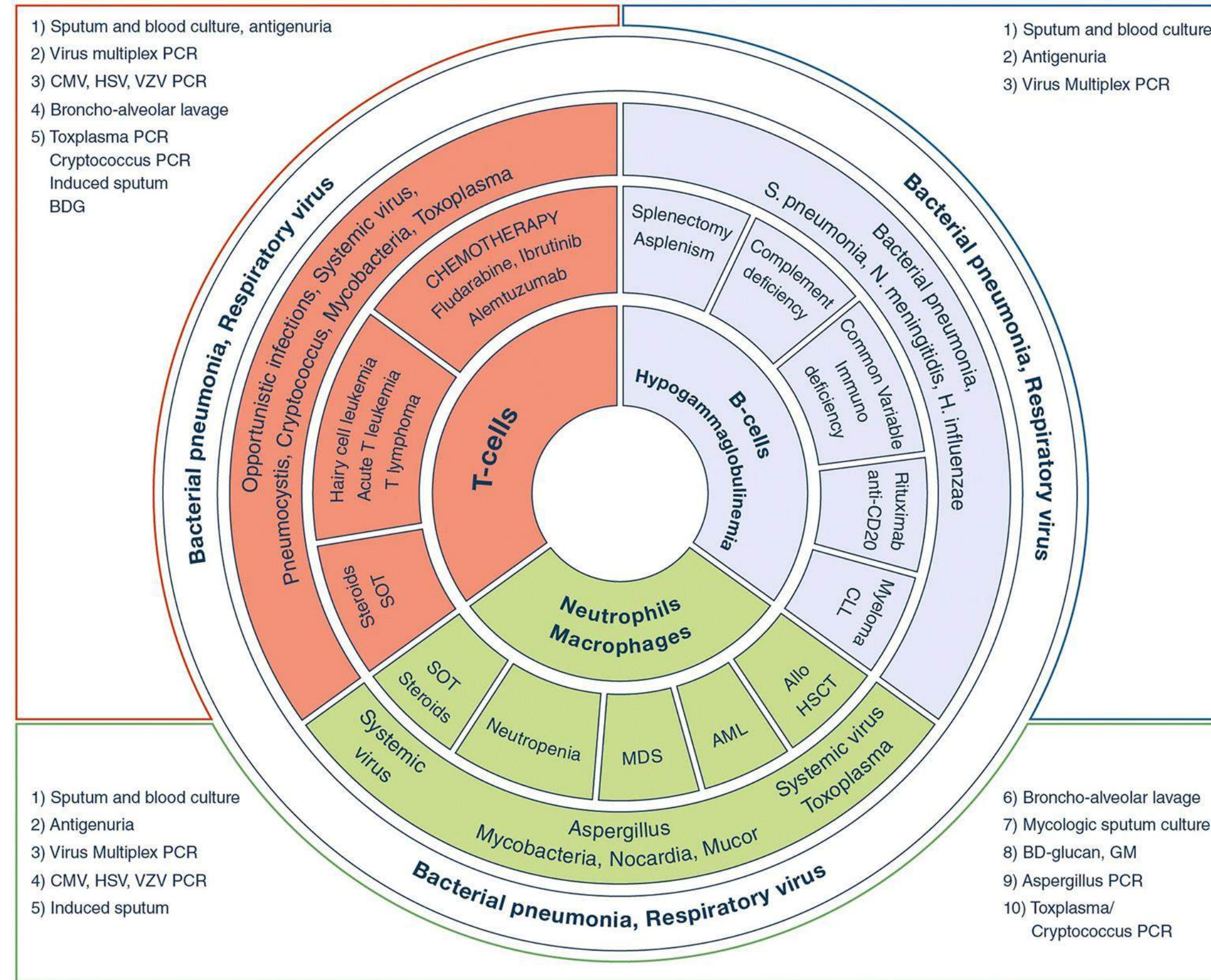


Terapia sistémica



Terapia sistémica.

Inmunosupresión.



Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. Intensive Care Med. 2020 Feb;46(2):298-314.



Terapia sistémica

Inmunosupresión.

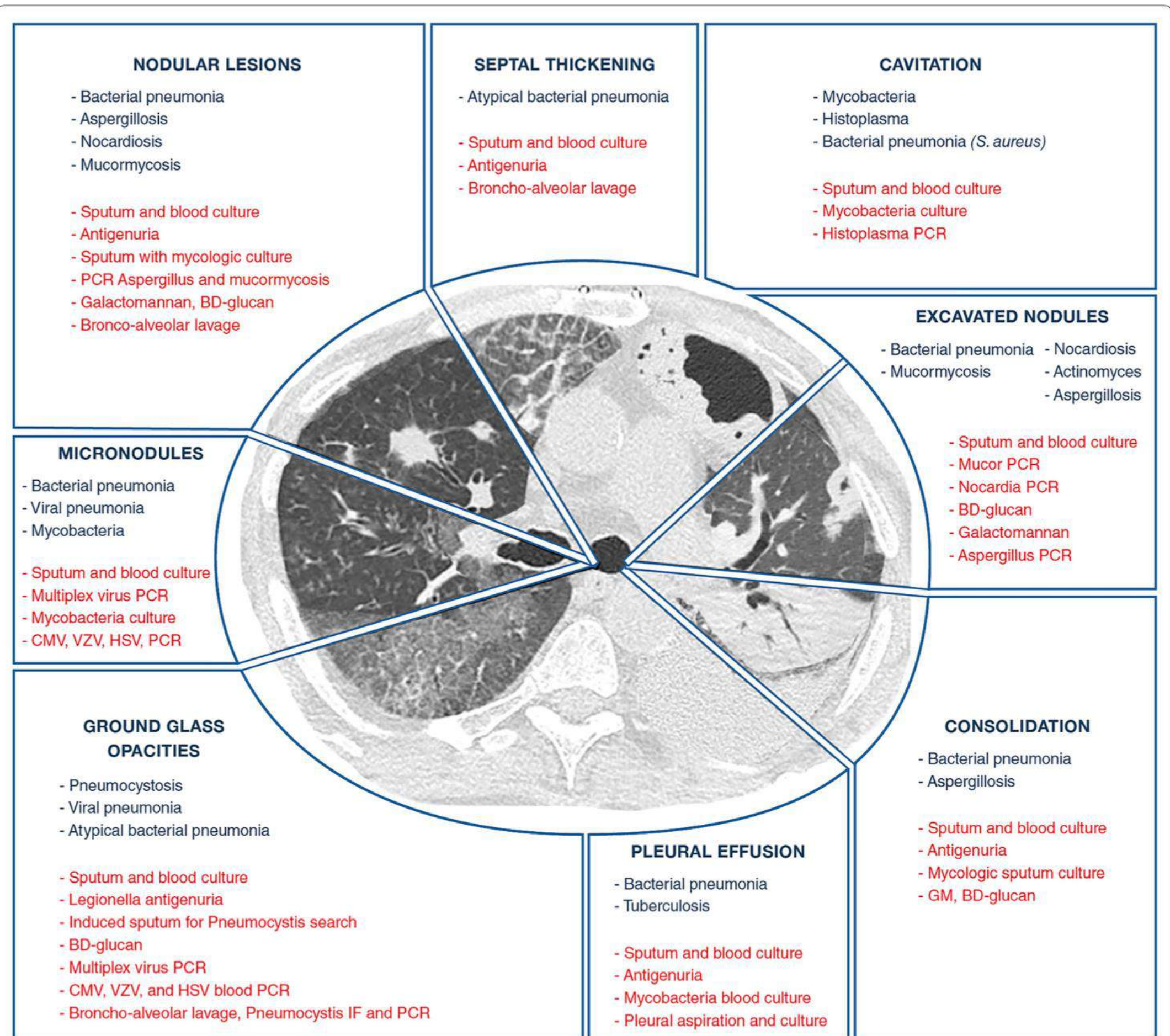


Fig. 2 Etiologies of pulmonary infections according to CT-scan patterns. *CMV* cytomegalovirus, *GM* galactomannan, *HSV* herpes simplex virus, *MDS* myelodysplastic syndrome, *IF* immunofluorescence, *PCR* polymerase in chain reaction, *VZV* Varicella-Zoster virus

Terapia sistémica.

Toxicidad, taxanos.

Paclitaxel, docetaxel.

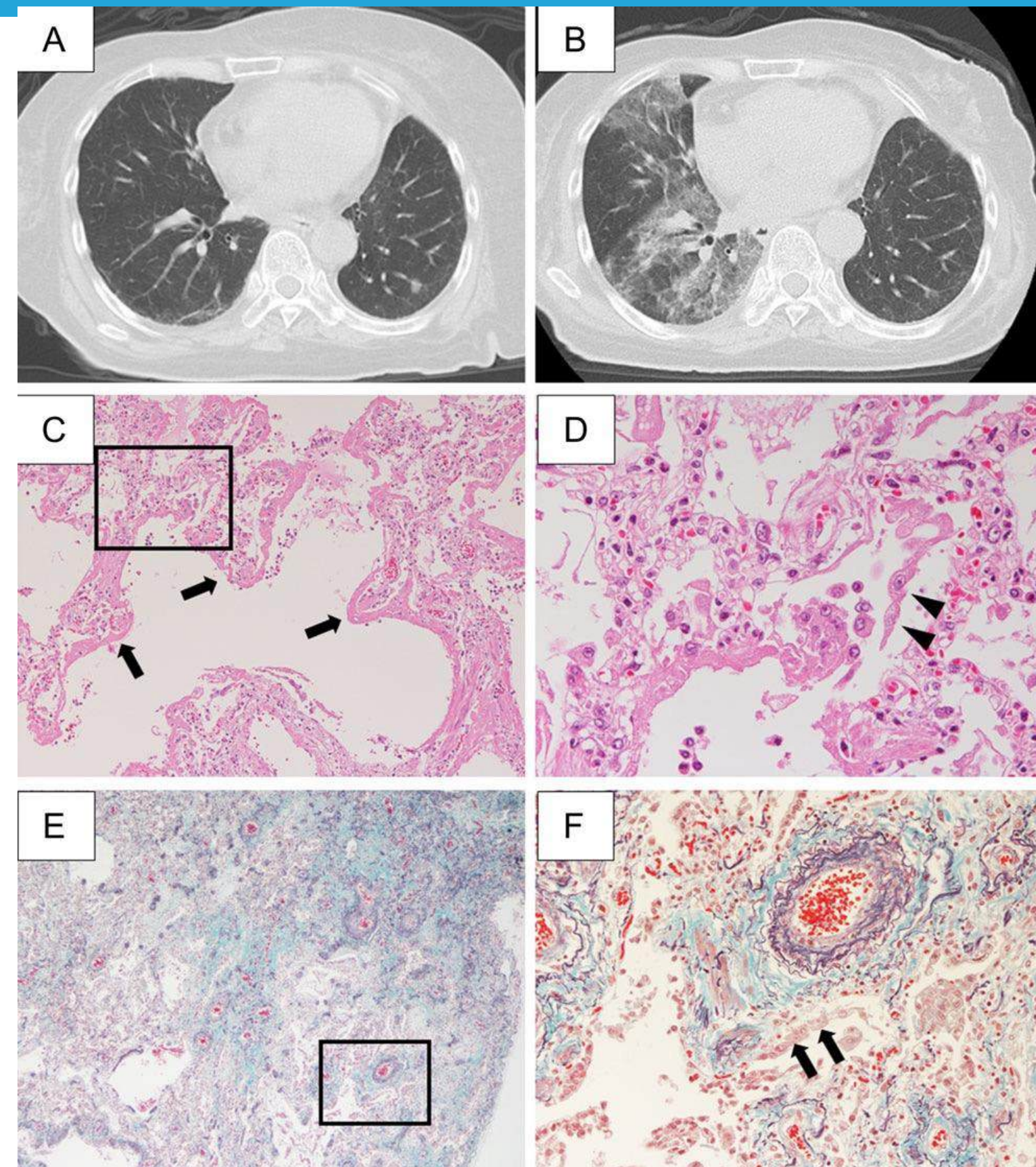
Incidencia general 4.5%

Neumonitis de hipersensibilidad. Disnea, broncoespasmo, hipotensión. (Horas después de administración.

Enfermedad pulmonar intersticial, tos, disnea, fiebre, hasta 18 días post administración .

Hallazgos radiológicos variados.

Factores riesgo, tabaquismo, enfermedad pulmonar previa.



Terapia sistémica.

Inhibidores de Tirosin kinasa.

Erlotinib, 4.5%

Gefitinib, 1%

Afatinib 10%

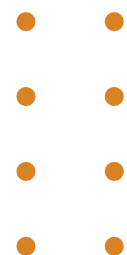
Osimertinib, 4%

Incidencia 0-5.7%

Japón.

Historia de enfermedad pulmonar previa

Principal patrón radiológico: vidrio deslustrado.



Quimiorradiación.

- Lesiones pulmonares
- Cardiotoxicidad
- Toxicidad vascular
- Toxicidad digestiva
- Toxicidad hematológica
- Toxicidad Neurológica
- Toxicidad ósea



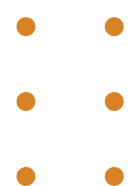
Quimiorradiación.

Neumonitis por radiación

Combinación con ICI.
Más común.

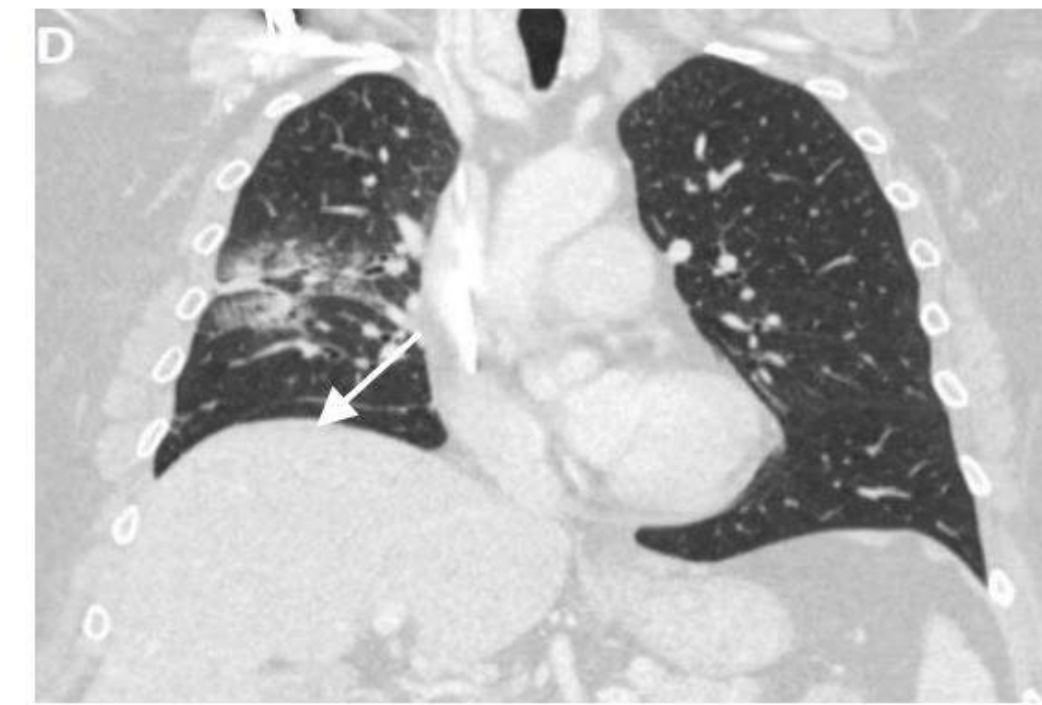
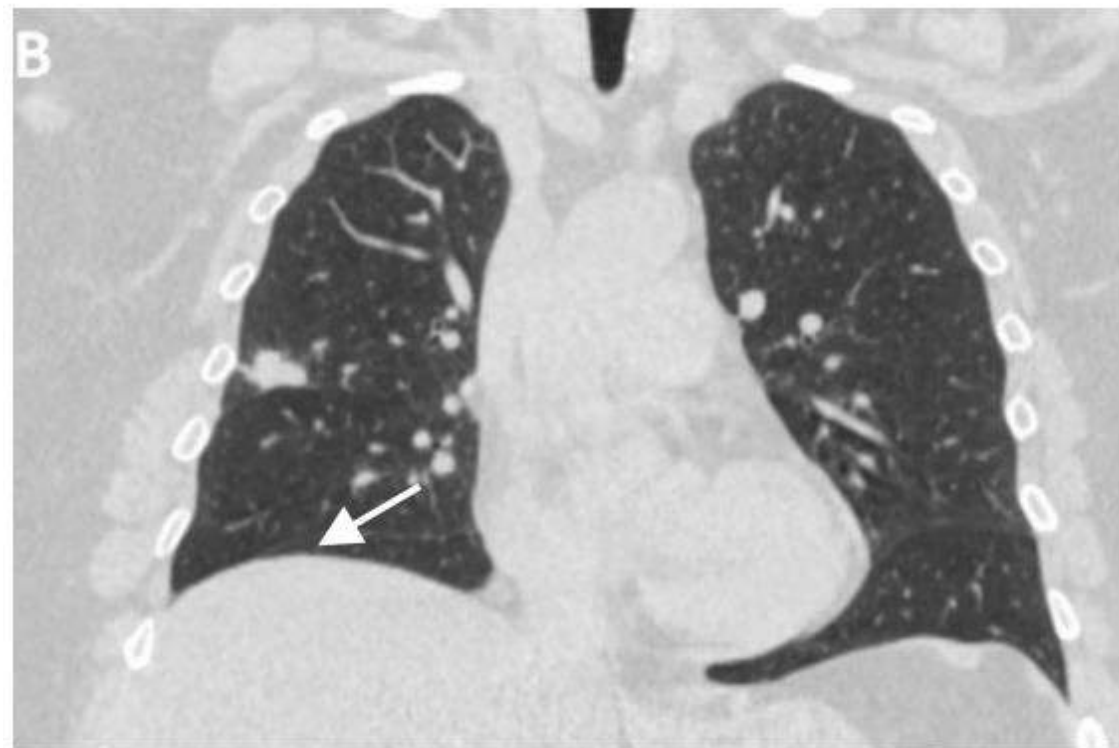
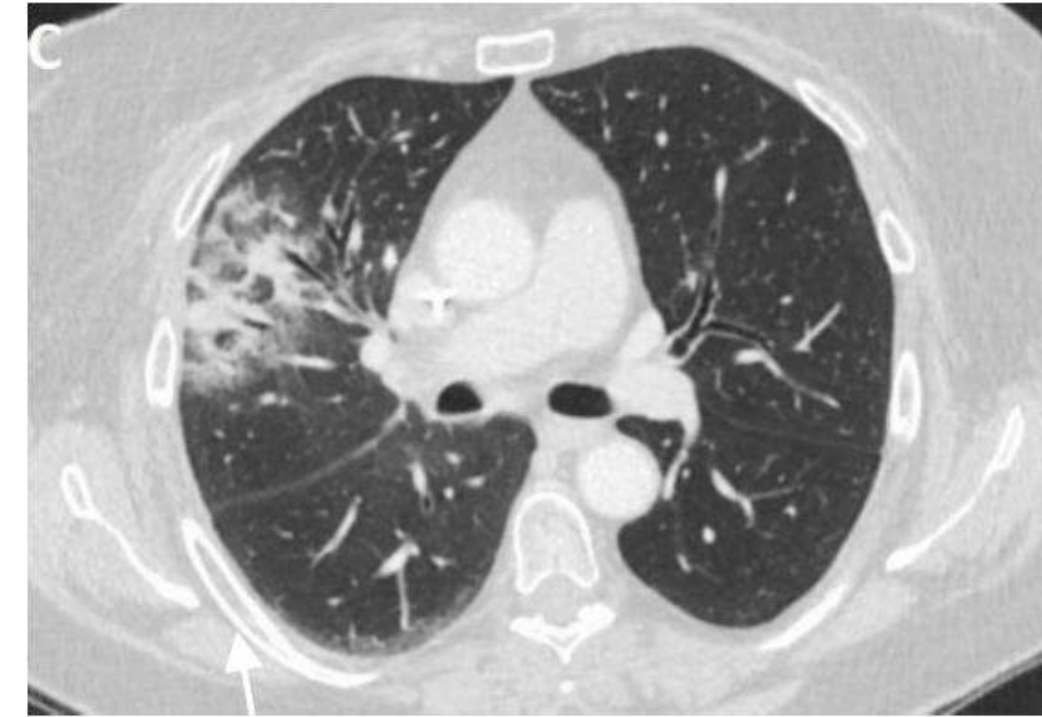
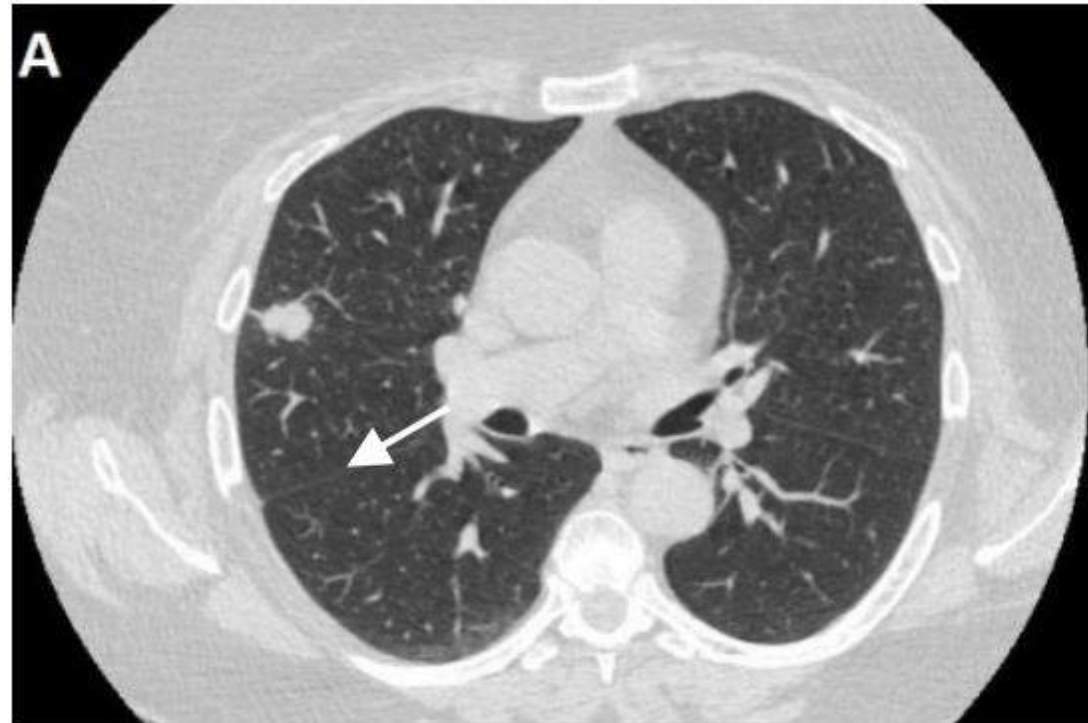
Table 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 for pneumonitis [61–63].

Grade	Incidence	Clinical	Radiologic
1	20–24%	Asymptomatic to minimally symptomatic	ground glass opacities, less than 25% of lung involvement
2	18–22%	symptomatic requiring treatment, limitation of ADLs, but no oxygen requirement	extensive ground glass opacities extending beyond therapy field with signs of no to minimal focal consolidation, involvement of 25 to 50% of lung
3	8–16%	symptoms with oxygen requirement	clear evidence of focal consolidation with or without evidence of fibrosis, more than 50% involvement
4	2–4%	severe symptoms with persistent oxygen requirement or assisted ventilation	dense consolidations, atelectasis, traction bronchiectasis with significant pulmonary volume loss



Quimiorradiación.

Neumonitis por radiación



Quimiorradiación.

Neumonitis por radiación

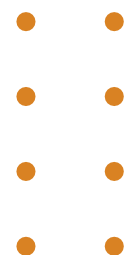
Factores de riesgo asociados al tratamiento.		
	Dosis total de radiación	Más en 40Gy. Mayor volumen pulmonar recibiendo más de 20Gy
	Dosis fraccionada	
	Volumen de pulmón afectado	
	Técnica de radiación	IMRT (Radioterapia de intensidad modulada), SBRT (Radioterapia estereotáxica)
	Quimioterapia	Inducción y adyuvante más riesgo
	Inmunoterapia	ICI (Immune checkpoint inhibitors) aumenta riesgo,



Quimiorradiación.

Neumonitis por radiación

Factores de riesgo asociados al paciente.		
	Edad y género	Todas edades y géneros, mayor edad más riesgo.
	Historia de tabaquismo.	Menos en fumadores??
	Enfermedad pulmonar pre-existente	EPOC, EPI
	Tipo de tumor, localización y tamaño.	C.A de mama en manejo hormonal, mayor tamaño de tumor, lóbulo medio y lóbulos inferiores



Quimiorradiación

Otras complicaciones pulmonares, raras.

- Distrés respiratorio agudo.
- Neumonía en organización.
- Neumotórax
- Estenosis bronquial.



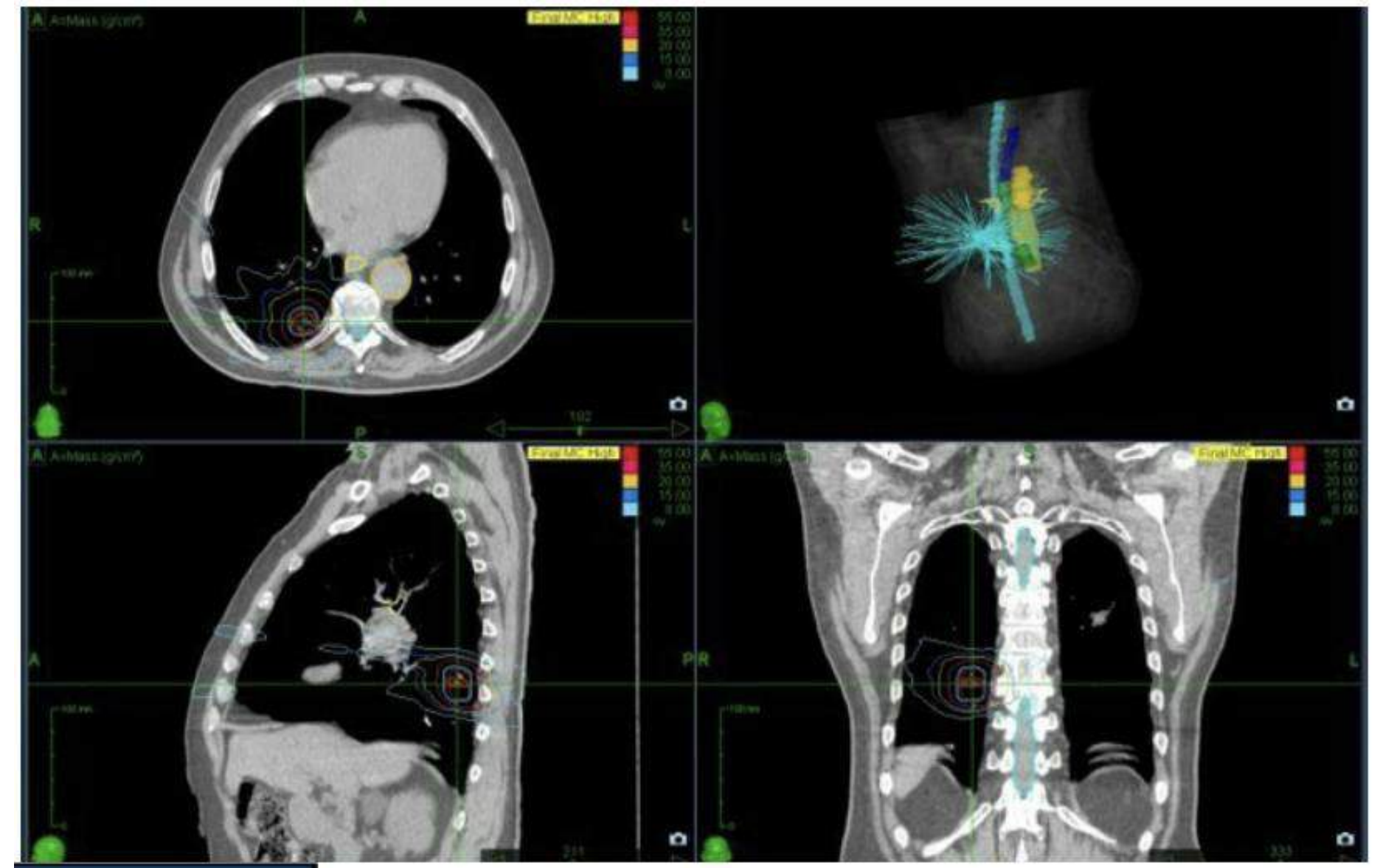
Quimorradiación

Reduciendo el daño en tejido circundante.

Radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

Radioterapia estereotáxica (SBRT)

Cyberknife



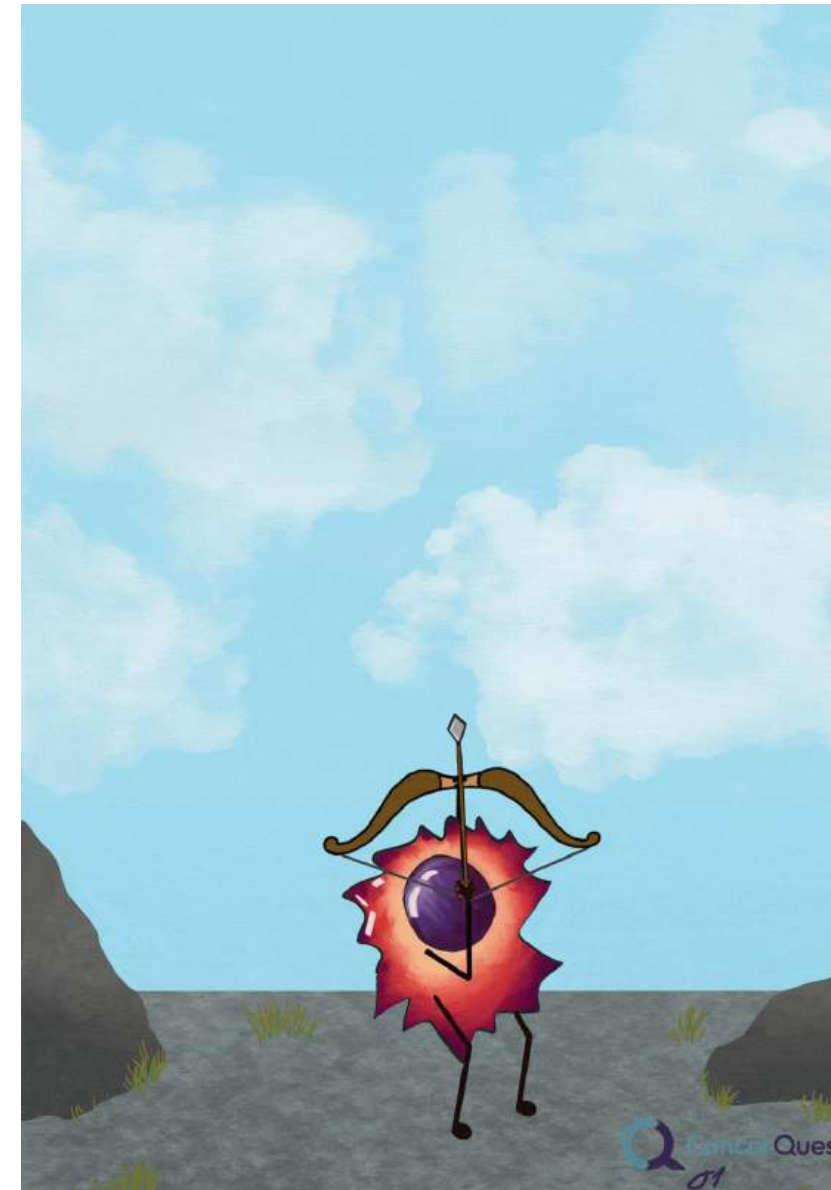
Amorim M, Costa PS, Costa MA. The Radiotherapy: Basic Concepts And Recent Techniques Advances For Thoracic Malignancies.

Port J Card Thorac Vasc Surg. 2023 Jul 7;30(2):35-43

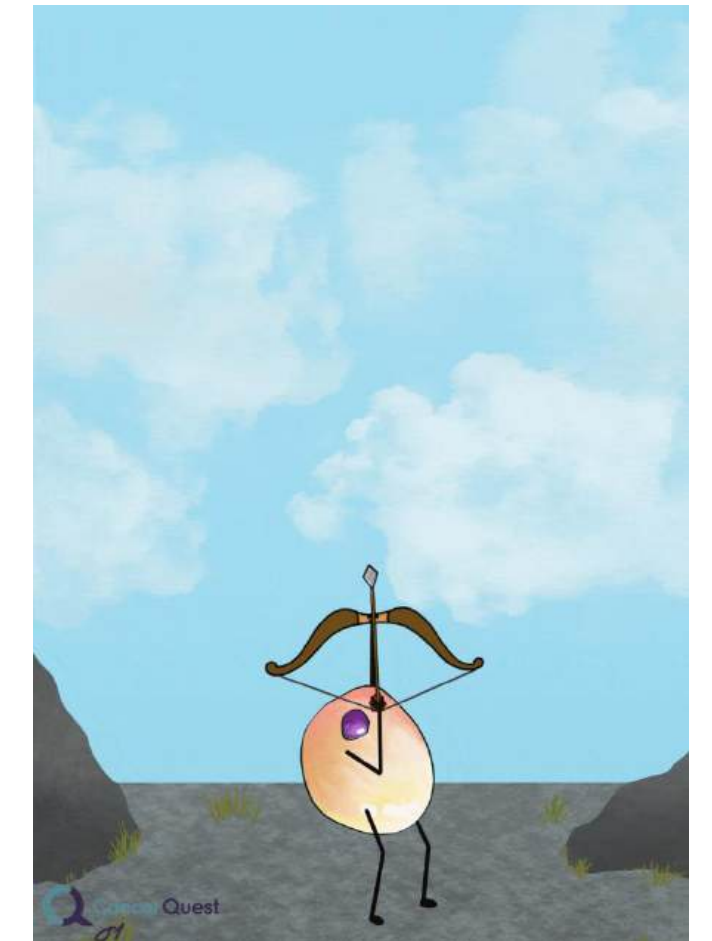


Inmunoterapia.

- Inhibidores de puntos de control inmunitario.
- Terapia de transferencia de células T
- Anticuerpos monoclonales
- Vacunas
- Inmunomoduladores.

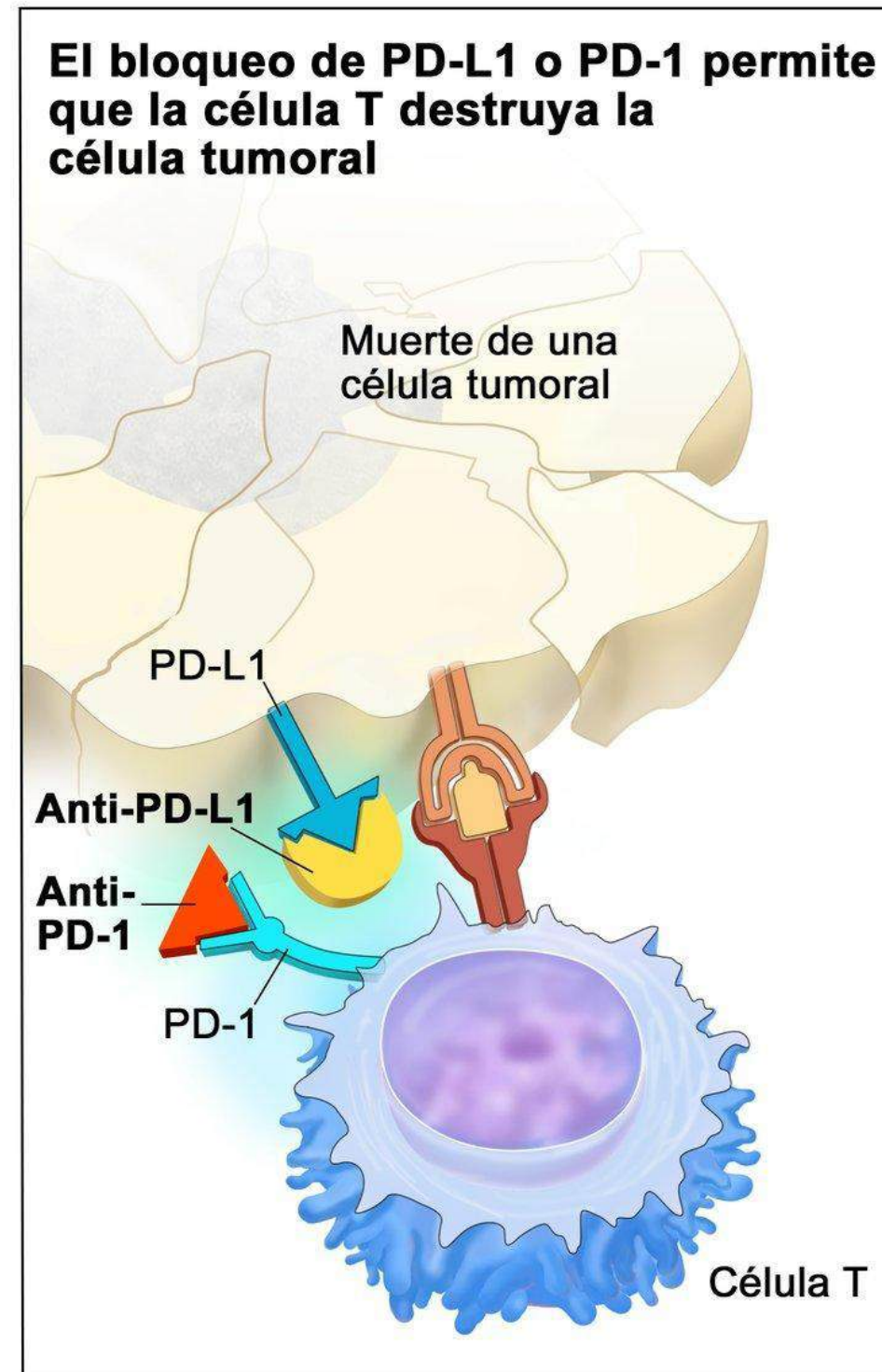
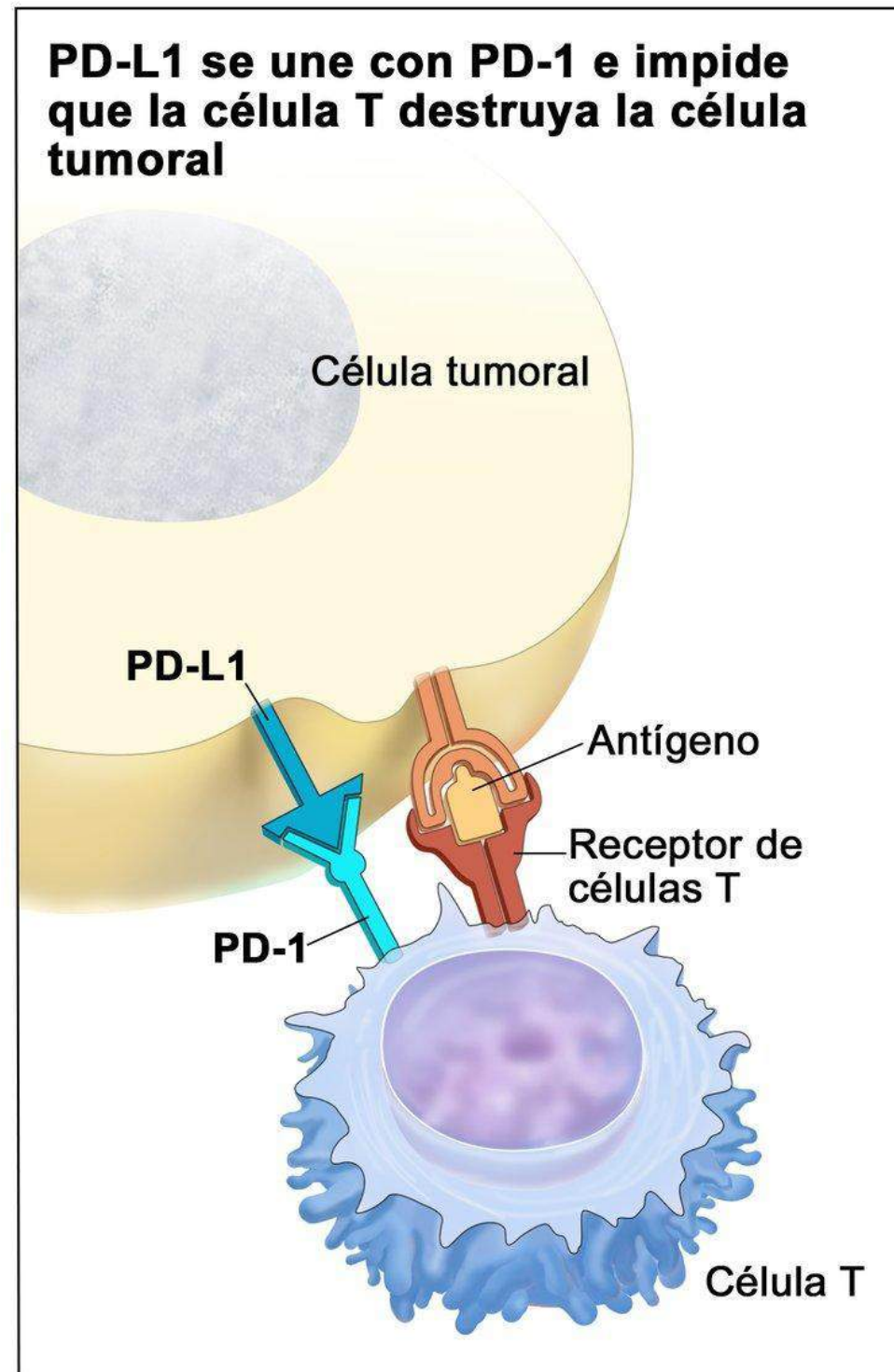


<https://cancerquest.org/es/para-los-pacientes/que-es-el-cancer>

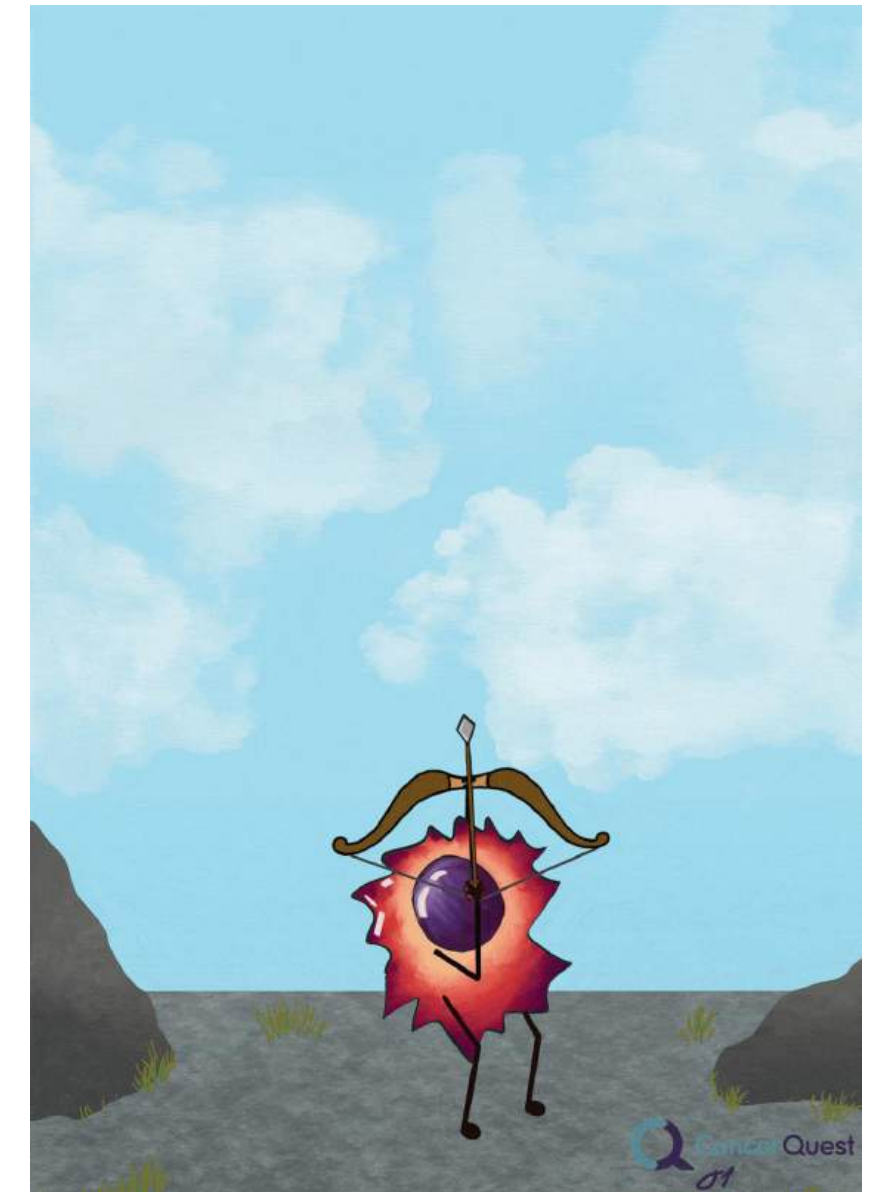


Inhibidores de puntos de control inmunitario

(Immune check point inhibitors, ICI)



© 2015 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights



<https://cancerquest.org/es/para-los-pacientes/que-es-el-cancer>

Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4)
(PD-1: Programmed cell death receptor 1)

Programmed Death-ligand 1, PD-L1



Inhibidores de puntos de control inmunitario

(Immune check point inhibitors, ICI)

Cáncer de mama
Cáncer de vejiga.
Cáncer de cuello uterino
Cáncer de colon
Cáncer cabeza y cuello
Linfoma Hodgkin.
Cáncer de hígado
Cáncer de pulmón
Melanoma.
Cáncer de estómago.
Cáncer de recto.

Blanco PD-1

Pembrolizumab. 2.8-28%
Nivolumab
Cemiplimab

Blanco PDL-1

Atezolizumab 0.6-2%
Avelumab
Durvalumab, PACIFIC, 33.9% Neumonitis o neumonitis por radiación vs placebo 24.8%

Inhibidores de CTLA-4

Ipilimumab
Tremelimumab

Inhibidores de LAG-3

Opdulualag

Combinaciones.

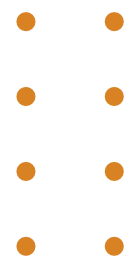
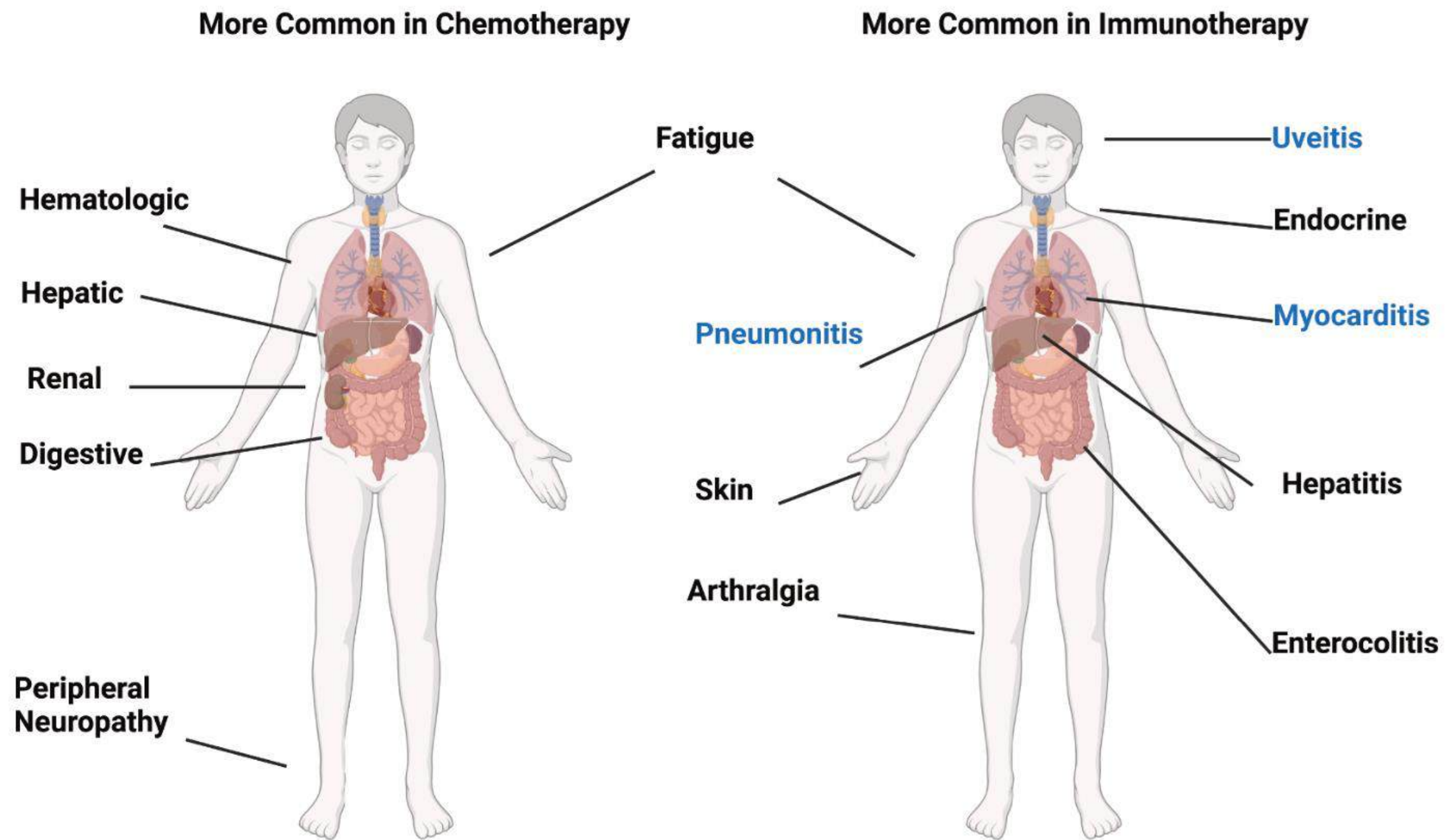
Ipilimumab/nivolumab , sarcoidosis.

Pulmonary adverse events following immune checkpoint inhibitors. Curr Opin Pulm Med. 2022 Sep 1;28(5):391-398.



Inhibidores de puntos de control inmunitario

(Immune check point inhibitors, ICI)



Inhibidores de puntos de control inmunitario

Immune check point inhibitors, ICI)
Neumonitis

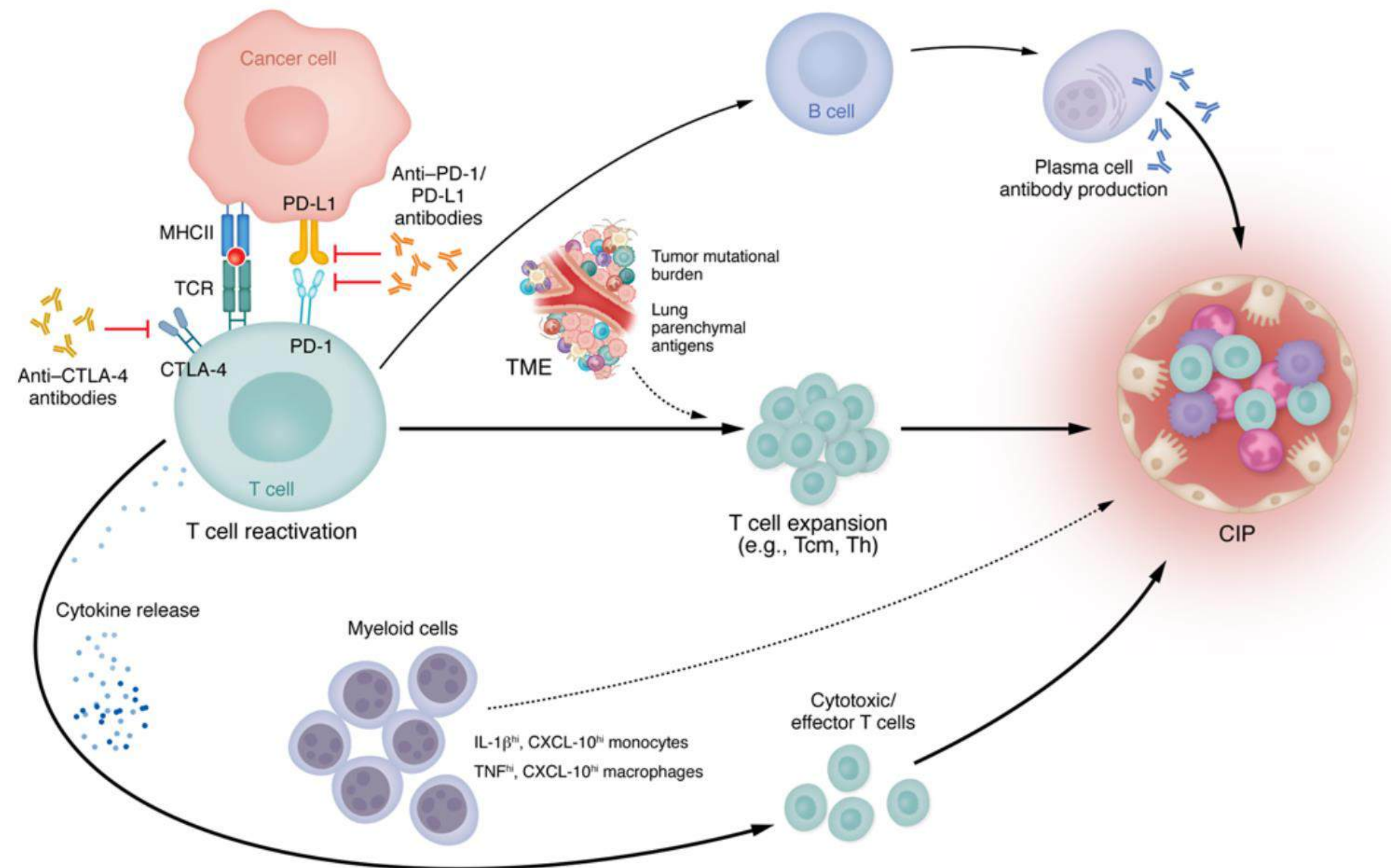
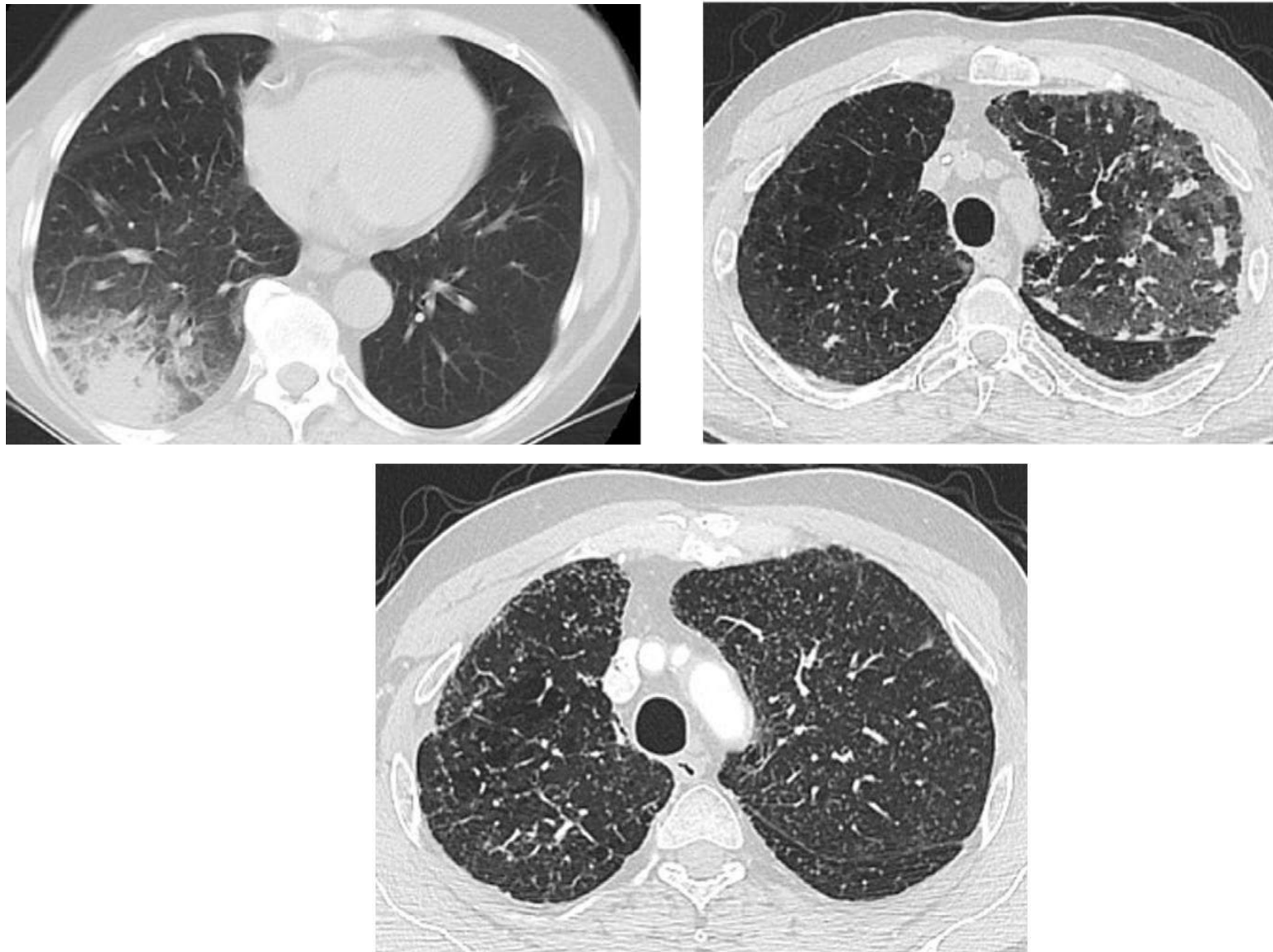


Figure 2. Pathophysiological mechanisms in CIP. The use of ICI liberates T cells from cancer-induced immunosuppression. This also triggers a number of pathways that include B and plasma cell proliferation and subsequent autoimmune antibody production (e.g., anti-CD74); release of cytokines (e.g., IL-1 β , TNF- α , CXCL-10) that are involved in inflammation and can affect multiple cell types and expansion of T cells (e.g., Tcm, Th, clonal T cells) that are likely influenced by the tumor microenvironment (TME), tumor mutational burden, and self-antigens in the lung parenchyma. These different pathways converge individually or in combination to cause inflammatory damage in the lung leading to CIP. The involvement of myeloid cells in CIP is evident although not well defined. They either may act as an additional stimulus for T cell activation and expansion or are regulated by the T cell and cytokine milieu, contributing to pulmonary injury. Solid lines indicate known mechanisms involved in CIP; dashed lines indicate proposed mechanisms.

Inhibidores de puntos de control inmunitario

Immune check point inhibitors, ICI)
Neumonitis



Neumonitis.

- Patogénesis, hiperrespuesta inmune, alveolitis, endotelitis
- BAL, incremento CD4+, disminución actividad células Treg.
- **DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN**
- 3 meses post inicio o hasta 1 año.
- 2-5% pacientes -24%
- Subdiagnóstico?
- Beneficio es superior.

Inhibidores de puntos de control inmunitario

(Immune check point inhibitors, ICI)

Neumonitis, Factores de riesgo.

- Combinación de ICI (Especialmente PDL-1 y CTLA-4)
- Combinación de EGFR-TKI1 y ICI
- Concomitante ICI y radioterapia
- Previa radioterapia
- Previa quimioterapia.
- Enfermedad pulmonar pre-existente
- Enfermedad autoinmune pre-existente
- Pobre ECOG
- Tabaquismo



Inhibidores de puntos de control inmunitario

(Immune check point inhibitors, ICI)

Abordaje efectos adversos

Assess the severity of initial clinical and radiographic presentation^a:

- Grade 1 = Asymptomatic with radiographic changes only
- Grade 2 = Symptomatic, but no interference with activities of daily living (ADLs)
- Grade 3 = Symptomatic, with impairment of ADLs or new oxygen requirement
- Grade 4 = Severe or life-threatening symptoms

Obtain additional data to exclude alternative diagnoses:

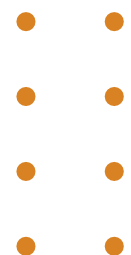
- High-resolution CT scan
- Sputum culture for bacterial pathogens, DFA/PCR for viral pathogens, routine laboratories
- Consider other radiographic studies as clinically indicated (CT angiogram, echocardiogram)

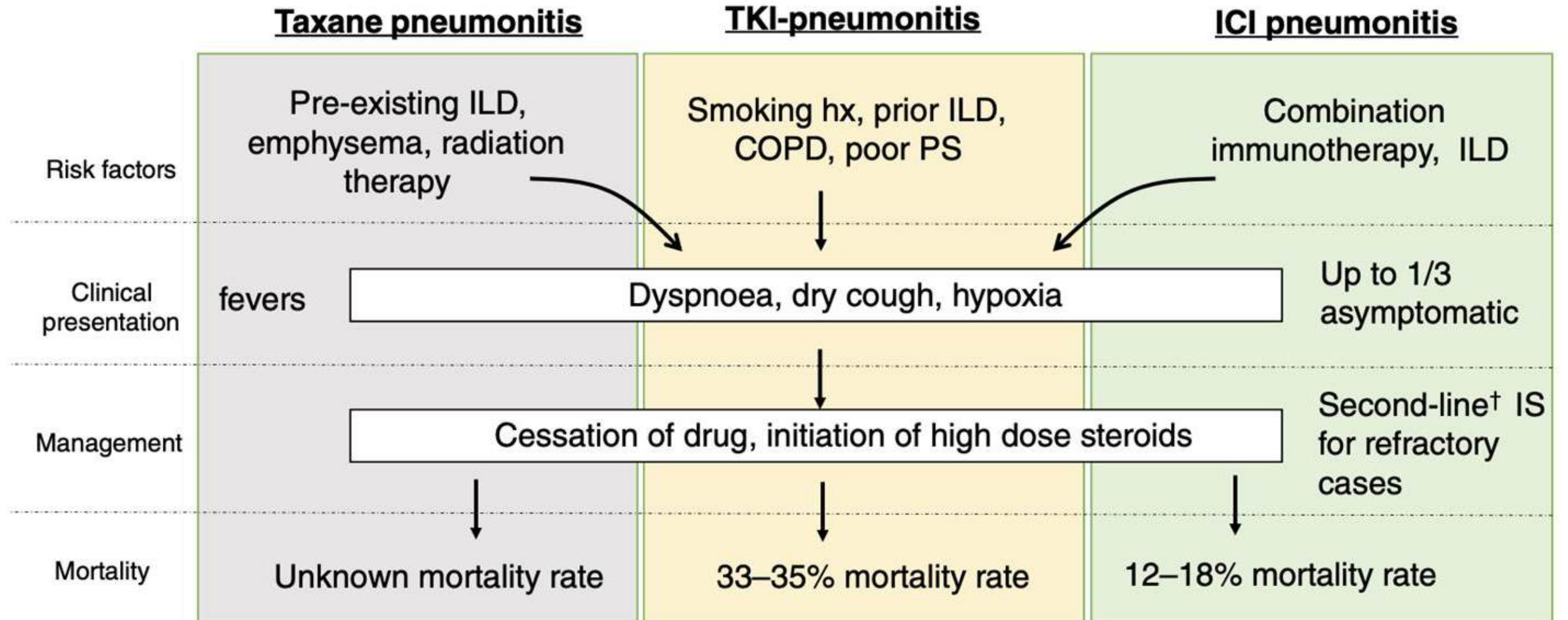
Approach initial management based on grade of toxicity:

- Grade 1 = continue therapy with close observation, escalate treatment for symptoms or radiographic progression
- Grade 2 = hold therapy, consider bronchoscopy, institute oral prednisone 1mg/kg/day if no improvement
- Grade 3-4 = discontinue therapy, strongly consider bronchoscopy, institute oral or IV steroids at 1-2mg/kg/day or equivalent, consider additional immunosuppression if no improvement after 3-5 d

Assess response to management and consider next steps:

- Taper steroids over 4-6 wk, guided by severity and clinical response, and monitor for relapse
- For mild cases, can consider cautious immunotherapy re-challenge based on individual risk/benefit discussion
- If poor response to therapy, consider further invasive evaluation to exclude alternative/superimposed process before advancing immunosuppression further





En conclusión

- Tratamientos en oncología, necesarios, su beneficio supera el riesgo.
- Individualizar paciente según antecedentes.
- Evaluar factores de riesgo.
- Dificultad, diagnóstico diferencial: infecciones, progresión tumoral.
- Confirmación microbiológica e histopatológica.



Gracias



Pregunta 1.

El principal efecto adverso de la terapia sistémica en cancer quimioterapia es:

A. Neumonitis

B. Cardiotoxicidad

C. Mielosupresión x

D. Uveitis

E. Todas las anteriores



Pregunta 2

En el tratamiento sistémico para cáncer de órgano sólido. El principal componente afectado del sistema inmunológico:

- A. Macrofagos
- B. Neutrofilos
- C. Células B
- D. Células T

Rta D



Pregunta 3.

La forma más común de complicación por radioterapia es:

- A. Neumonitis
- B. Neumonía en organización
- C. Neumotorax
- D. Estenosis bronquial

Rta A



Pregunta 4.

Son inhibidores de puntos de control inmunitario

A. Erlotinib

B. Osimertinib

C. Durvalumab

D. Pembrolizumab

E. CyD son ciertas

Rta E



Pregunta 5.

Es un factor de riesgo para Neumonitis por radioterapia.

- A. Historia de tabaquismo
- B. Uso de inhibidores de puntos de control inmunitario
- C. Uso de radioterapia estereotaxica
- D. Todas las anteriores

Rta B



Pregunta 6.

Son síntomas asociados a Neumonitis por medicamentos

A. Fiebre

B. Dificultad respiratoria

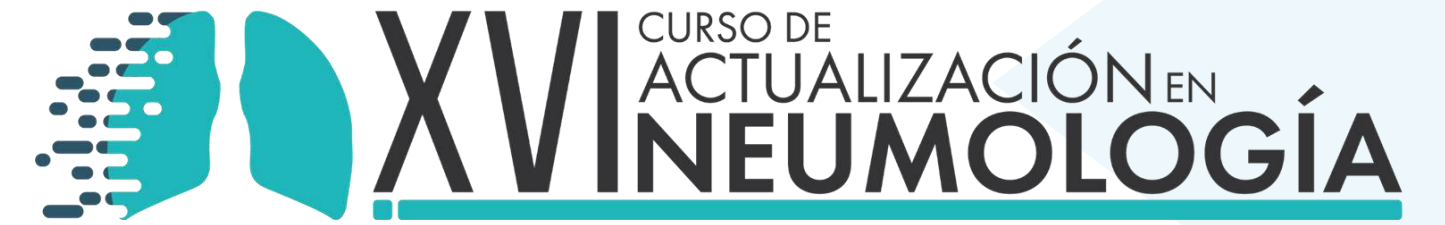
C. TOS

D. ByC

E. Todas las anteriores.

Rta E





Dr. Javier Enrique Fajardo Rivero

Tema: IMPORTANCIA DE LA VACUNACIÓN EN EPOC

INTERNISTA Y NEUMÓLOGO UIS
UNIVERSIDAD DE LA SABANA, JEFE DE LA UNIDAD DE
NEUMOLOGÍA CRI / HUS, PROFESOR ADJUNTO AL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DE LA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER



IMPORTANCIA DE LA VACUNACIÓN EN EPOC

Javier Enrique Fajardo Rivero

Neumólogo e Internista

Conflicto de interés

- He recibido honorarios como conferencista de diferentes empresas farmacéuticas
- Esta conferencia es de interés académico no comercial.



Agenda

1. ITR y Exacerbaciones en la EPOC
2. Vacunas en EPOC: ¿Cuales y por que?
3. Mensajes finales



¡Debemos vacunar a nuestros pacientes con EPOC!



Con las exacerbaciones de la EPOC

Incremento de la mortalidad

Deterioro de la calidad de vida

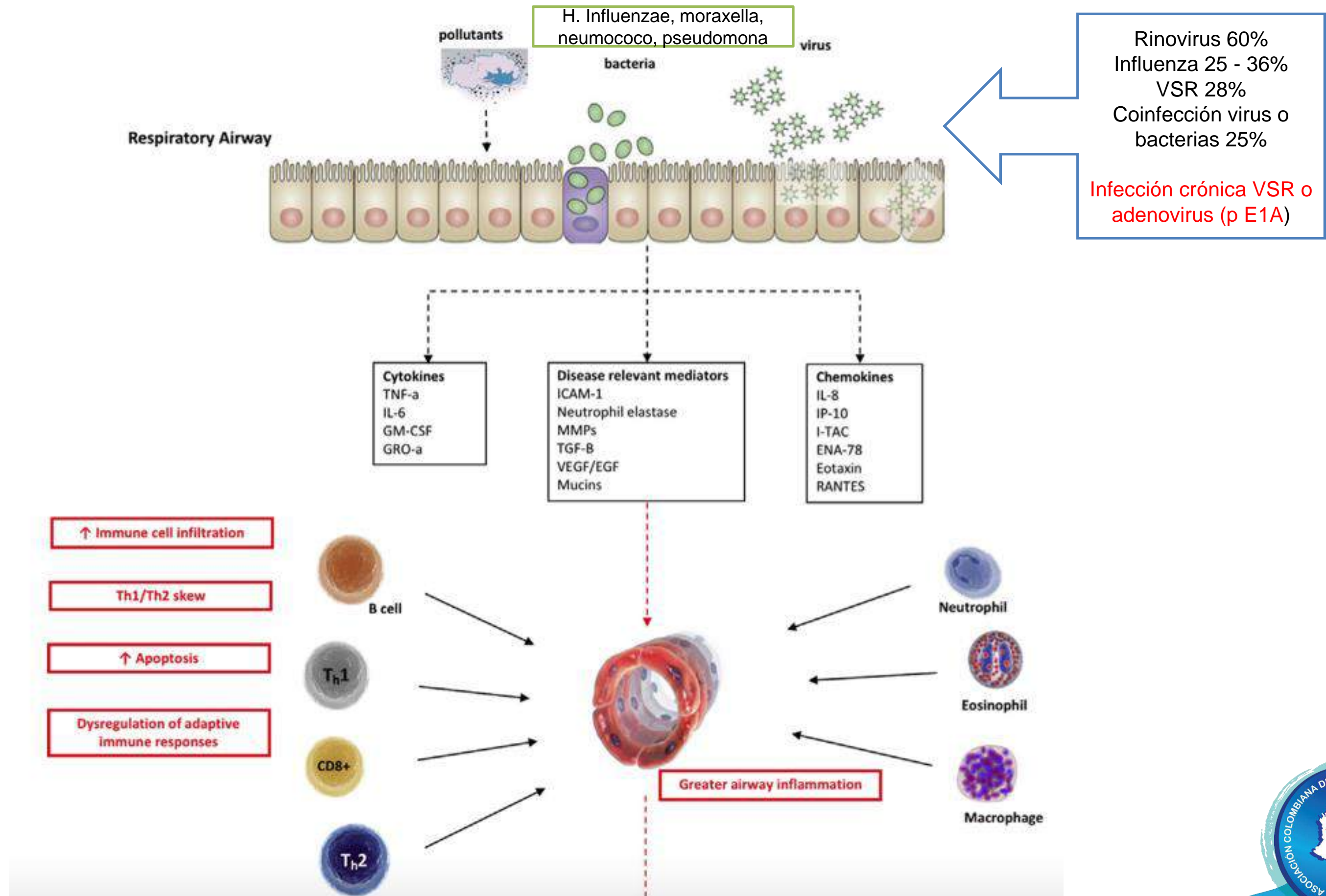
ZERO TOLERANCE

Deterioro de la función
pulmonar

Costos en salud

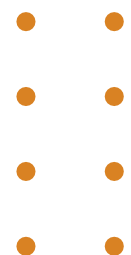


La etiología infecciosa de las exacerbaciones de la EPOC

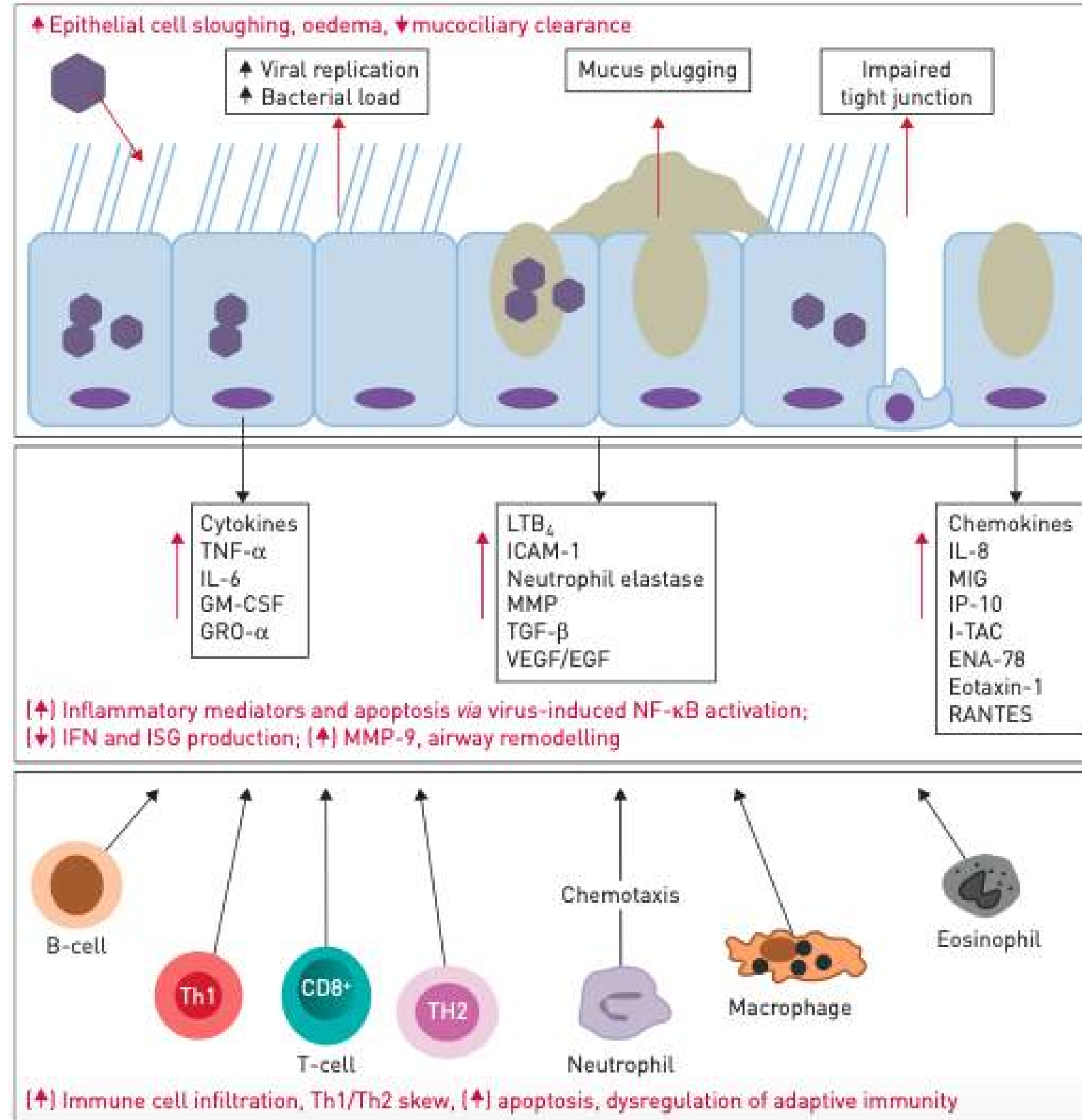


El comportamiento de las exacerbaciones según las estaciones

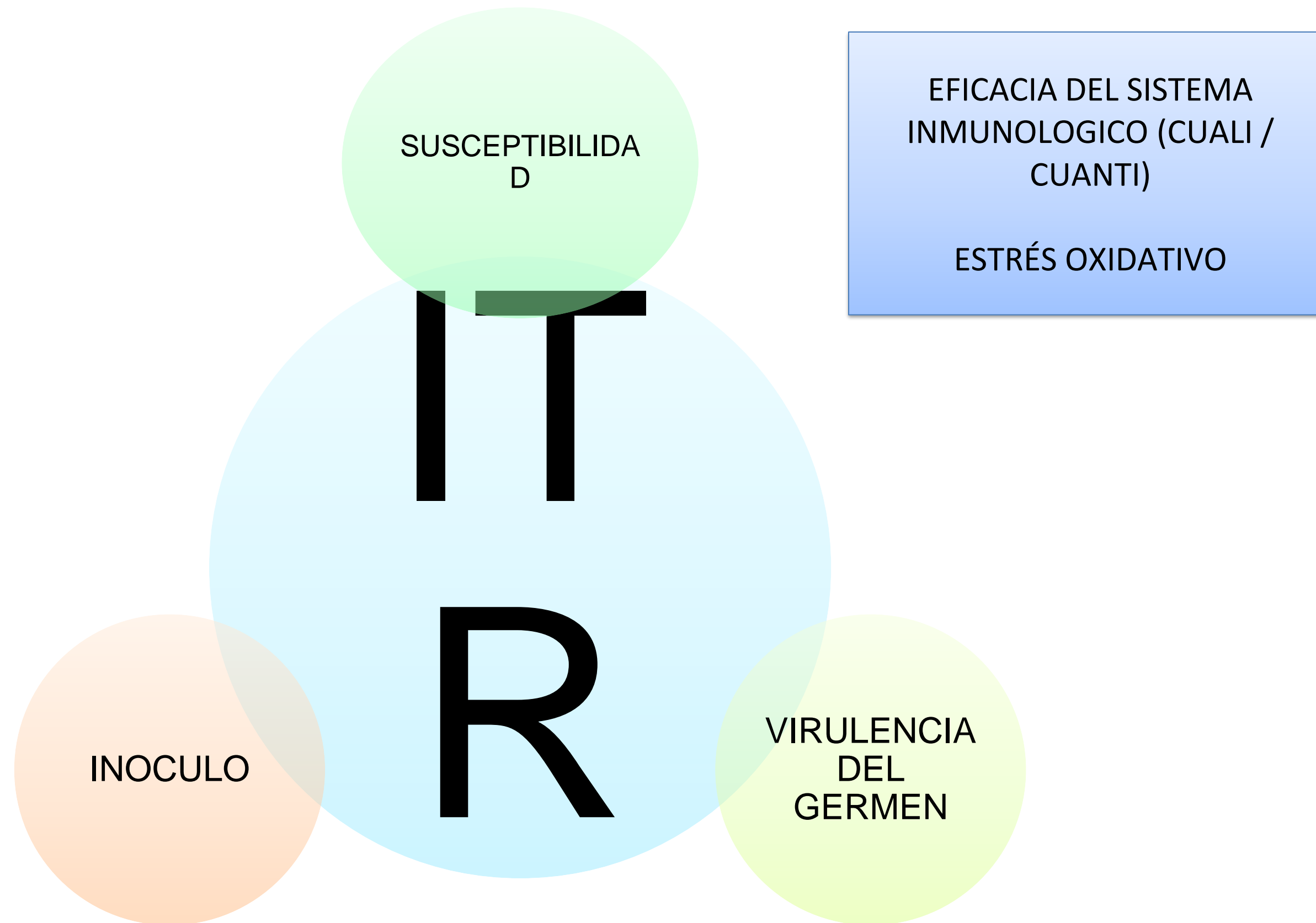
Study Name	Study Findings
TORCH ²⁷	80% winter/summer excess (9% of patients exacerbating in December-February compared with 5% in June to August) in the northern hemisphere and a 71% excess (12% vs 7% of patients) in the southern hemisphere
POET ²⁸	7.63 vs 3.63 exacerbations (per 100 patient months)
Donaldson et al, ¹⁴⁰ 2012	1052 exacerbations in winter vs 652 in summer. Winter exacerbations lasted longer and were more severe: 8.4% of exacerbations resulted in patients who were hospitalized, compared with 4.6% of exacerbations in the warm seasons
TIOSPIR ¹⁴¹	6646 exacerbations in winter compared with 3198 in summer



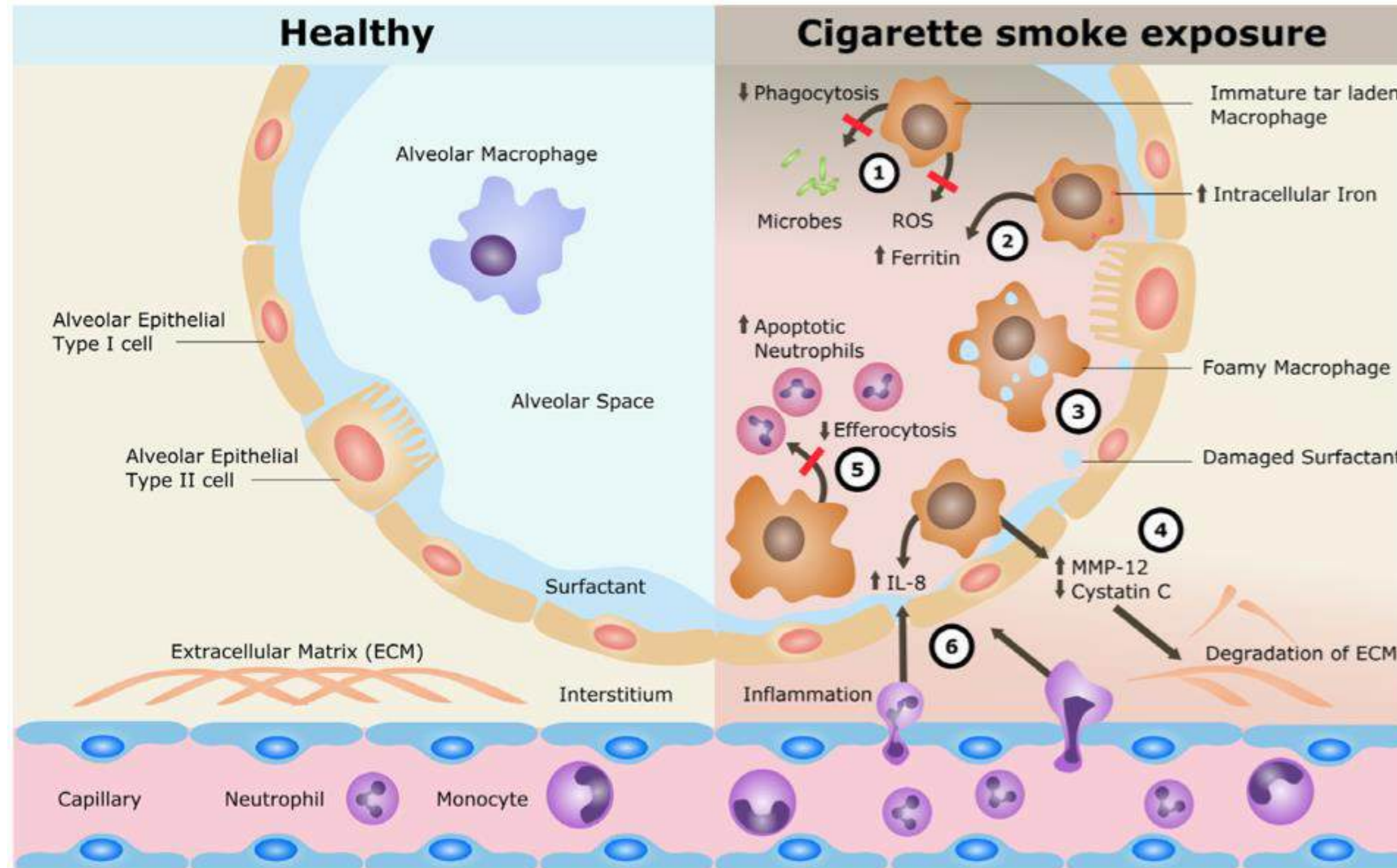
Mecanismo de inflamación inducido por virus en EPOC



¿En que radica la susceptibilidad a las ITR en EPOC?



“Discapacidad del sistema inmunológico”



1 Impaired phagocytosis
Dysregulated ROS production
Impaired microbial killing

4 Increased proteinase release
Reduced anti-proteinase release
Degraded extracellular matrix

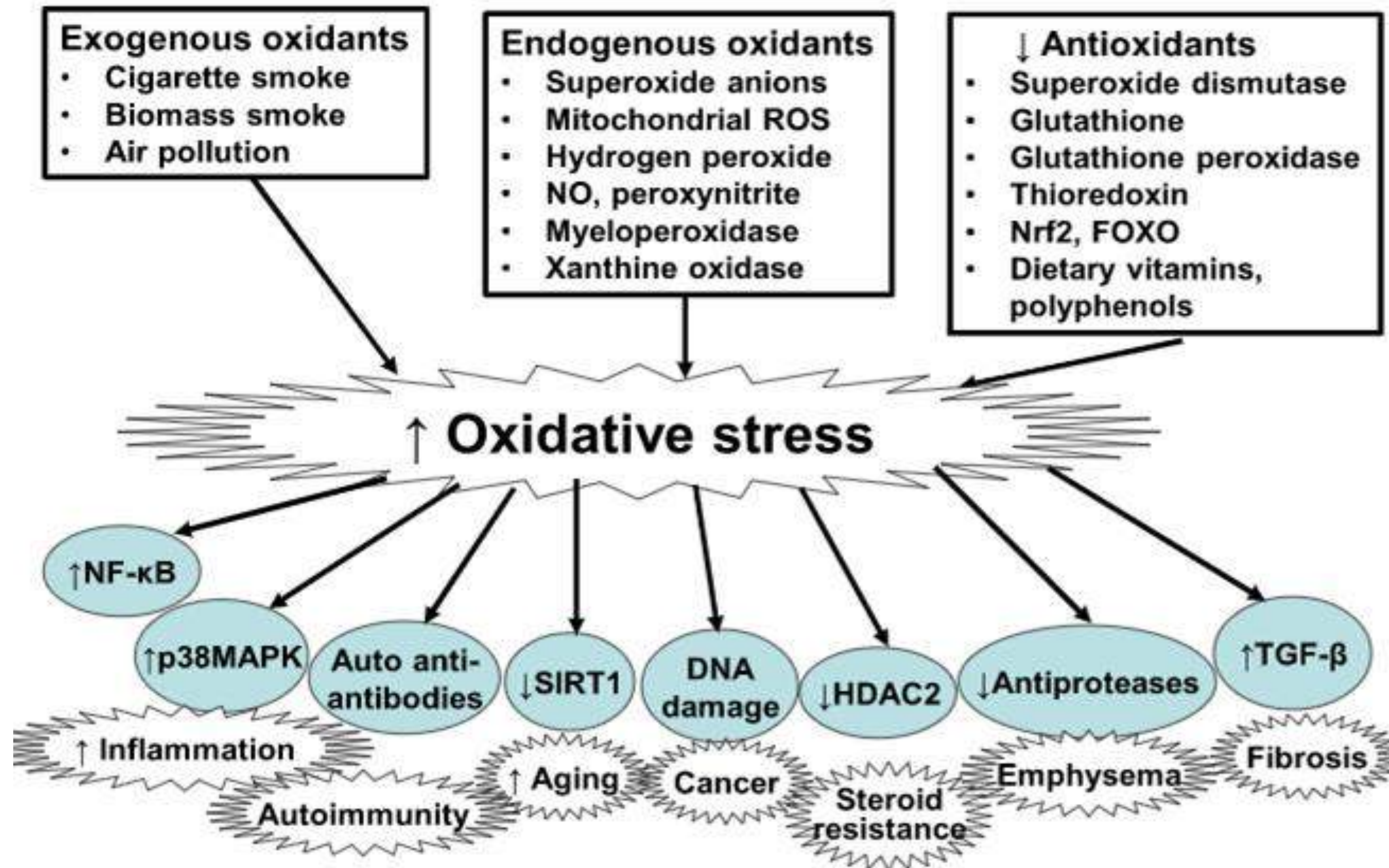
2 Impaired iron metabolism
Increased intracellular iron
Increased ferritin release

5 Impaired efferocytosis
Accumulation of pro-inflammatory apoptotic neutrophils

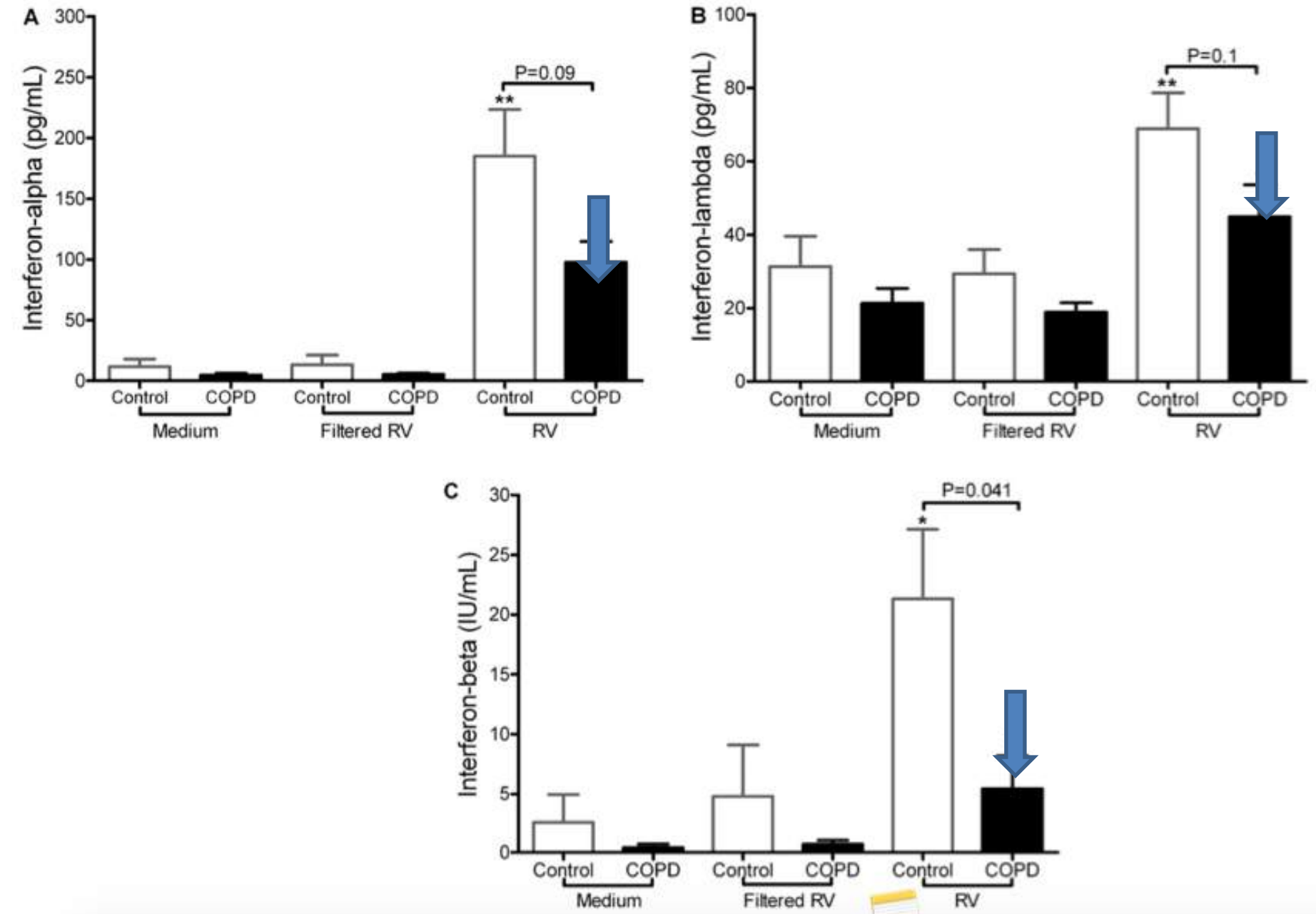
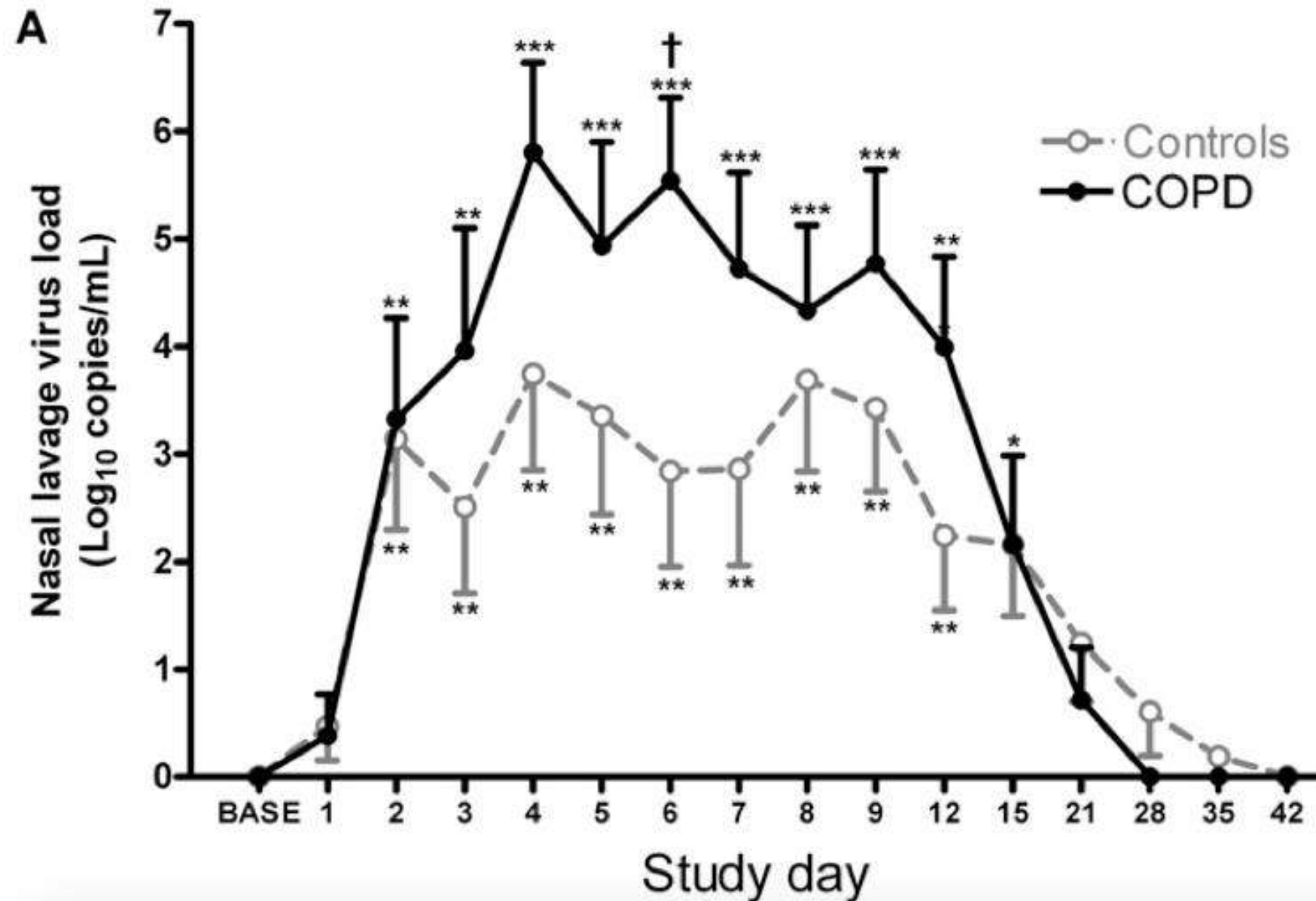
3 Impaired lipid metabolism
Surfactant damage
Inflammatory foamy macrophages

6 Increased cytokine release
Recruitment of pro-inflammatory neutrophils and macrophages

“Discapacidad del sistema inmunológico”



Comportamiento inmune en la infección por algunos rinovirus en EPOC



- Mayor carga viral de RV en lavado nasal de individuos con EPOC

- Menor cantidad de INF en LBA de pacientes con EPOC con RV



Neumonía en pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Table 1. Rates of All-Cause Pneumonia Among Healthy, At-Risk, and High-Risk Adults

Risk Group	No. of Person-Years			All-Cause Pneumonia					
				Age 18–49 Years		Age 50–64 Years		Age ≥65 Years	
	Age 18–49 Years	Age 50–64 Years	Age ≥65 Years	Rate per 100K	Rate Ratios* (95% CI)	Rate per 100K	Rate Ratios* (95% CI)	Rate per 100K	Rate Ratios* (95% CI)
Healthy	42 472 513	20 972 935	5 389 930	363	–	651	–	1874	–
At-risk	5 672 688	7 696 247	4 579 505	1147	3.2 (3.1–3.2)	2024	3.1 (3.1–3.1)	5662	3.0 (3.0–3.0)
Alcoholism	198 416	135 218	23 905	1313	3.6 (3.5–3.8)	3278	5.0 (4.9–5.2)	7400	3.9 (3.8–4.1)
Asthma	1 277 380	908 130	362 183	1389	3.8 (3.8–3.9)	3046	4.7 (4.6–4.7)	8570	4.6 (4.5–4.6)
Chronic heart disease	768 514	2 314 484	2 363 798	1793	4.9 (4.9–5.0)	2779	4.3 (4.2–4.3)	7100	3.8 (3.8–3.8)
Chronic liver disease	117 513	175 184	50 540	2042	5.6 (5.4–5.9)	3646	5.6 (5.5–5.7)	7742	4.1 (4.0–4.3)
Chronic lung disease	406 388	844 755	882 061	3105	8.6 (8.4–8.7)	5618	8.6 (8.5–8.7)	12 379	6.6 (6.6–6.7)

x2

x4

La frecuencia de neumonía en enfermedad pulmonar crónica se aumenta casi 4 veces en los mayores de 65 años con respecto a los mas jóvenes.

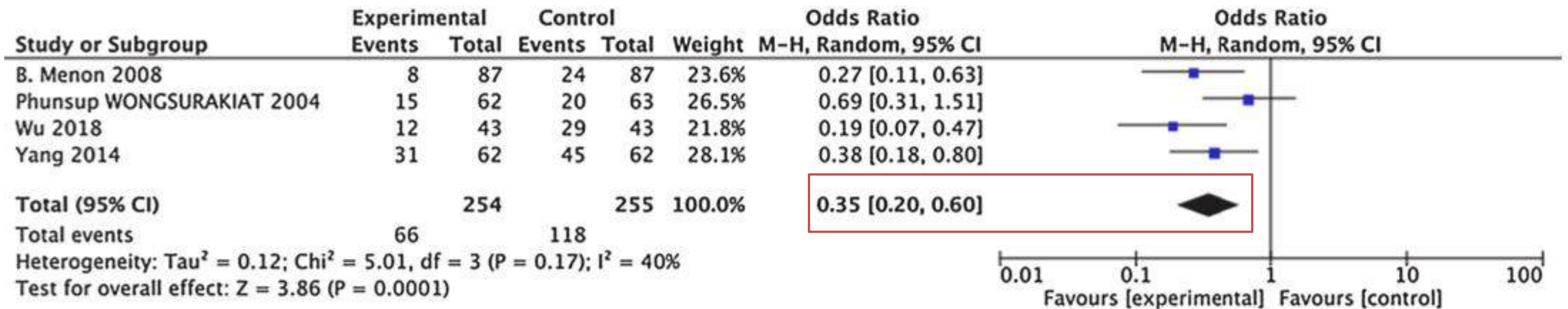
Mayor probabilidad de enfermedad neumocócica invasiva a mayor edad



La vacunación como parte del manejo integral de la EPOC



La vacunación anual contra influenza ha mostrado disminución de las EAEPOC



Vacunas para los pacientes con EPOC en Colombia



ISSN: 0121-5426 | ISSN (EN LÍNEA): 2538-9513
DOI: 10.30789/rcneumologia.v35.n2Supl-1.2023.984

Revista Colombiana de Neumología

Volumen 35 Número 2 2023 Suplemento 1: Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia 2023

Guía
Colombiana de
EPOC
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA



Actualización

Pregunta de tratamiento no farmacológico 3: vacunación en pacientes con EPOC

Recomendación 3: en pacientes adultos con EPOC estable, el panel recomienda usar la vacunación contra el virus de **influenza** en vez de no vacunación.

Recomendación fuerte, basada en moderada certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○.

Buenas prácticas: el panel considera que la vacunación contra **influenza** puede generar grandes ahorros al sistema de salud colombiano, basado en la reducción de las exacerbaciones de la EPOC en pacientes vacunados.

La Guía colombiana de EPOC 2014 recomendó: en pacientes adultos con EPOC estable se recomienda la vacunación para neumococo en todos los pacientes menores de 65 años, especialmente aquellos con VEF₁ menor del 40 % y en todos los mayores de 65 años, independiente de la función pulmonar para disminuir la frecuencia de neumonía adquirida en la comunidad. Recomendación **fuerte**, basada en moderada certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○

Vacunación en EPOC según la guía española GesEPOC

Archivos de Bronconeumología 58 (2022) 69–81



ARCHIVOS DE
Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



SEPAR habla

Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC).
Tratamiento farmacológico de la EPOC estable



Marc Miravittles^{a,b,*}, Myriam Calle^c, Jesús Molina^d, Pere Almagro^e, José-Tomás Gómez^f,
Juan Antonio Trigueros^g, Borja G. Cosío^{b,h}, Ciro Casanovaⁱ, José Luis López-Campos^{b,j},
Juan Antonio Riesco^{b,k}, Pere Simonet^l, David Rigau^m, Joan B. Soriano^{b,n}, Julio Ancochea^{b,n}
y Juan José Soler-Cataluña^{b,o}

ial a los niveles de riesgo

Intervenciones terapéuticas

Deshabitación tabáquica

Educación terapéutica

Actividad física

Vacunación

Déficit de alfa-1 antitripsina

Tratamiento farmacológico

Comorbilidad

Alto riesgo

Añadir al tratamiento previo:

Tratamiento farmacológico

Tratamiento no farmacológico

Consejo

Tratamiento específico

Programa estructurado de educación terapéutica orientado a:

- Fomentar el autocuidado

- Adhesión terapéutica

Técnica inhalatoria

Ejercicio regular

Antigripal

Antineumocócica (conjugada 13 valente)

COVID-19

Valorar dTpa

Tratamiento aumentativo según normativas

Broncodilatadores

Tratamiento de las comorbilidades

Guiado por fenotipo clínico

Identificar rasgos tratables

Rehabilitación pulmonar

Valorar oxigenoterapia crónica domiciliar

Valorar ventilación no invasiva

Valorar reducción de volumen pulmonar en pacientes con enfisema extenso.

Valorar trasplante pulmonar

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; dTpa: difteria, tétanos, pertussis acelular.

Archivos de Bronconeumología 58 (2022) 69–81

GOLD 2024 REPORT HIGHLIGHTS

Vaccination Recommendations for people with COPD have been updated in line with current guidance from the US Centers for Disease Control (CDC) (Page 46)

Vaccination for Stable COPD

Figure 3.6

- Influenza vaccination is recommended for people with COPD (**Evidence B**)
- The WHO and CDC recommends SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccination for people with COPD (**Evidence B**)
- The CDC recommends one dose of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20); or one dose of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) for people with COPD (**Evidence B**)
- Pneumococcal vaccination has been shown to reduce the incidence of community-acquired pneumonia and exacerbations for people with COPD (**Evidence B**)
- The CDC recommends the new respiratory syncytial virus (RSV) vaccine for individuals over 60 years and/or with chronic heart or lung disease (**Evidence A**)
- The CDC recommends Tdap (dTAP/dTPa) vaccination to protect against pertussis (whooping cough) for people with COPD that were not vaccinated in adolescence (**Evidence B**), and Zoster vaccine to protect against shingles for people with COPD over 50 years (**Evidence B**)

Vacunación en EPOC en CDC 2024

VACCINE	Pregnancy	Immunocompromised (excluding HIV infection)	HIV infection CD4 percentage and count		Men who have sex with men	Asplenia, complement deficiency	Heart or lung disease	Kidney failure, End-stage renal disease or on dialysis	Chronic liver disease; alcoholism*	Diabetes	Healthcare Personnel ^b
			<15% or <200mm ³	≥15% and ≥200mm ³							
COVID-19		See Notes									
IIV4 or RIV4	1 dose annually										
LAIV4					1 dose annually if age 19–49 years		1 dose annually if age 19–49 years				
RSV	Seasonal administration. See Notes	See Notes				See Notes					
Tdap or Td	Tdap: 1 dose each pregnancy	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years									
MMR	•										
VAR	•	See Notes									
RZV		See Notes									
HPV	•	3 dose series if indicated									
Pneumococcal											
HepA											
Hep B	See Notes					Age ≥ 60 years					
MenACWY											
MenB											
Hib		HSCT: 3 doses ^c				Asplenia: 1 dose					
Mpox	See Notes				See Notes						

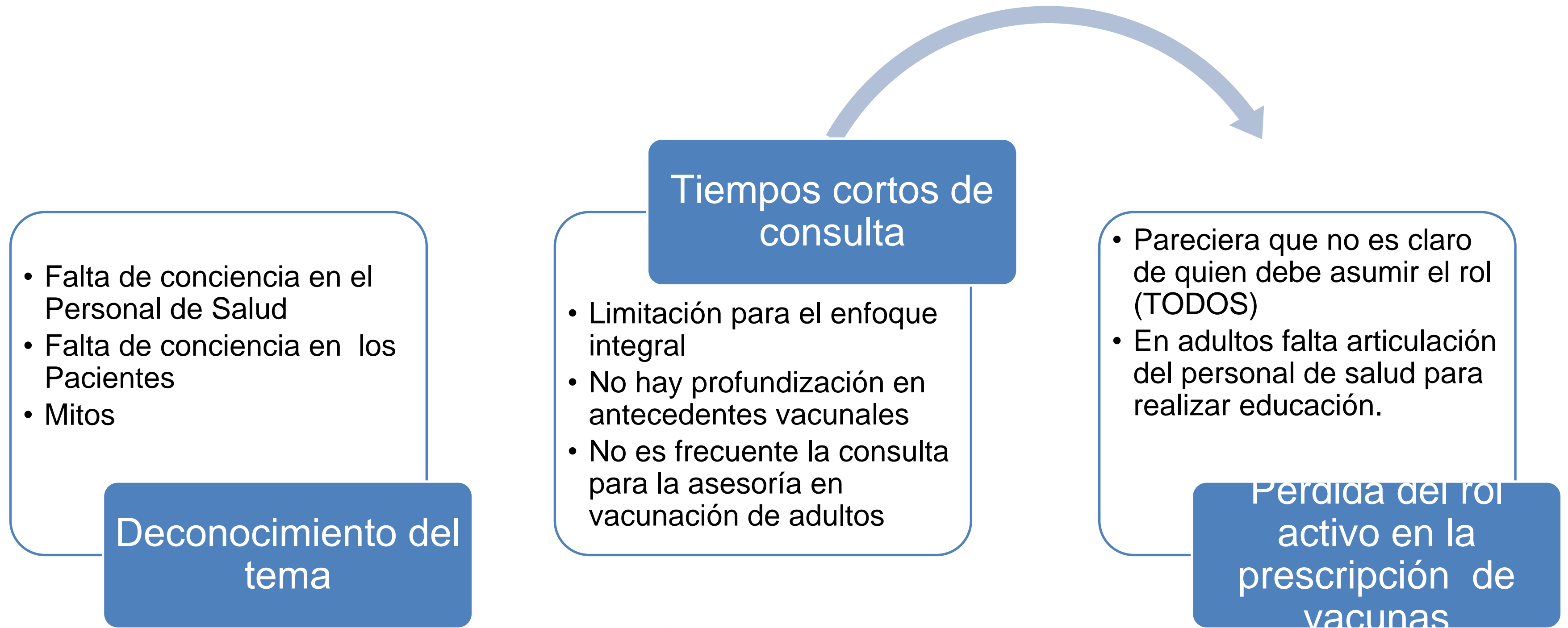


**Si sabemos que la
vacunación es
importante...**

**¿Por qué la
adherencia a las
recomendaciones
y el cumplimiento
es tan bajo?**



Barreras de acceso a la vacunación en adultos



El PAI en adultos contempla solo la vacunación de influenza y se sugiere la vacunación de COVID 19 para mayores de 60 años e individuos con factores de riesgo...

Número de Solicitud: 2024-02-21 18:18

(El Número de Solicitud es automático y se genera cuando se registra la solicitud.)

DATOS DE LA IPS

Departamento: SANTANDER Municipio: Código: Nombre o Razón Social: CUIDADOS RESPIRATORIOS INTEGRALES SAS

DATOS DEL MÉDICO PRESCRIPTOR

Tipo de Documento de Identificación: Cédula de ciudadanía Número de Documento de Identificación: Primer Apellido: FAJARDO Segundo Apellido: RIVERO Primer Nombre: JAVIER Segundo Nombre: ENRIQUE

DATOS DEL PACIENTE

Tipo de Documento de Identificación: Cédula de ciudadanía Número de Documento de Identificación: Primer Apellido: Segundo Apellido: Primer Nombre: Segundo Nombre:

AMBITO DE ATENCIÓN

Ambulatorio - no priorizado Ambulatorio - priorizado Hospitalario - domiciliario Hospitalario - internación Urgencias

ENFERMEDADES HUERFANAS

¿En esta atención el paciente es un caso sospechoso o confirmado de enfermedad huérfana? Si No

¿En esta atención el paciente es un caso sospechoso o confirmado de COVID19? Si No

DIAGNÓSTICO QUE GENERA LA SOLICITUD (IMPRESIÓN O CONFIRMADO)

Diagnóstico Principal: Asma, no especificado J45B

Diagnóstico Relacionado 1: Diagnóstico Relacionado 2:

MEDICAMENTOS

1 Registro(s)

Consecutivo	Tipo Prestación	Tipo Medicamento	Dcl Concentración	Forma Farmacéutica	Via Administración	Dosis	Frecuencia de Administración	Indicaciones Especiales	Duración Tratamiento	Cantidad Total	Justificación	Indicaciones/Recomendaciones	Junta de Profesionales
1	Única	Medicamento	HEMAGLUTININA FILAMENTOSA PURIFICADA ADSORBIDA 25µg&TOXOIDE DIFTERICO ADSORBICO MIN 2µg&TOXOIDE PERTUSIS ADSORBIDO 5µg&TOXOIDE TETANICO ADSORBICO MIN 20µg 1Dosis/0,5ml	SUSPENSION	INTRAMUSCULAR	1 Dosis	10 Año	Sin indicación Especial	1 Día(s)	1 JERINGA	asma y requiere vacunación	im	No

Para vacuna DTPa debemos hacer el formato MiPRES

Ambulatorio - no priorizado Ambulatorio - priorizado Hospitalario - domiciliario Hospitalario - internación Urgencias

ENFERMEDADES HUERFANAS

¿En esta atención el paciente es un caso sospechoso o confirmado de enfermedad huérfana? Si No

¿En esta atención el paciente es un caso sospechoso o confirmado de COVID19? Si No

DIAGNÓSTICO QUE GENERA LA SOLICITUD (IMPRESIÓN O CONFIRMADO)

Diagnóstico Principal: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no especificada J44B

Diagnóstico Relacionado 1: Diagnóstico Relacionado 2:

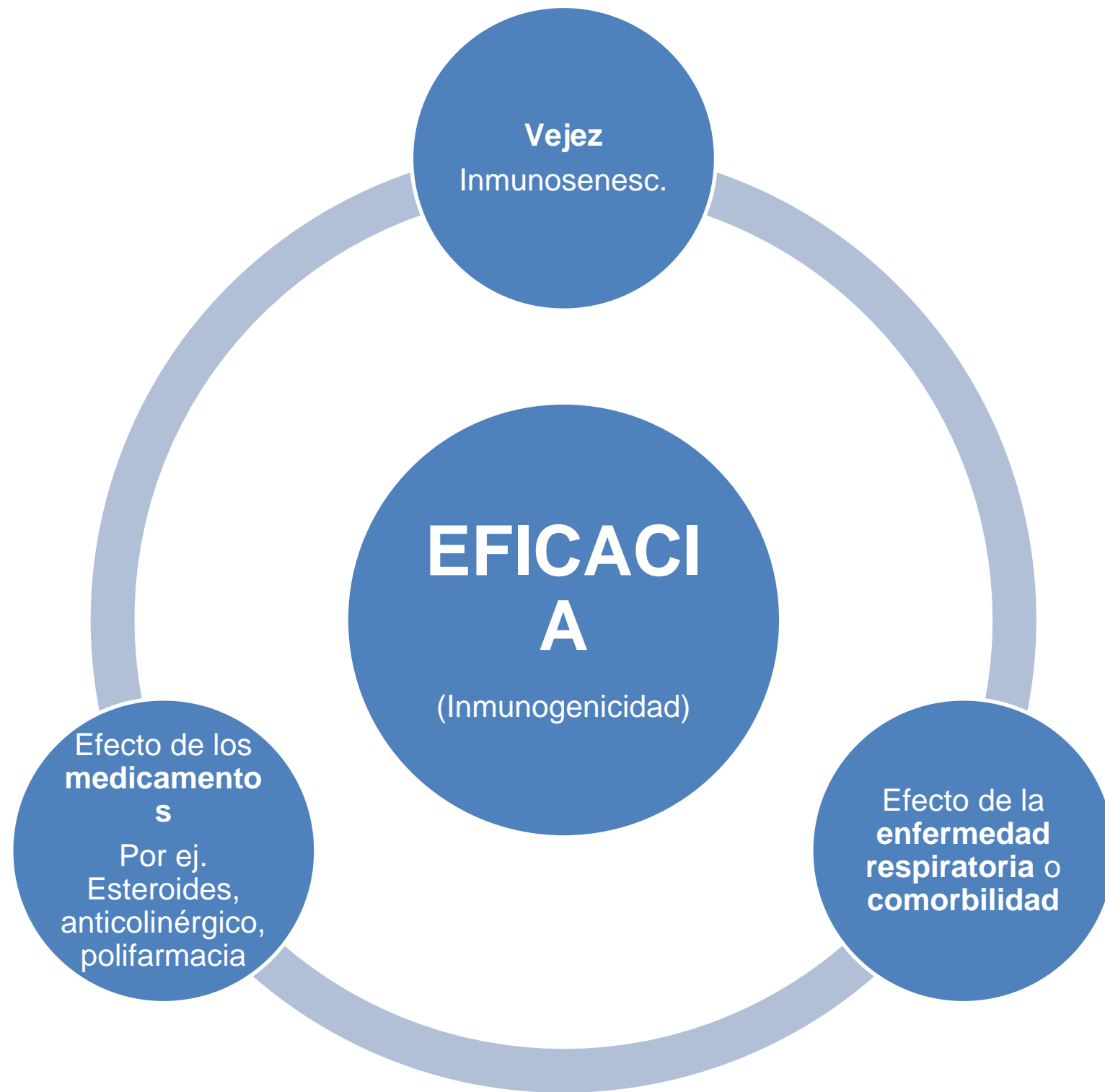
MEDICAMENTOS

2 Registro(s)

Consecutivo	Tipo Prestación	Tipo Medicamento	Dcl Concentración	Forma Farmacéutica	Via Administración	Dosis	Frecuencia de Administración	Indicaciones Especiales	Duración Tratamiento	Cantidad Total	Justificación	Indicaciones/Recomendaciones	Junta de Profesionales
			(POLISACARIDO SEROTIPO 3 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 6A 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 9V 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 23F 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 6B 4.4µg&POLISACARIDO SEROTIPO 18C 2.2µg&PROTEINA TRANSPORTADORA CRM 197 32µg&POLISACARIDO SEROTIPO 7F 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 19F 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 5 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 14 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 1 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 19A 2.2µg&POLISACARIDO SEROTIPO 4 2.2µg 1Dosis/0,5ml	SUSPENSION	INTRAMUSCULAR	1 Dosis	5 Año	Sin indicación Especial	1 Día(s)	1 JERINGA	PACIENTE ADULTO MAYOR REQUIERE VACUNACION	PACIENTE ADULTO MAYOR REQUIERE VACUNACION	No
2	Única	Medicamento	(HEMAGLUTININA FILAMENTOSA PURIFICADA ADSORBIDA 25µg&TOXOIDE DIFTERIA PURIFICADO 30UI&TOXOIDE PERTUSICO PURIFICADO ADSORBIDO 25µg&TOXOIDE TETANICO PURIFICADO 40UI&VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO TIPO 1 40UI&VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO TIPO 2 8UI&VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO TIPO 3 32UI 1Dosis/0,5ml	SUSPENSION	INTRAMUSCULAR	1 Dosis	10 Año	Sin indicación Especial	1 Día(s)	1 JERINGA	PACIENTE ADULTO MAYOR REQUIERE VACUNACION	PACIENTE ADULTO MAYOR REQUIERE VACUNACION	No

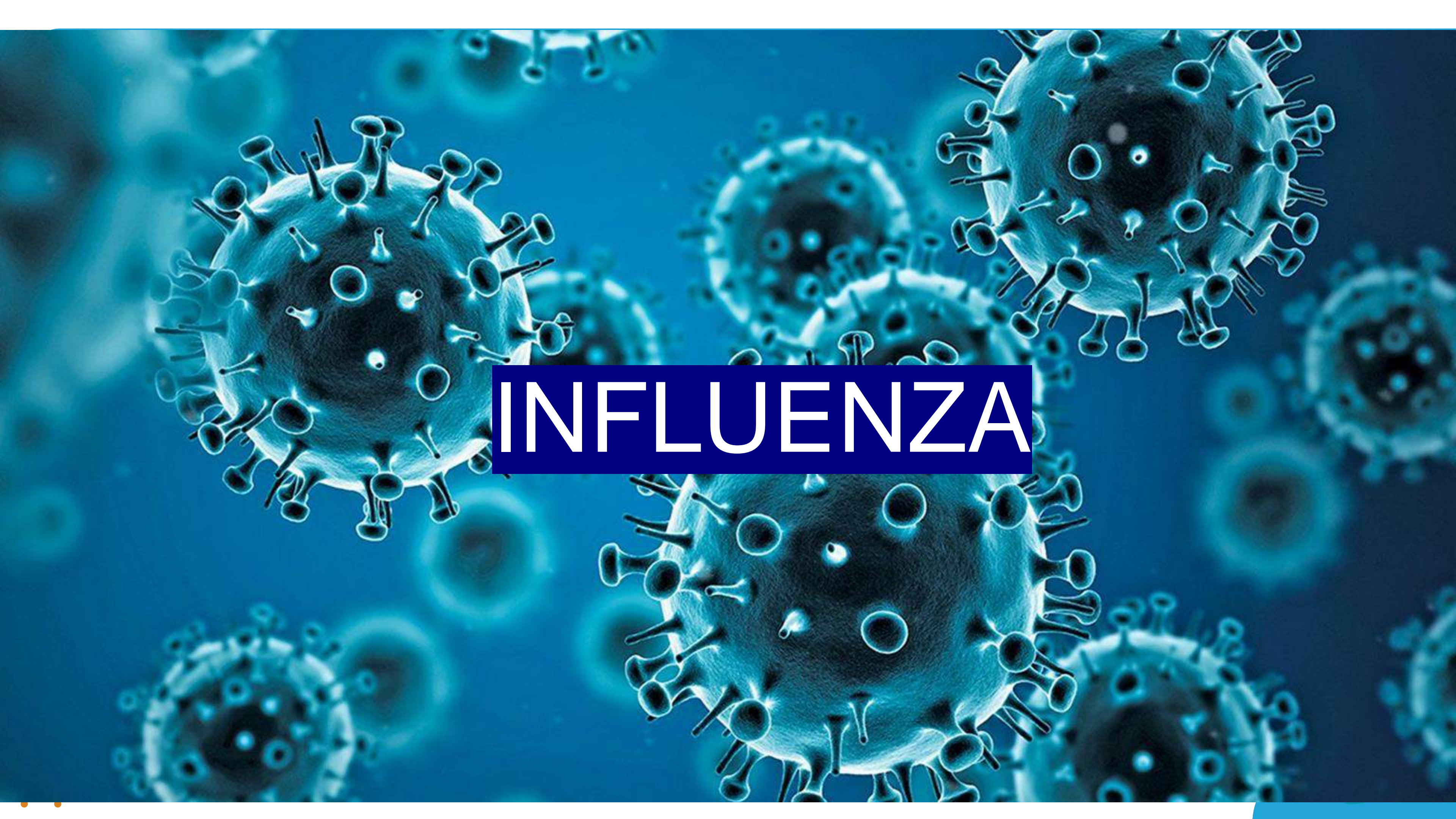


Percepciones generales sobre la vacunación en personas con EPOC



Pesek R, Lockey R Allergy 2011; Vasileiou E et al. Clin Infect Dis 2017;65:1388–1395

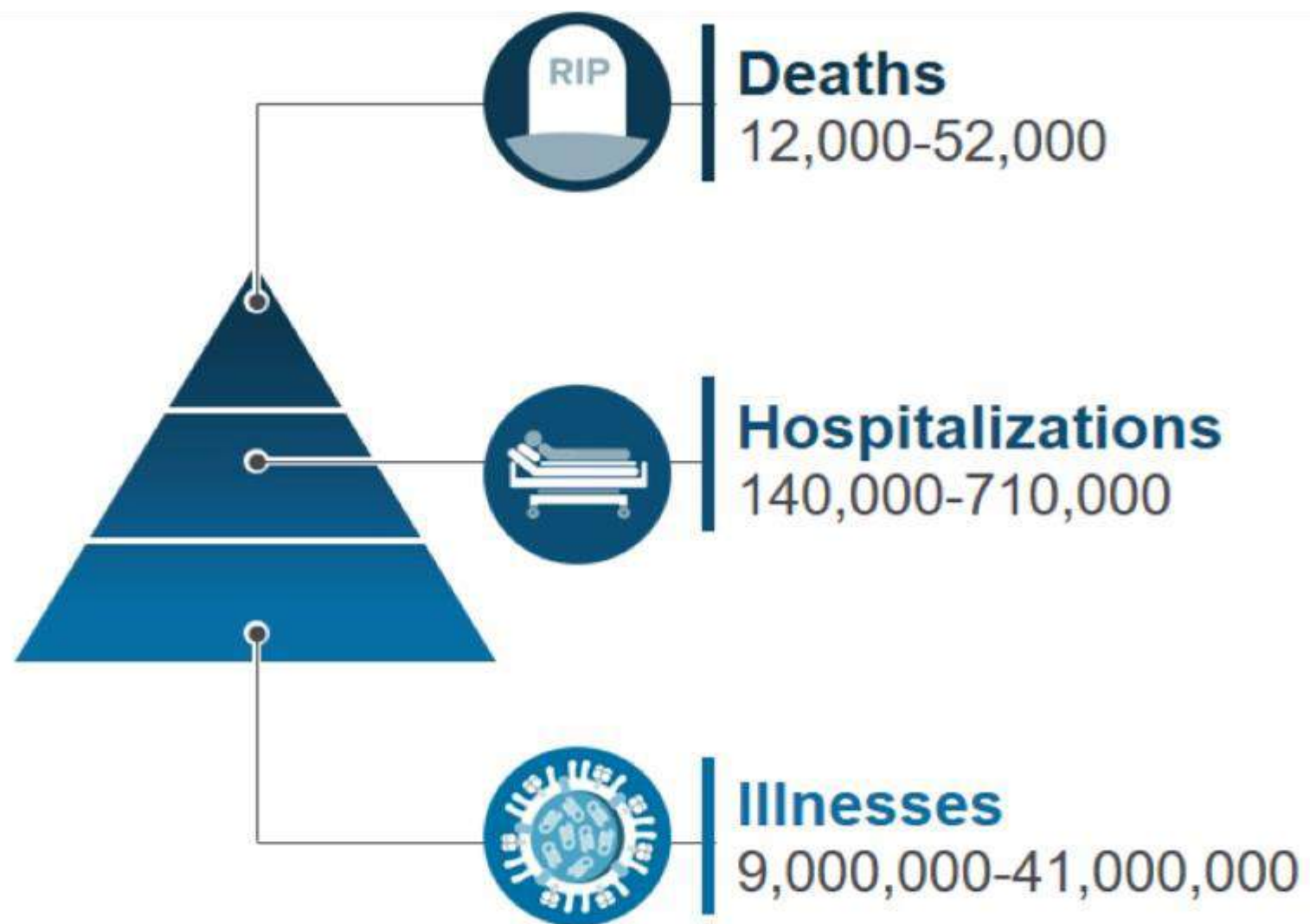


The background of the image is a dense field of spherical influenza virus particles. Each particle is covered in numerous surface proteins, including hemagglutinin and neuraminidase, which appear as small, protruding structures. The particles are rendered in a monochromatic blue and cyan color scheme, with some showing internal structures like the viral genome. The overall effect is a microscopic view of the virus.

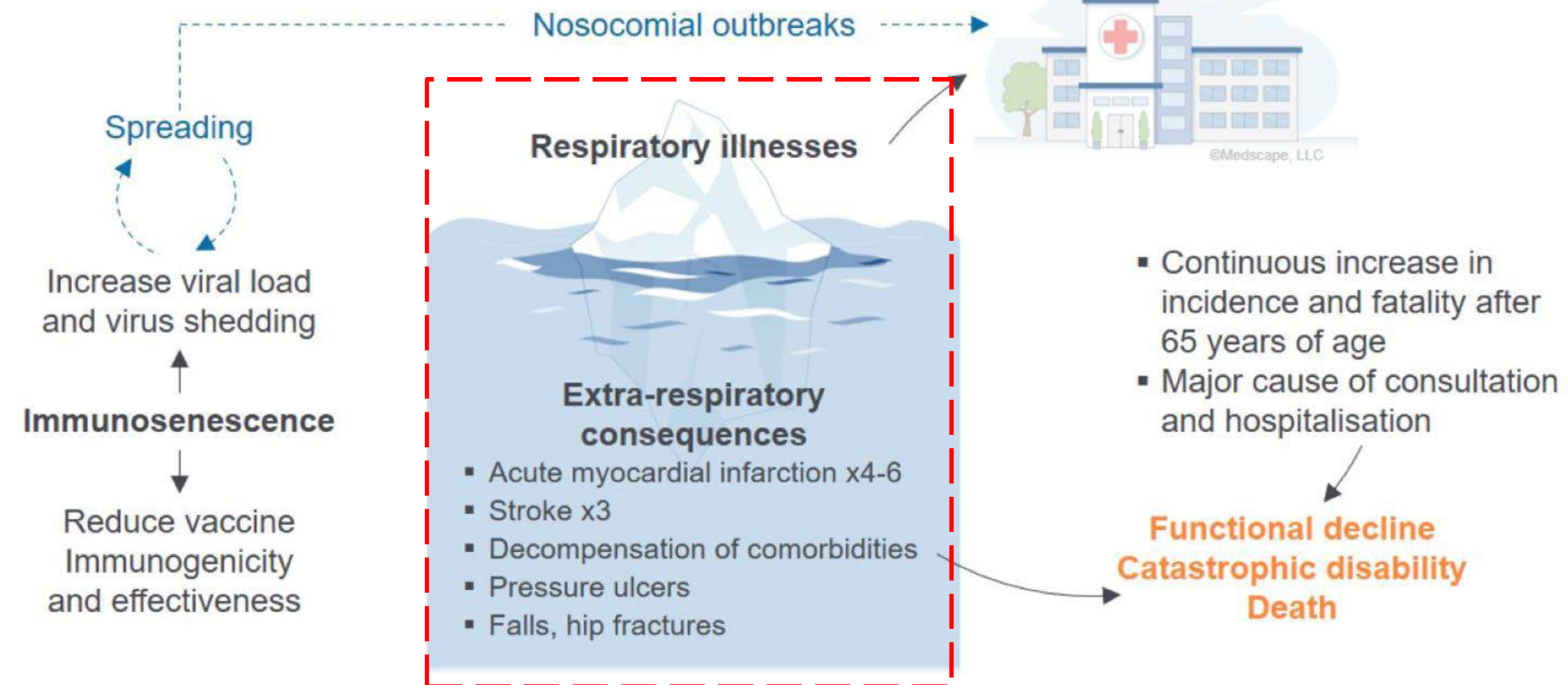
INFLUENZA

INFLUENZA

En la población general entre el 2010 – 2020 (CDC 2022)



En los pacientes con EPOC es causa de ITR y exacerbaciones, entre OTRAS COSAS...



Conrad A, et al. *Curr Opin Infect Dis* 2023;36:296-302

Arch Bronconeumol 2004;40(Supl 6):3-8

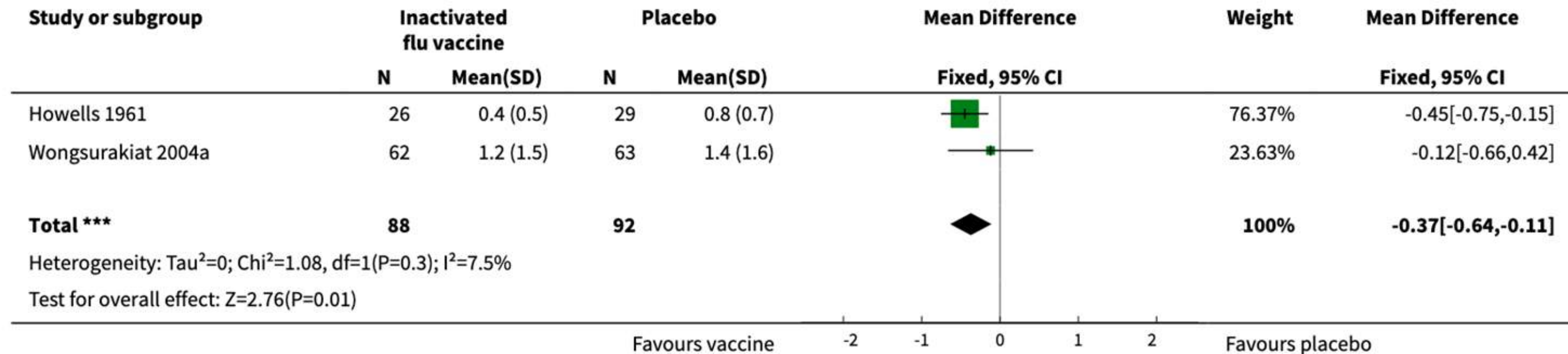


INFLUENZA

ANTECEDENTES - BENEFICIOS DE LA VACUNACIÓN

¿En qué se basan las recomendaciones?

Analysis 1.1. Comparison 1 Inactivated influenza vaccine versus placebo, Outcome 1 Total exacerbations per participant.



Reducción del numero de exacerbaciones

Pocos estudios han evaluado el efecto en las exacerbaciones pero han mostrado una reducción significativa del número de exacerbaciones/sujeto vacunado en comparación con placebo



INFLUENZA

Vacunación y reducción de costos en salud

Estrategia costo - efectiva

CAUSE OF HOSPITALIZATION	1990-1991		1991-1992		1992-1993	
	VACCINE (N = 11,483)	NO VACCINE (N = 14,049)	VACCINE (N = 15,288)	NO VACCINE (N = 11,081)	VACCINE (N = 14,647)	NO VACCINE (N = 11,979)
	<i>mean cost/elderly enrollee</i>					
Pneumonia and influenza						
Unadjusted	\$37	\$44	\$75	\$102	\$56	\$58
Adjusted	\$30	\$52	\$58	\$120	\$46	\$67
Difference (95% CI)	-\$23 (-\$50 to +\$4)		-\$62 (-\$102 to -\$22)		-\$22 (-\$51 to +\$8)	
P value	0.10		0.002		0.15	
All acute and chronic respiratory conditions						
Unadjusted	\$162	\$165	\$271	\$337	\$295	\$192
Adjusted	\$126	\$200	\$211	\$397	\$236	\$251
Difference (95% CI)	-\$75 (-\$134 to -\$15)		-\$186 (-\$282 to -\$90)		-\$15 (-\$92 to +\$63)	
P value	0.01		<0.001		0.71	
Congestive heart failure						
Unadjusted	\$82	\$79	\$47	\$44	\$44	\$32
Adjusted	\$59	\$103	\$23	\$68	\$33	\$43
Difference (95% CI)	-\$44 (-\$86 to -\$1)		-\$46 (-\$77 to -\$14)		-\$10 (-\$40 to +\$19)	
P value	0.05		0.004		0.90	
All acute and chronic respiratory conditions and congestive heart failure combined						
Unadjusted	\$244	\$244	\$316	\$382	\$339	\$223
Adjusted	\$185	\$303	\$229	\$468	\$269	\$294
Difference (95% CI)	-\$118 (-\$205 to -\$31)		-\$239 (-\$340 to -\$138)		-\$25 (-\$108 to +\$58)	
P value	0.05		<0.001		0.56	

*Adjusted values represent the results of multivariate analyses in which the outcome variables have been adjusted for differences in the patients' base-line characteristics. CI denotes confidence interval. Differences and P values are for the adjusted outcome data.

La incidencia de gripe fue del 27% en el grupo placebo y del 6,4% en vacunados (eficacia vacuna 76%).

Por cada 100 pacientes con EPOC leve vacunados **se evitaran 18,2 consultas externas, 4,8 hospitalizaciones y NO habrán pacientes en ventilación mecánica** por gripe

Mayor costo efectividad en la **prevención de ventilación mecánica** y en personas con **mayor obstrucción del flujo de aire²**

1. N Engl J Med 1994; 331(12): 778-84
2. J Med Assoc Thai 2003; 86(6): 497-508



Vacunas Influenza para la temporada 2023 - 2024

Egg-based vaccines

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus
- B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus; and
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

Cell culture- or recombinant-based vaccines

- A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09-like virus;
- A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus;
- B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus; and
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

Grohskopf LA, et al. MMWR Recomm Rep, 2023;72(No. RR-2):1–25.



Vacunas Influenza para la temporada 2023 - 2024

Quadrivalent IIV

Virus inactivos

- Made from killed influenza viruses and cannot cause infection
- Contains 2 different influenza A strains (H3N2 and H1N1 subtypes) and 2 different influenza B strains (Yamagata lineage and Victoria lineage)
- Administered via injection

Quadrivalent LAIV

Virus vivos atenuados

- Made from attenuated (weakened) influenza viruses and should not cause infection
- Contains 2 different influenza A strains and 2 different influenza B strains; same strains that are contained in the inactivated vaccines
- Administered via nasal spray

Recombinant quadrivalent influenza vaccines

- Made by only cloning virus's HA gene, which is then combined with a baculovirus, resulting in a "recombinant" baculovirus
- Administered via injection
- Unique compared with other vaccines because it never involves actual virus
- Contains 3× antigen content
- Small studies demonstrate improved relative vaccine effectiveness vs standard IIV (egg-based)

• IIV, inactivated influenza vaccine; LAIV, live attenuated influenza vaccine.
• Sekiya T, et al. *Viruses*. 2021;13:971.

¿Qué le sucede a la eficacia en personas de mayor edad?

Los adultos mayores declinan la inmunogenicidad a la vacuna con lo cual están a merced de la gripe y complicaciones



Se puede usar altas dosis vacunales (de 15 a 60 ug de hemaglutinina) o adyuvantes (mayores de 65 años)

El adyuvante MF59, es una emulsión de aceite en agua que puede usarse pero es mas costoso



Vaccine effectiveness:

- Depends on year and fitness of the strain match between those contained in the vaccine and those circulating in the community (range, 10%-60%)^[a]
- Is estimated at ~ 50% to ~ 70% against influenza caused by any A or B strain^[b]

Real-world data^[c,d]

- Relative vaccine effectiveness of cell culture-based quadrivalent influenza vaccine higher by ~ 5% to ~ 10%
- Greater reduction in influenza-related hospitalizations/ED visits, all-cause hospitalizations, and serious respiratory hospitalizations/ED visits vs egg-based influenza vaccine recipients

Safety^[b,e]

- Excellent safety profile
- Most common adverse reactions in infants and children are fever, irritability, pain, mild swelling, and redness at injection site

ED, emergency department.

a. Hu L, et al. *Antiviral Res.* 2023;210:105505; b. Pepin S, et al. *Vaccine.* 2019;37:1876-1884; c. Krishnarajah G, et al. *Vaccines (Basel).* 2021;9:80; d. Divino V, et al. *Vaccine.* 2020;38:6334-6343; e. Trombetta CM, et al. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14:657-670.



El fin de la vacuna quadivalente con linaje B/Yamagata

The End of B/Yamagata Influenza Transmission — Transitioning from Quadrivalent Vaccines

Arnold S. Monto, M.D., Maria Zambon, Ph.D., and Jerry P. Weir, Ph.D

Vacuna contra la influenza
tetraivalente (Desde 2013)

- Tipo A: H1N1 y H3N2
- Tipo B: linaje B/Victoria y **linaje B/Yamagata.**

Desde 2020 → Actualmente
No ha habido **identificaciones confirmadas** de **virus B/Yamagata** en **circulación real**

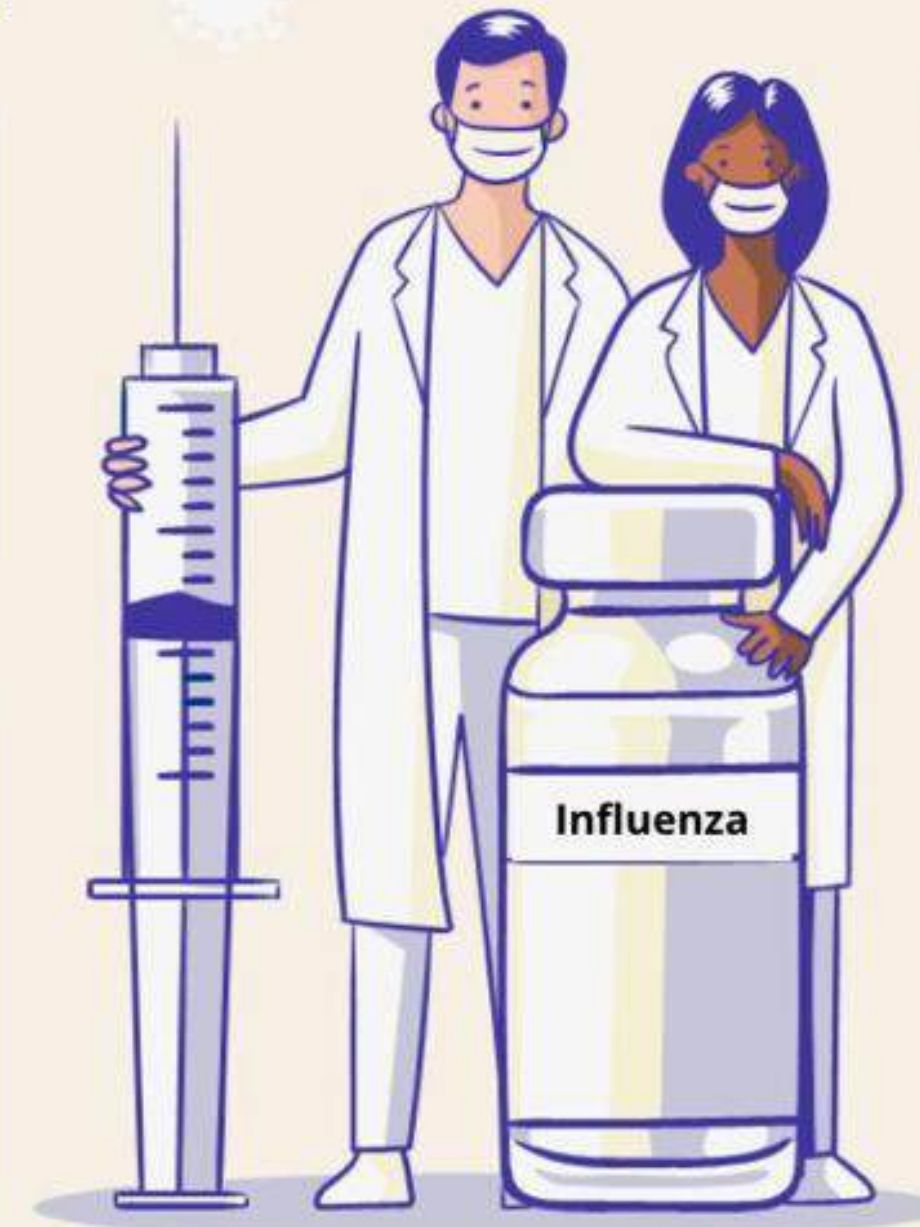


*"La inclusión de un **antígeno de linaje B/Yamagata** en las **vacunas antigripales tetraivalentes** ya **no está justificada**, y debe hacerse todo lo posible para excluir este componente lo antes posible".*
Septiembre 2023 (OMS)

The New England Journal of Medicine; Boston
Tomo 390, N.º 14, (Apr 11, 2024): 1256-1258. DOI:
10.1056/NEJMp2314801



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



La vacuna universal contra la influenza!!!



A 20-strain universal mRNA flu vaccine has been shown to be effective in animal studies^[b]

The mRNA platforms make it possible to incorporate many more antigens than protein-based multivalent vaccine technologies can

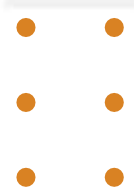
a. ClinicalTrials.gov. Accessed August 29, 2023. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Influenza&term=Flu&intr=universal%20vaccine&page=1>; b. Larkin H, et al. JAMA. 2023;329:114.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.



Vacunas en estudio

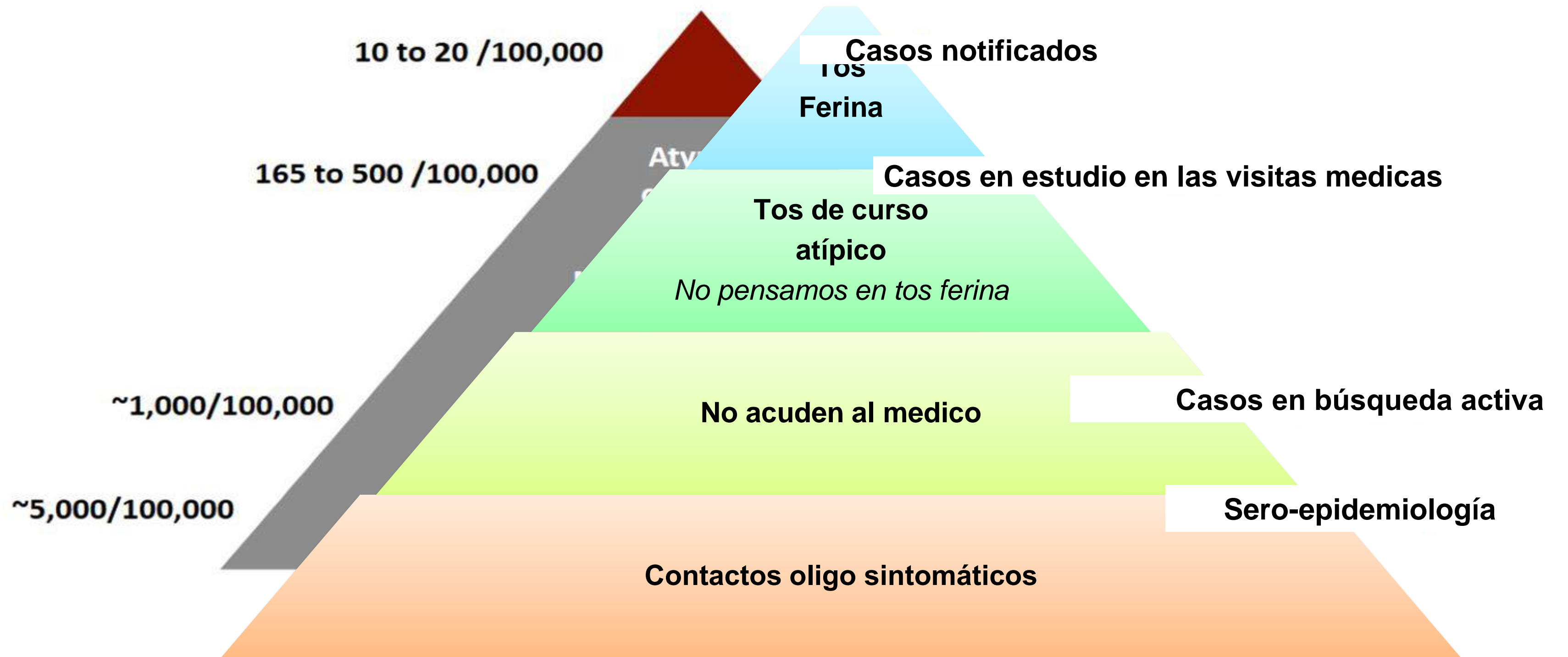
NCT	Candidate	Phase	Age, Years	Outcomes
NCT05868382 NCT05566639 NCT05827978	mRNA-1010	1, 2, 3	18 to 49 ≥ 50	Safety, reactogenicity, and immunogenicity
NCT05827926	mRNA-1083	1, 2	18 to 79	Safety, reactogenicity, and immunogenicity
NCT05585632	mRNA-1045 (influenza and RSV) mRNA-1230 (influenza, RSV, and SARS-CoV-2) mRNA-1010 (influenza)	1	50 to 75	Safety, reactogenicity, and immunogenicity
NCT05446740	GSK4382276A -- monovalent mRNA	1	18 to 80	Safety, reactogenicity and immunogenicity
NCT05823974	GSK4382276A -- multivalent seasonal influenza vaccine	1, 2	18 to 85	Dose-finding, reactogenicity, safety, and immunogenicity
NCT05829356	Monovalent modified mRNA vaccine	1	≥ 18	Dose range, safety, and immunogenicity
NCT05650554	MRT5413 -- quadrivalent influenza mRNA vaccine	1, 2	≥ 18	Safety and immunogenicity
NCT05553301	MRT5407 -- quadrivalent influenza mRNA vaccine	1, 2	≥ 18	Safety and immunogenicity
NCT05624606	MRT5410 -- quadrivalent influenza mRNA vaccine	1, 2	≥ 18	Safety and immunogenicity
NCT03345043	VAL-339851	1	18 to 49	Dose range, safety, and immunogenicity
NCT03076385	VAL-506440	1	18 to 64	Dose range, safety, and immunogenicity
NCT05426174	Monovalent mRNA NA vaccine	1	≥ 18	Dose range, safety, and immunogenicity
NCT05252338	CVSQIV	1	≥ 18	Dose range, safety, reactogenicity, and immunogenicity



A microscopic view of numerous rod-shaped bacteria, likely Clostridium perfringens, characterized by their red color and textured surface. They are scattered across a moist, pinkish, and slightly wrinkled surface, possibly a biological tissue or a moist substrate. The bacteria are arranged in various orientations, some singly and some in small clusters. A red rectangular box with white text is overlaid in the center of the image.

TOS FERINA

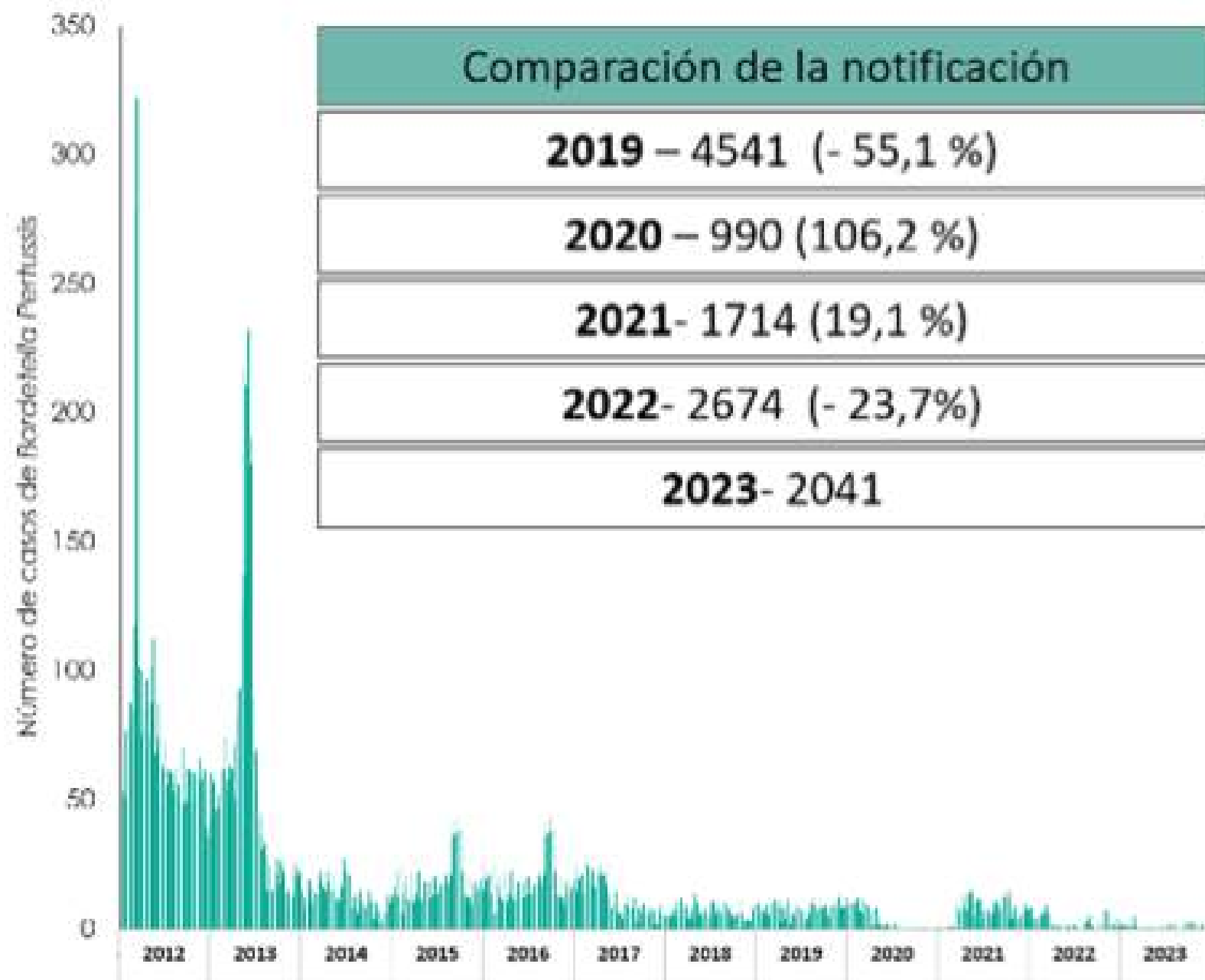
Lo que vemos que no hacemos con tos ferina



Slide courtesy of Carl Heinz Wirsing von Koenig, MD, PhD.

Tendencia de la tos ferina en Colombia en los últimos años

Figura 1. Comparación de casos confirmados y notificados de tos ferina a semana epidemiológica 52, Colombia, 2012 a 2023



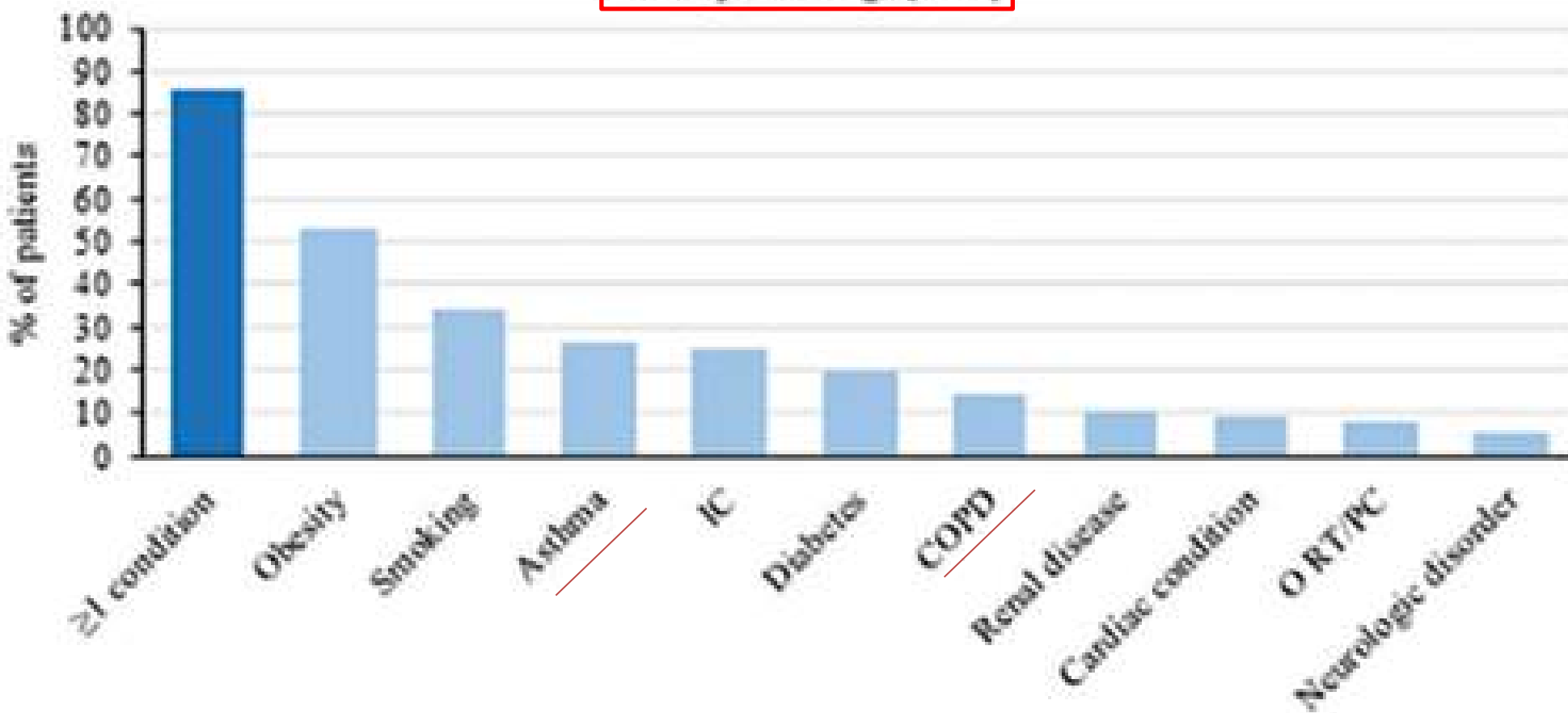
Entidad territorial	Número de casos confirmados para <i>Bordetella Pertussis</i>	Incidencia * 100 000 habitantes	Incidencias menores de 1 año	Incidencias menores de 1 a 5 años
Santa Marta	4	0,72	51,58	0,0
Norte de Santander	7	0,41	11,98	3,0
Tolima	5	0,36	18,57	2,33
Boyacá	3	0,23	12,08	1,13
Caldas	2	0,19	8,76	0
Cesar	2	0,15	8,49	0
Cundinamarca	4	0,12	9,00	0
Magdalena	1	0,11	0,00	1,17
Cali	2	0,09	3,62	0
Huila	1	0,08	0,00	0,98
Antioquia	5	0,07	2,43	0,23
Córdoba	1	0,05	0	0,64
Santander	1	0,04	3,45	0
Bogotá	3	0,04	1,11	0,42

* Curva epidémica de Tos ferina desde 2012 hasta 2023 (semana 52)

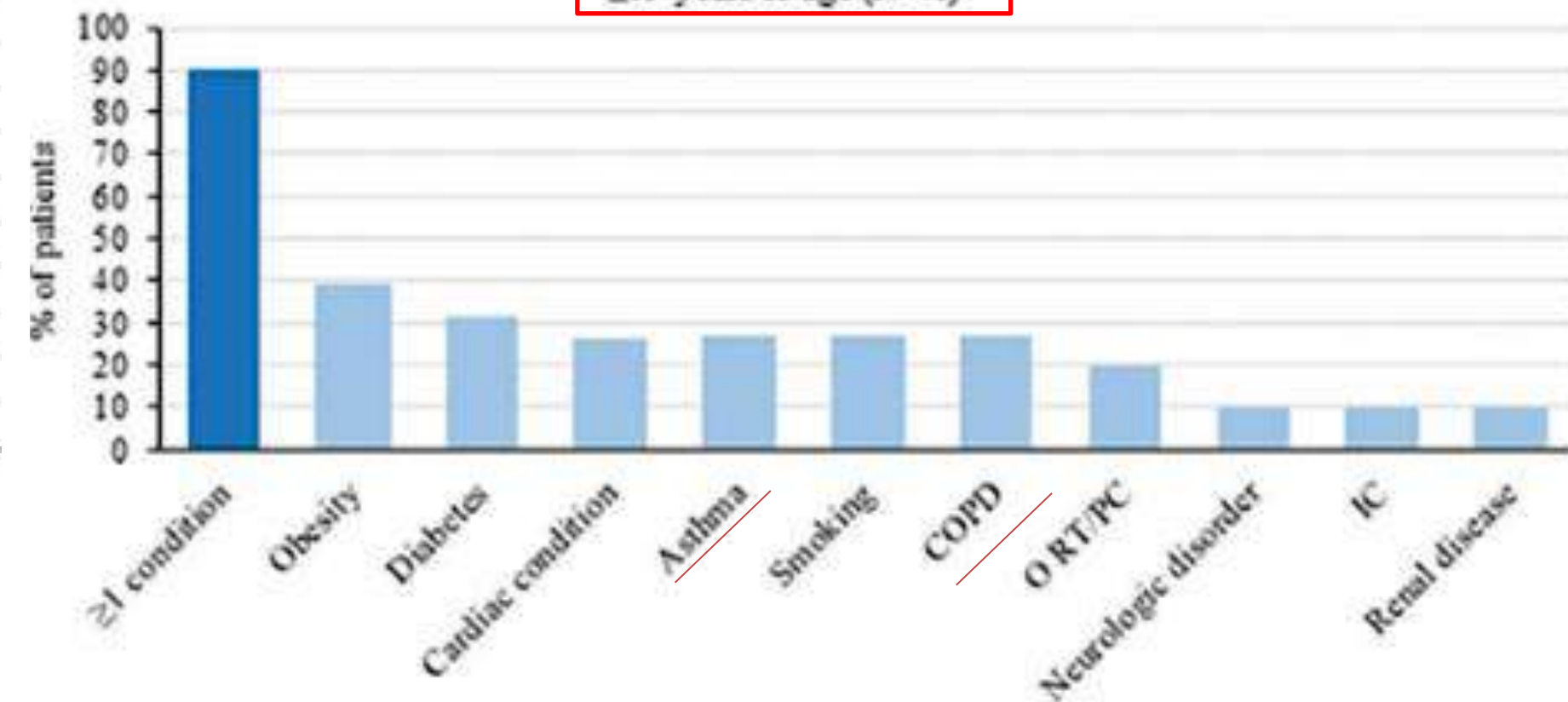
Fuente: Sivigila 2023

Comorbilidades mas frecuentes en pacientes hospitalizados por tos ferina

21-64 years of age (N=76)



≥65 years of age (N=41)



El riesgo y la incidencia de tos ferina en pacientes con epoc es mayor y ofrece un incremento en los costos en salud...

Table 1. Incidence of diagnosed pertussis among adolescents and adults with pre-existing COPD or asthma

Cohort	N	Sum of follow-up time (years)	Incidence per 1000 person-years (95% CI)	Relative risk vs. patients with no pre-existing Asthma or COPD (95% CI)
Overall				
Patients with pre-existing COPD and pertussis	1313	1940	0.176 (0.166–0.185)	2.533 (2.396–2.678)
Patients with pre-existing COPD and no pertussis	2 681 930	7 476 119		
Patients with pre-existing asthma and pertussis	2917	4122	0.274 (0.265–0.285)	3.959 (3.808–4.115)
Patients with pre-existing asthma and no pertussis	3 969 136	10 625 678		

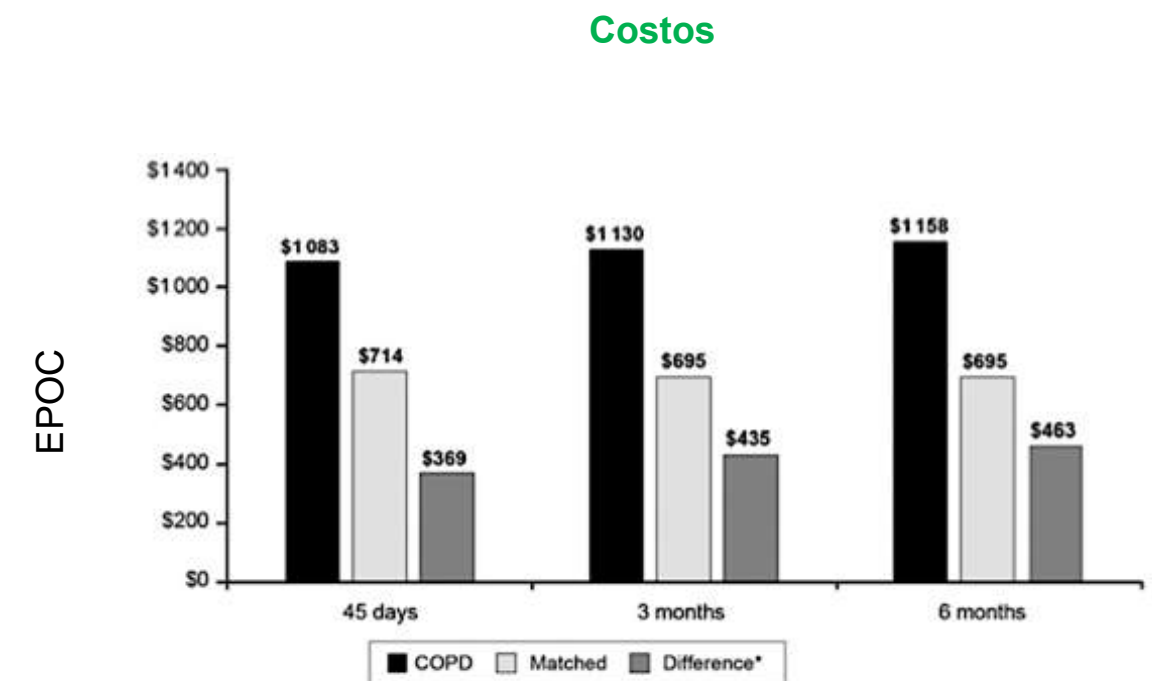
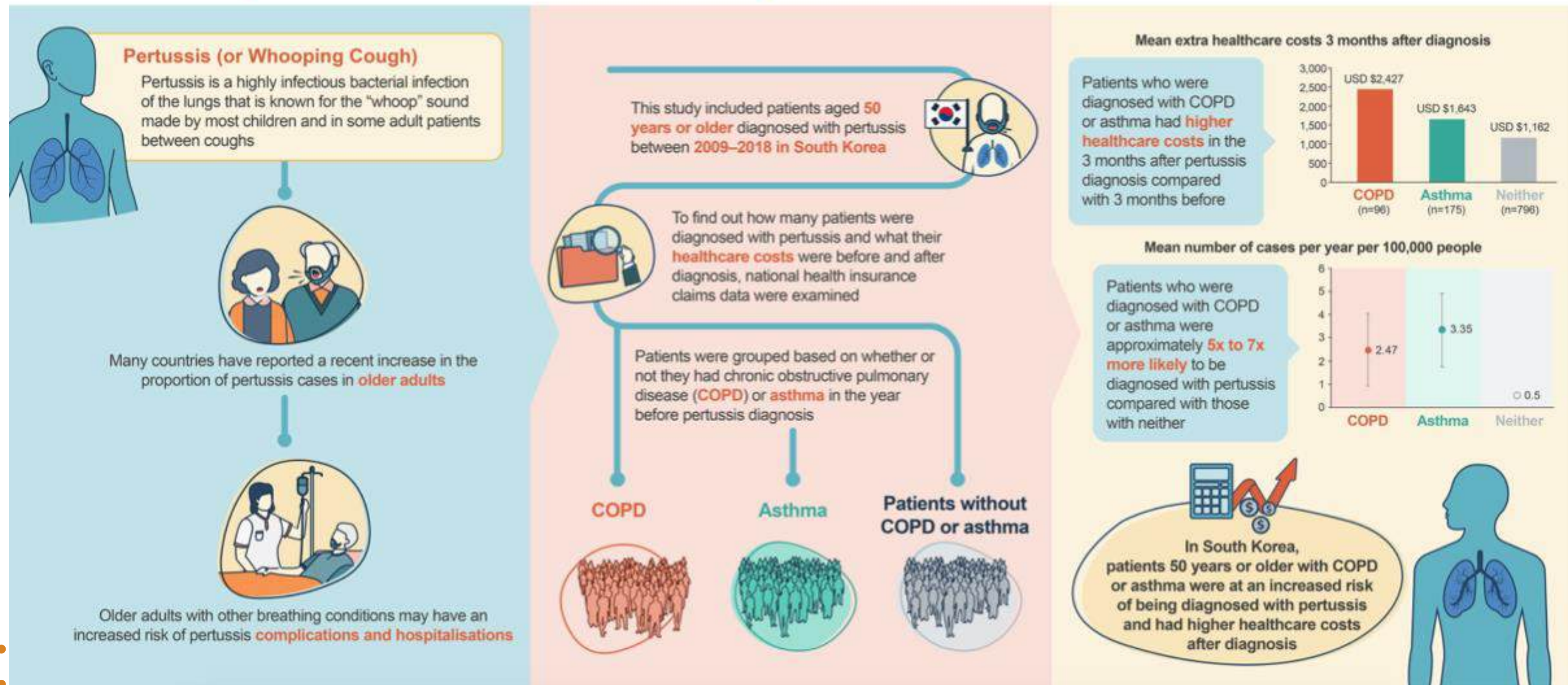


Fig. 3. Adjusted pertussis-related health care costs for patients with pre-existing COPD and pertussis and matched patients with pertussis only in the 45 days, 3 months, and 6 months following the index date. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. * $P < 0.0001$ for all differences.

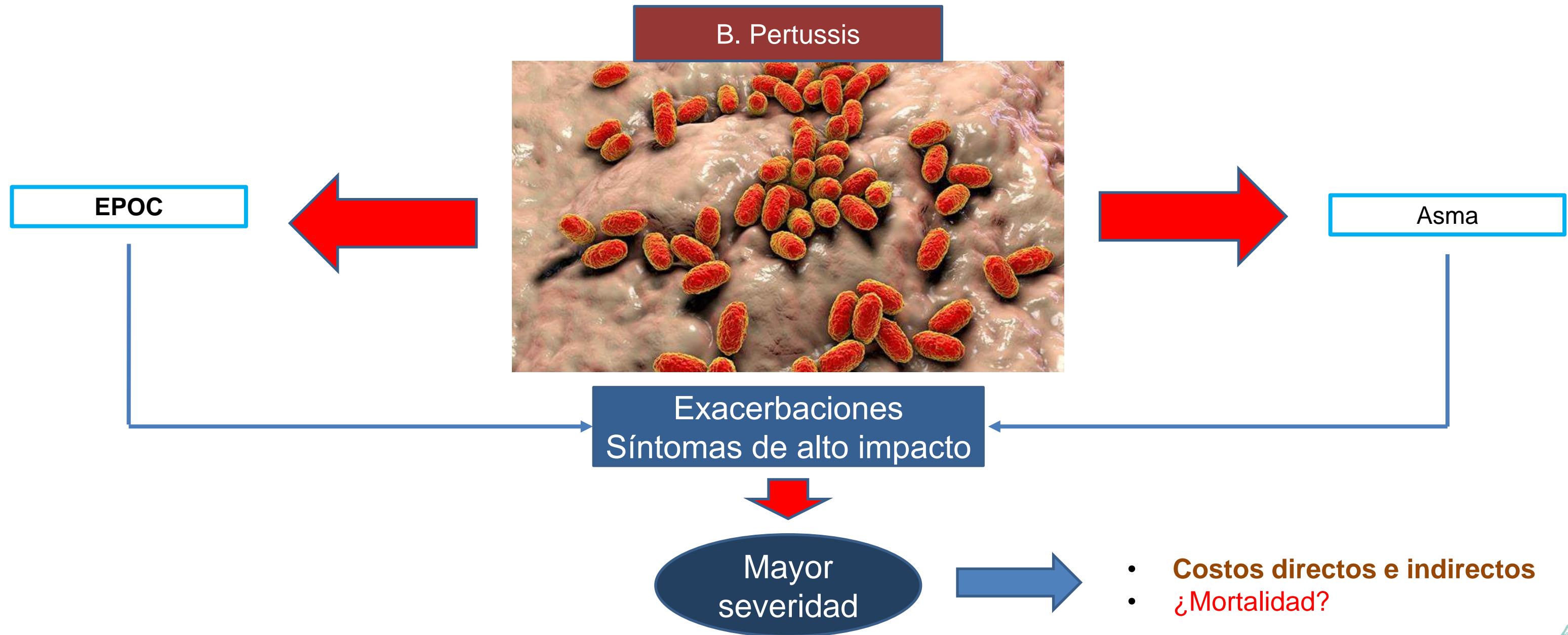


Incidencia y costos en salud por tos ferina en EPOC en Korea

Incidence and Healthcare Burden of Pertussis among Older Adults With and Without Pre-Existing Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma in South Korea



B. Pertussis aumenta el riesgo de desenlaces negativos en la EPOC



Modificado por JE. Fajardo-Rivero 2024

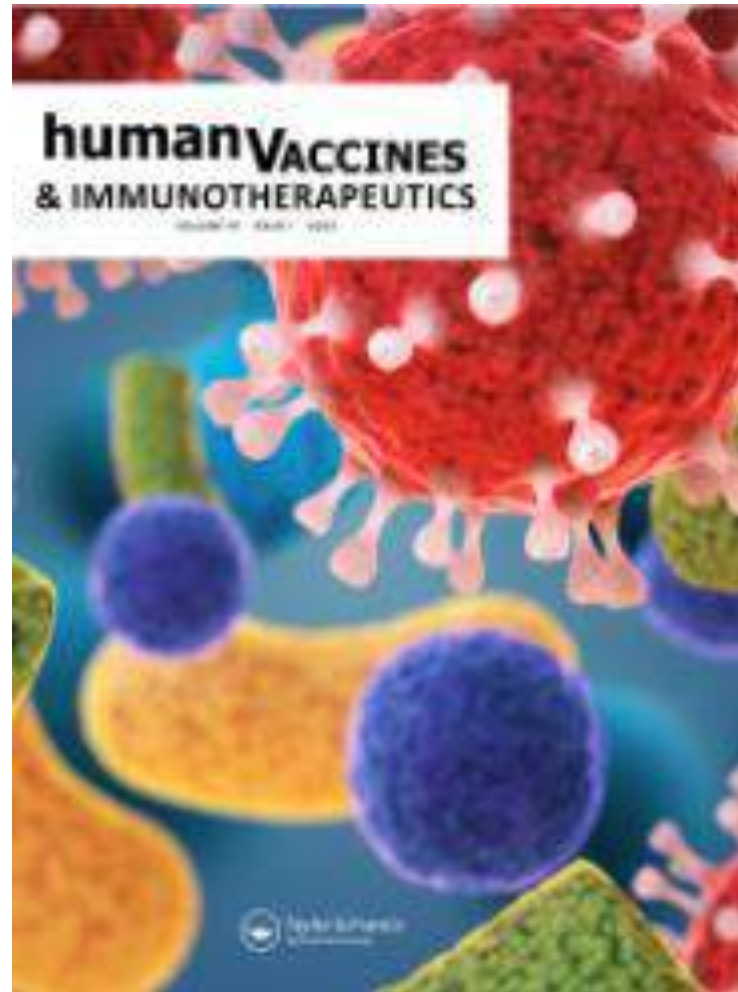


Existe la creencia de que la tos ferina solo afecta a los mas pequeños



People of all ages need WHOOPING COUGH VACCINES

DTaP for young children	Tdap for preteens	Tdap for pregnant women	Tdap for adults
<ul style="list-style-type: none">✓ 2, 4, and 6 months✓ 15 through 18 months✓ 4 through 6 years	<ul style="list-style-type: none">✓ 11 through 12 years	<ul style="list-style-type: none">✓ During the 27-36th week of each pregnancy	<ul style="list-style-type: none">✓ Anytime for those who have never received it



HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2022, VOL. 19, NO. 1, 2159731
<https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2159731>



RESEARCH ARTICLE

 OPEN ACCESS  Check for updates

Immunogenicity and safety of reduced-antigen tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in adults treated for obstructive airway diseases

Peter Van den Steen , Brigitte Cheuvar , Quentin Deraedt , Laura Valdes Verelst , and Dasha Shamarina 

GSK, Wavre, Belgium



Inmunogenicidad de la vacuna DTPa

Desenlace de inmunogenicidad primaria en adultos tratados para OADs, 1 mes post vacunación Tdap (agrupado)

Vs.

Desenlace de inmunogenicidad primaria en adultos de la población general, 1 mes post vacunación Tdap

Age	OAD-treated adults	Overall study populations						
	Meta-analysis ≥18 years	Tdap-002 ^b ≥18 years	Tdap0.3-007 19-64 years	Tdap0.3-008 ^c 19-64 years	Tdap0.3-008 ^d ≥65 years	Tdap0.3-011 ≥65 years	Zoster-042 ^b ≥50 years	Tdap-003 ^e ≥18 years
Seroprotection rate, % (95% CI)								
Anti-D	N = 209	N = 424	N = 1444	N = 653	N = 98	N = 859	N = 389	N = 95
≥0.1 IU/mL	89.0 (83.9; 92.9)	93.6 (90.9; 95.8)	98.2 (97.4; 98.8)	94.0 (91.9; 95.7)	80.6 (71.4; 87.9)	84.9 (82.3; 87.2)	94.3 (91.6; 96.4)	88.4 (80.2; 94.1)
≥1.0 IU/mL	67.0 (60.2; 73.3)	64.2 (59.4; 68.7)	87.9 (86.1; 89.5)	80.9 (77.6; 83.8)	50.0 (39.7; 60.3)	52.0 (48.6; 55.4)	75.3 (70.7; 79.5)	70.5 (60.3; 79.4)
Anti-T	N = 211	N = 428	N = 1445	N = 654	N = 102	N = 864	N = 394	N = 95
≥0.1 IU/mL	97.2 (93.9; 98.9)	99.8 (98.7; 100)	99.6 (99.1; 99.8)	99.8 (99.2; 100)	93.1 (86.4; 97.2)	96.8 (95.4; 97.8)	99.5 (98.2; 99.9)	100 (96.2; 100)
≥1.0 IU/mL	92.4 (88.0; 95.6)	96.7 (94.6; 98.2)	98.3 (97.5; 98.9)	95.0 (93.0; 96.5)	82.4 (73.6; 89.2)	88.8 (86.5; 90.8)	95.7 (93.2; 97.5)	100 (96.2; 100)
Booster response rate, % (95% CI)								
Anti-PT	N = 207	N = 421	N = 1419	N = 627	N = 97	N = 846	N = 389	N = 95
	78.3 (72.0; 83.7)	88.4 (84.9; 91.3)	77.2 (74.9; 79.3)	84.5 (81.5; 87.3)	70.1 (60.0; 79.0)	69.1 (65.9; 72.2)	71.7 (67.0; 76.1)	93.7 (86.8; 97.6)
Anti-FHA	N = 204	N = 415	N = 1433	N = 647	N = 99	N = 821	N = 391	N = 93
	96.1 (92.4; 98.3)	99.8 (98.7; 100)	96.9 (95.8; 97.7)	96.0 (94.2; 97.4)	91.9 (84.7; 96.4)	92.8 (90.8; 94.5)	92.1 (88.9; 94.5)	96.8 (90.9; 99.3)
Anti-PRN	N = 206	N = 427	N = 1441	N = 652	N = 100	N = 864	N = 387	N = 95
	92.2 (87.7; 95.5)	94.1 (91.5; 96.2)	93.2 (91.8; 94.4)	90.3 (87.8; 92.5)	77.0 (67.5; 84.8)	73.8 (70.8; 76.7)	83.2 (79.1; 86.8)	97.9 (92.6; 99.7)

No hubo diferencias en frecuencia de seroprotección y respuesta booster en mayores de 65 años con OAD vs población general

Seroprotección anti-ag $\geq 0,1$ UI/mL
 Seroprotección de largo plazo ≥ 1 UI/mL
 Respuesta Booster: ≥ 20 UE/mL /Pre V 5 UE/mL; X 4 aumento /pre V 5-20 UE mL; x2 aumento /pre V ≥ 20 UE/mL



Inmunogenicidad de la vacuna DTPa en EROs (1 mes después de la aplicación)

(1) CONCENTRACIÓN MEDIA GEOMÉTRICA DE ANTICUERPOS

Acs anti-D
1,8 UI/mL (1,4-2,3 IC95%)

Acs anti-T
6,4 UI/mL (5,4-7,7 IC95%)

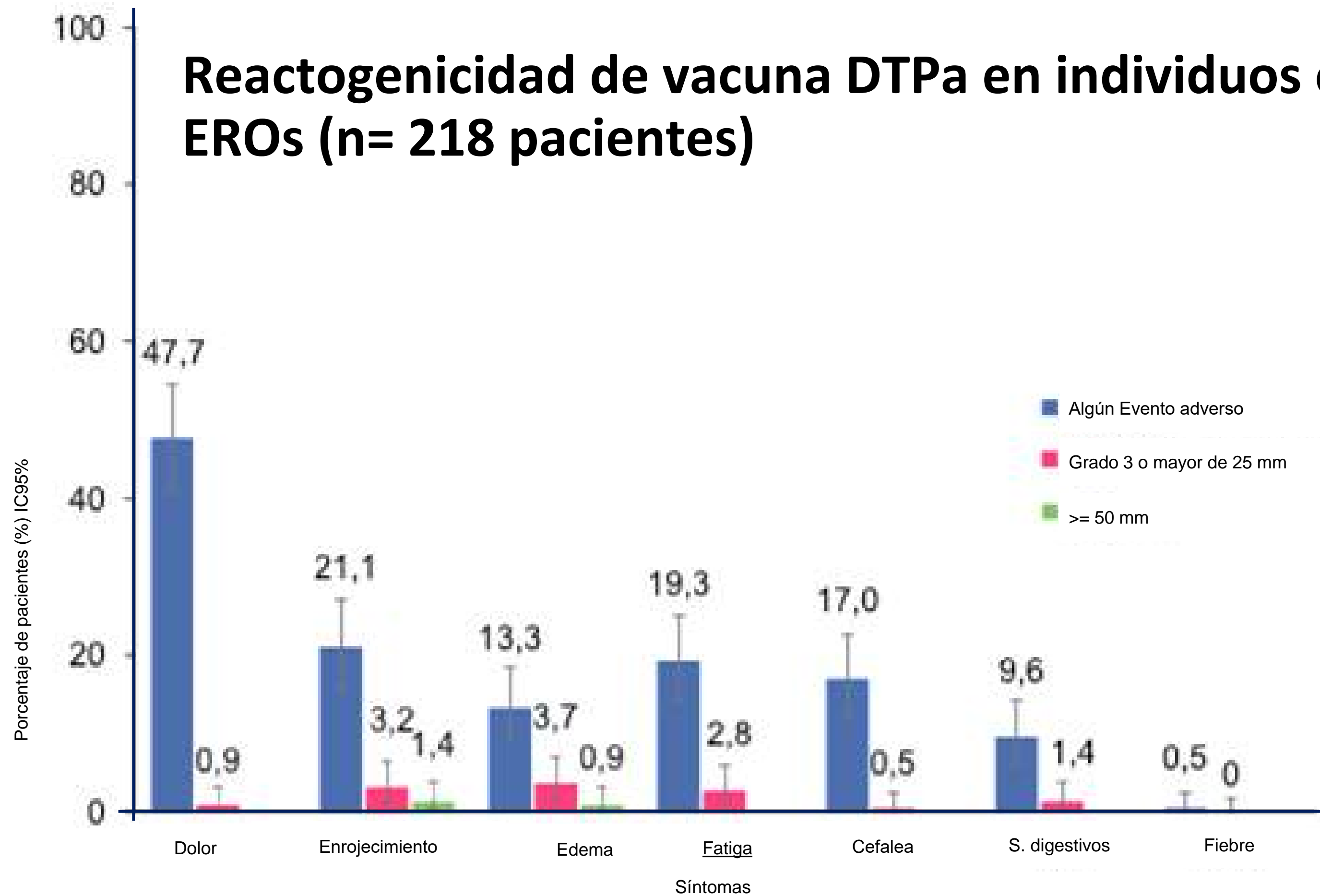
(2) % DE SEROPOSITIVIDAD

Antibody	Timepoint	N	Seropositivity rate (≥ 5 EU/mL), % (95% CI)	GMC, EU/mL (95% CI)
Anti-PT	Pre	209	58.4 (51.4; 65.1)	7.4 (6.4; 8.6)
	Post	209	95.7 (92.0; 98.0)	66.9 (56.3; 79.5)
Anti-FHA	Pre	208	96.6 (93.2; 98.6)	44.9 (38.1; 52.9)
	Post	206	100 (98.2; 100)	796.3 (683.3; 927.9)
Anti-PRN	Pre	208	70.7 (64.0; 76.8)	13.1 (10.7; 16.1)
	Post	208	98.1 (95.1; 99.5)	307.0 (241.9; 389.7)

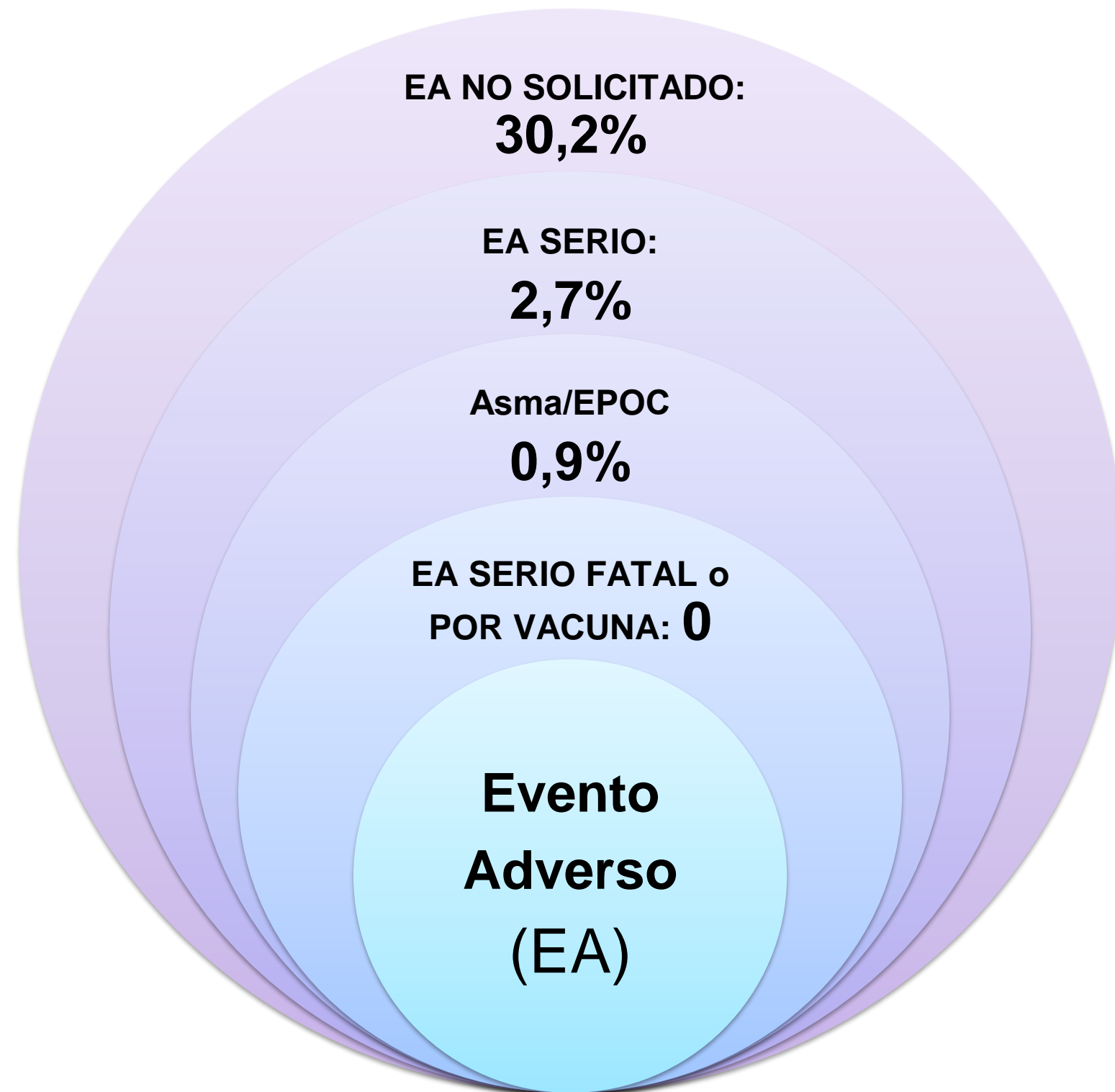
**Seropositivida
d 95,7% -100%**

PT, pertussis toxoid; FHA, filamentous hemagglutinin; PRN, pertactin; EU, enzyme-linked immunosorbent assay units; GMC, geometric mean antibody concentration; N, number of adults with available results; CI, confidence interval; pre, pre-vaccination; post, 1 month post-vaccination.

Reactogenicidad de vacuna DTPa en individuos con EROs (n= 218 pacientes)



Eventos adversos



A scanning electron micrograph (SEM) showing numerous spherical, textured virus particles of the Zoster virus. Each particle is approximately spherical with a distinct outer shell and a granular interior. Long, thin, wavy filaments extend from the surface of the particles, likely representing glycoprotein spikes. The particles are arranged in a somewhat regular, overlapping pattern against a dark background.

ZOSTER

Tener EPOC aumenta el riesgo de HZ

Open Forum Infectious Diseases

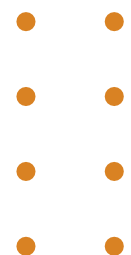
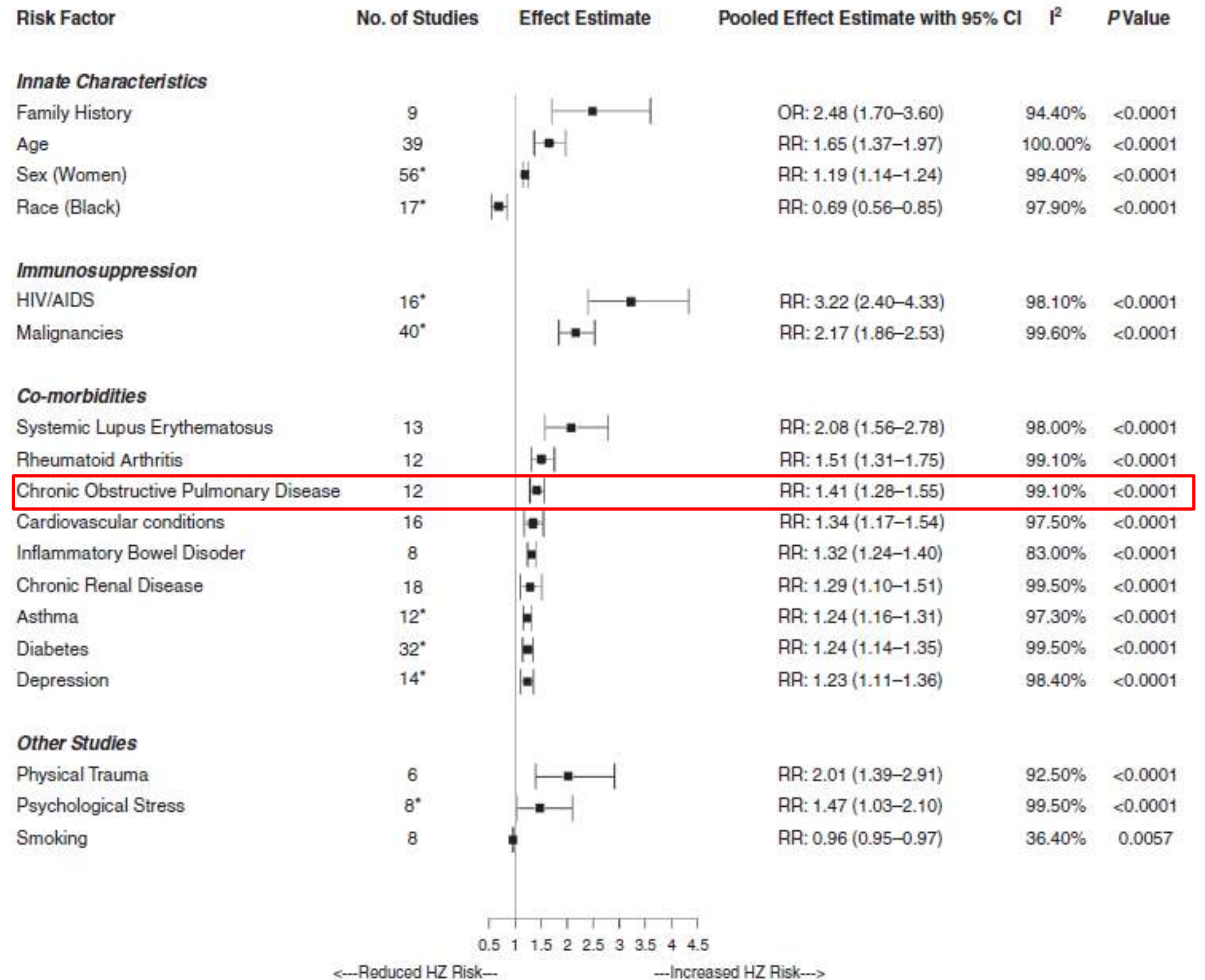
REVIEW ARTICLE



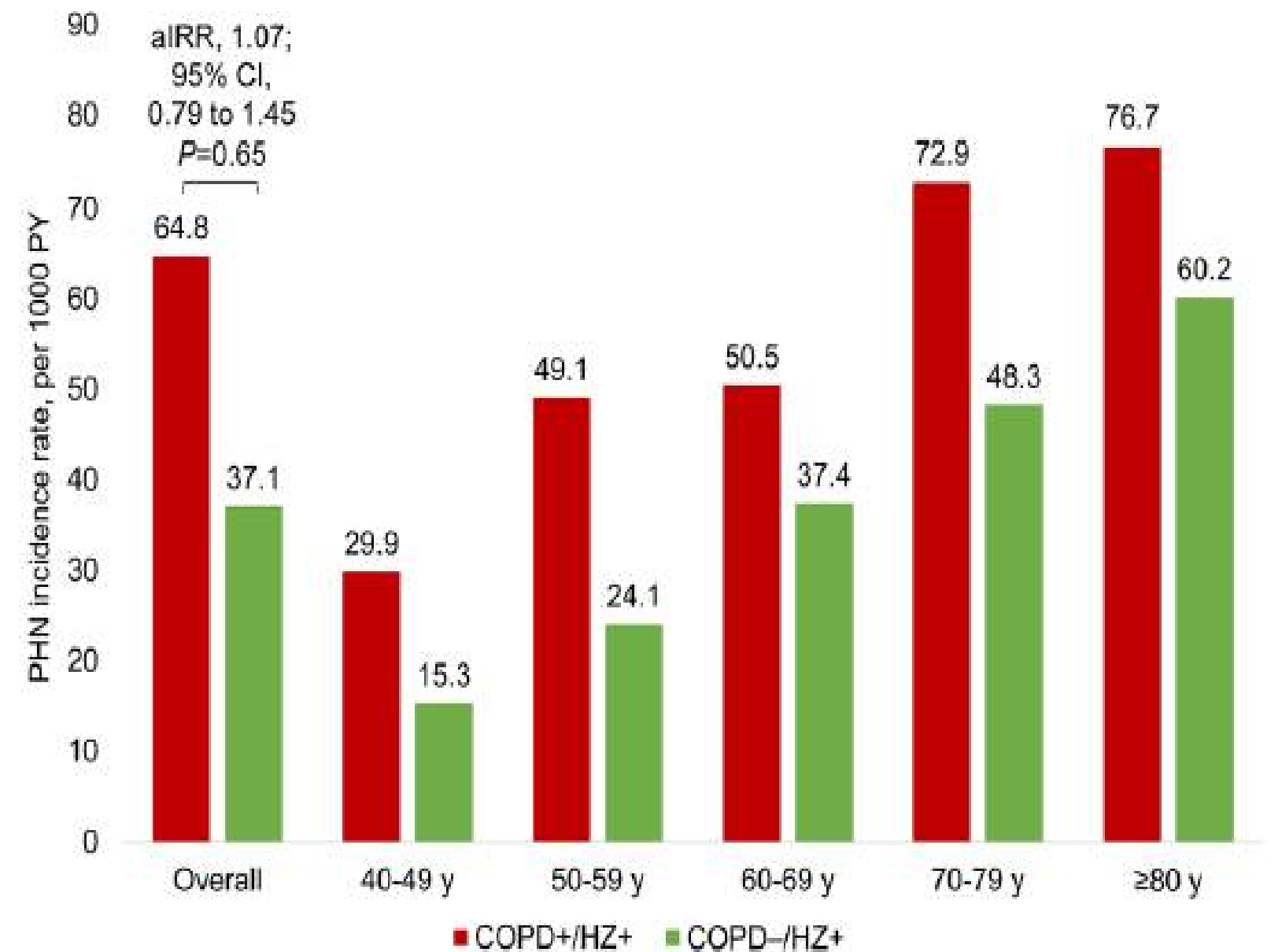
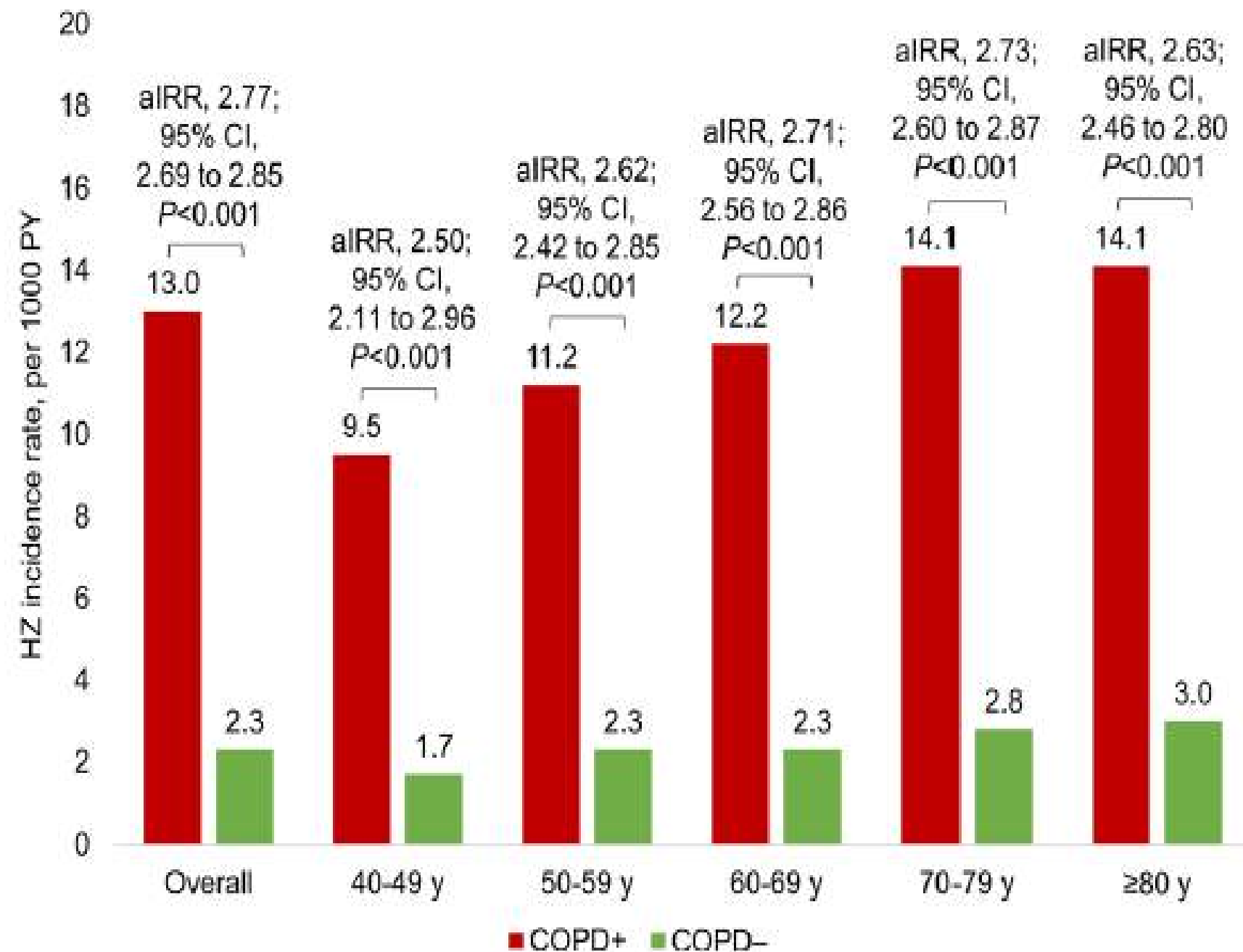
Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis

Fawziah Marra, Kamalpreet Parhar, Bill Huang, and Nirma Vadlamudi

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada



HZ y neuralgia postherpética en EPOC



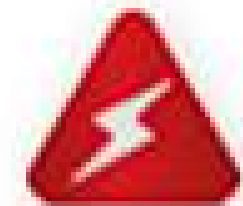
Consumo de recursos de salud en EPOC-HZ

Riesgo de uso de servicios médicos por episodios de HZ

(España, 2009-2014, N= 2.289.485 cohorte; 161.317 personas con EPOC)

Table 4 HZ-Health care resources consumption by global COPD (with and without ICS) and COPD-ICS patients in relation with Non-COPD

	COPD	COPD-ICS
Outpatient visits for HZ	RR (95% CI) 1.05 (1.03–1.08)	1.07 (1.03–1.1)
Medication for HZ	RR (95% CI) 1.25 (1.19–1.31)	1.45 (1.32–1.59)
Hospitalizations ^a	OR (95% CI) 2.66 (2.17–3.24)	2.59 (1.80–3.62)



La EPOC es un factor de riesgo independiente para dolor grave asociado a zóster
OR: 1.21; IC 95%: 1,12-1,29[†]



El uso de ICS en EPOC aumenta el riesgo de HZ

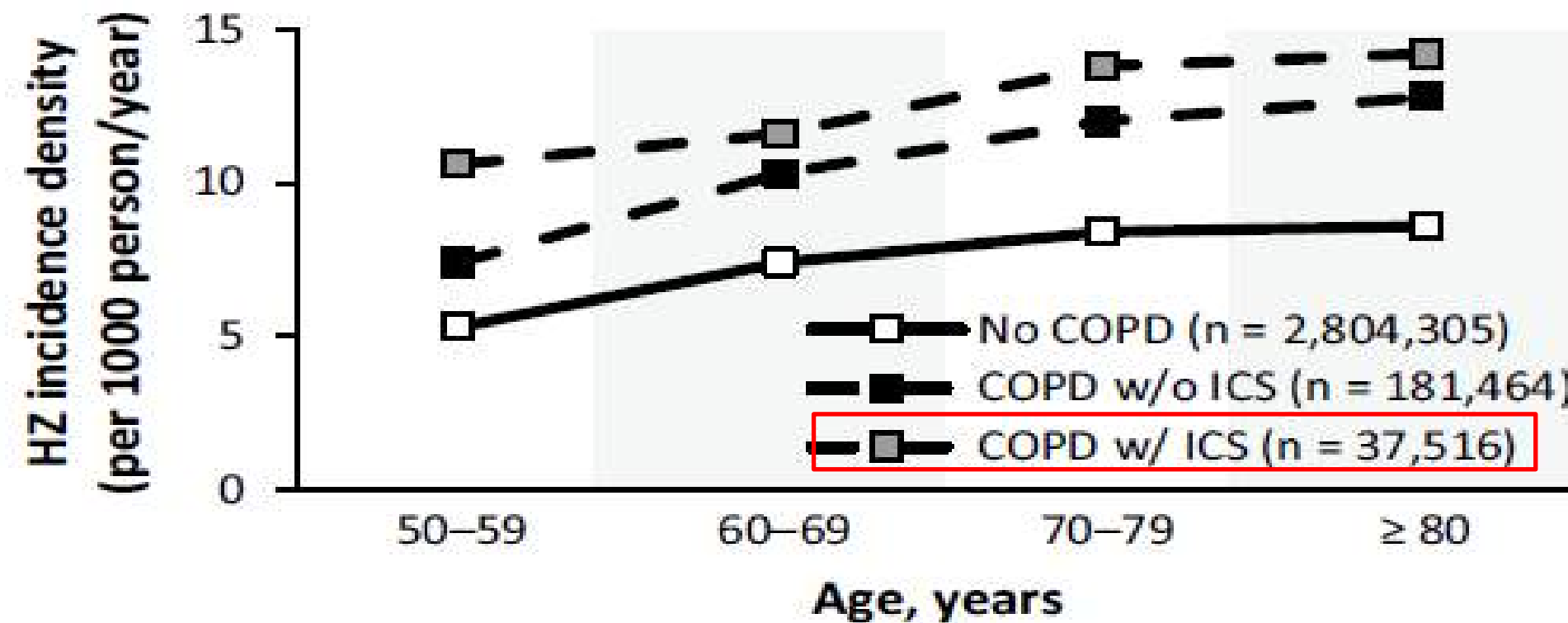
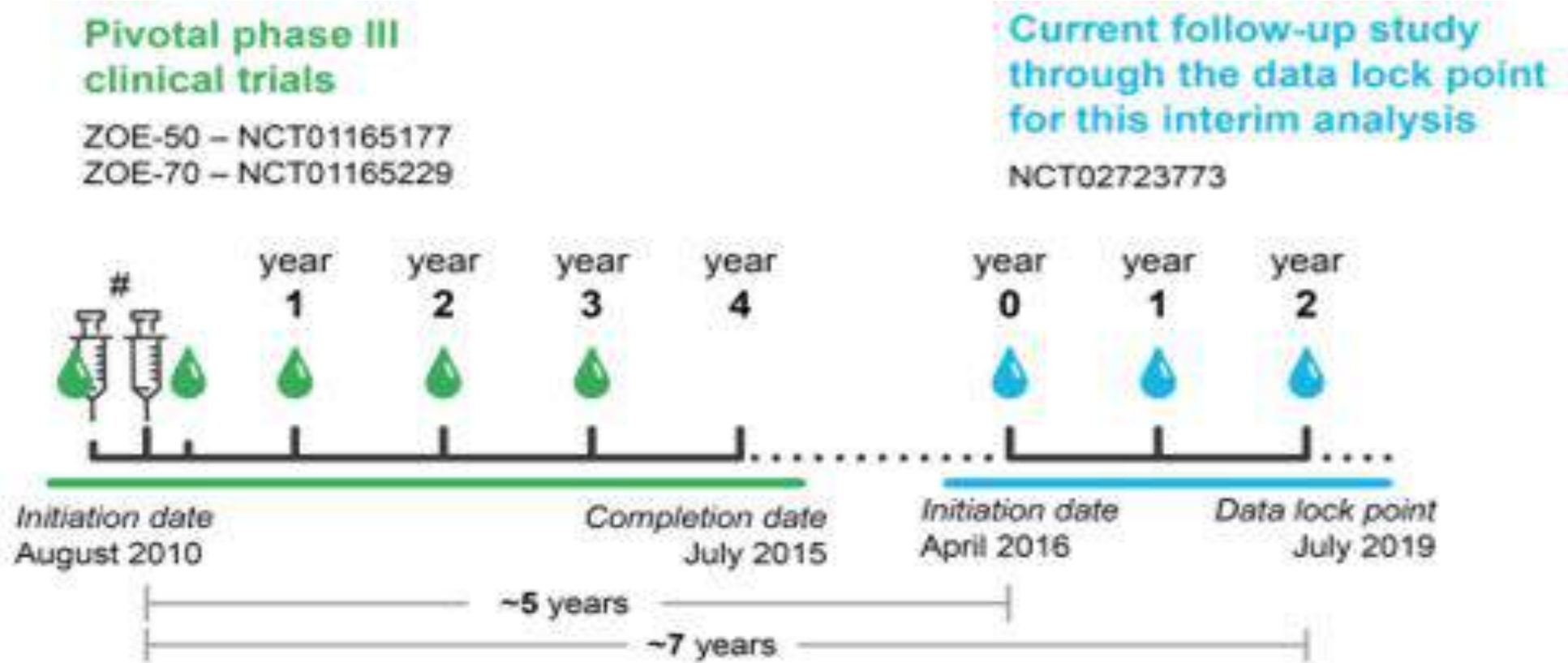


Fig. 2 Incidence of HZ by COPD \pm ICS status. Compared with those without COPD, increased incidence of HZ was observed in patients with COPD, and the use of ICS in those with COPD was associated with further increase in incidence, across all age groups assessed. Data from Muñoz-Quiles et al. [32]. COPD chronic obstructive pulmonary disorder, HZ herpes zoster, ICS inhaled corticosteroids, w/ with, w/o without

El HR de HZ es de 2,57 con uso de ICS a largo vs corto plazo

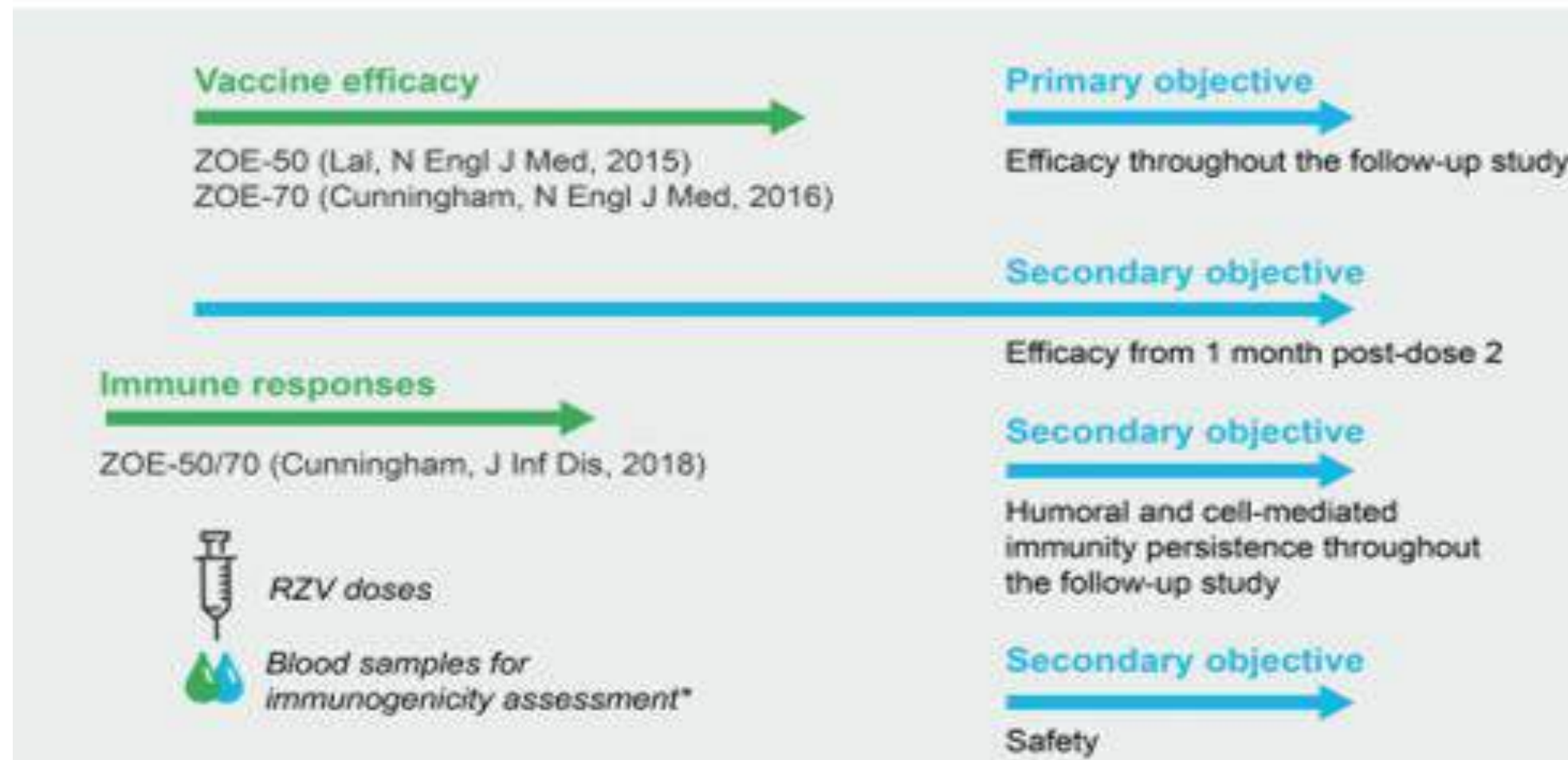
Estudios pivotaes ZOE 50/70



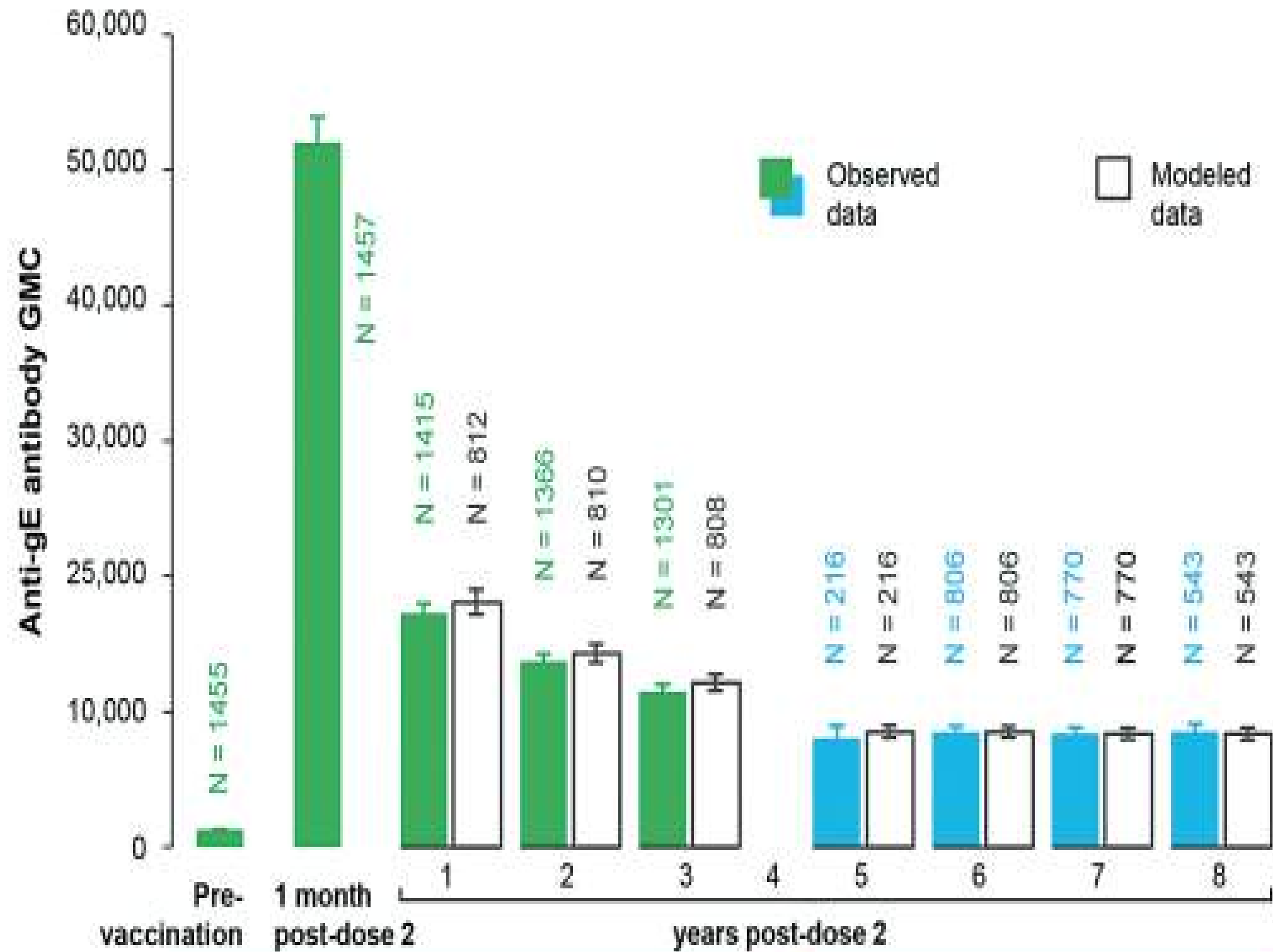
Eficacia / efectividad de vacuna RZV

✓ 89 a 84 % entre los cuatro y 8 de seguimiento

✓ 97 a 92% entre el primer año tercer año



Comportamiento de la inmunogenicidad HZ



ZOE-50/70 parent studies
Cunningham, J Inf Dis, 2018

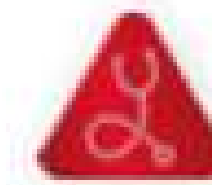
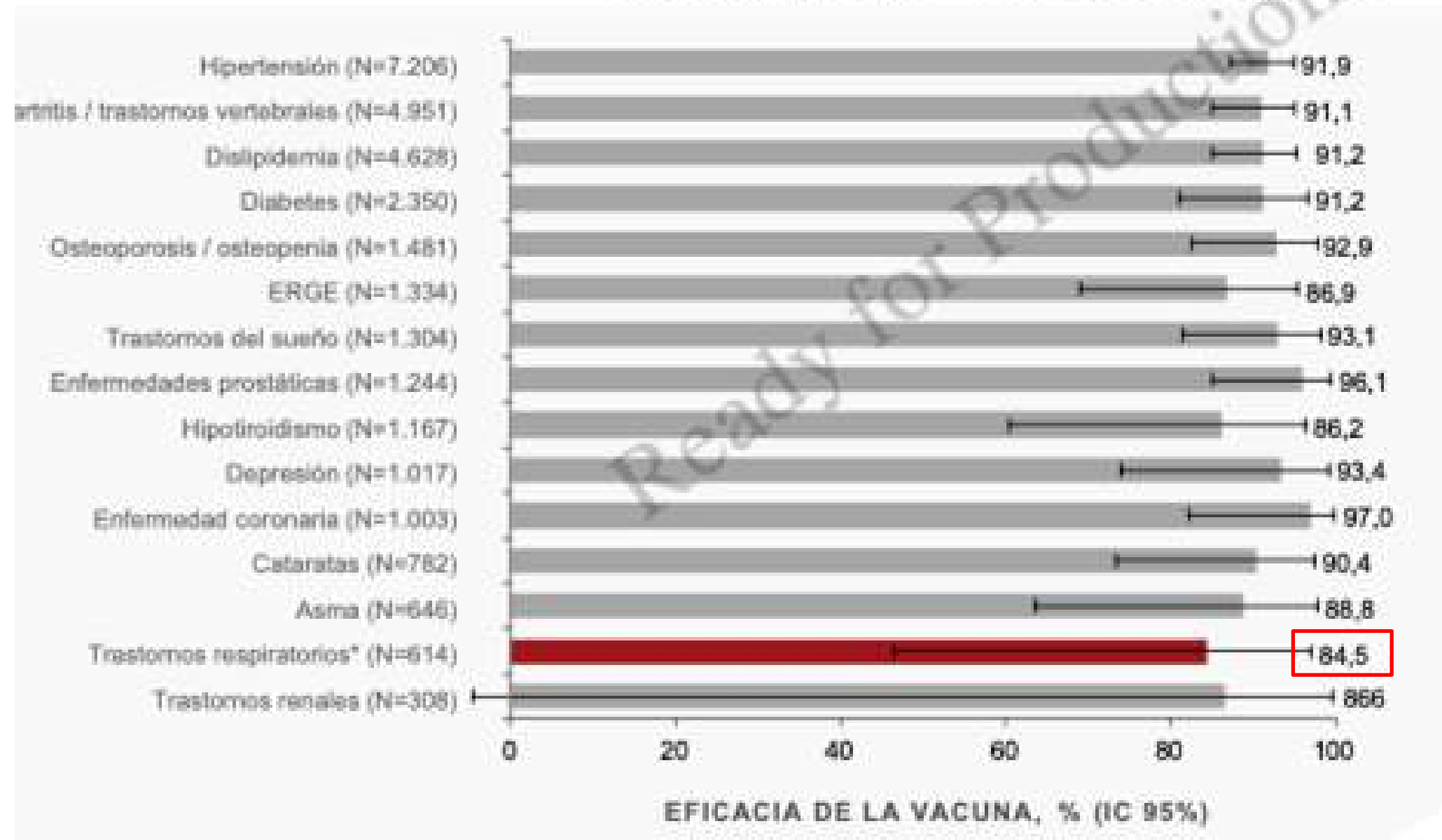
Current follow-up study



Vacunación HZr en afecciones médicas al momento de inclusión

El análisis conjunto post-hoc de los datos del ZOE-50 y del ZOE-70 mostró que la VRZ es eficaz en adultos mayores con trastornos respiratorios.

Eficacia de la vacuna contra el HZ en participantes con afecciones médicas en el momento de la inclusión, durante ~4 años de seguimiento



El número de EAG, muertes y PIMD fue similar en los grupos de vacuna y placebo para cada una de las afecciones médicas.

No se identificaron problemas de seguridad basados en las enfermedades presentes en el momento de la inclusión.

Los estudios originales no tenían la potencia estadística para realizar análisis post hoc de subgrupos de seguridad y eficacia en función de las enfermedades preexistentes de los participantes.

El gráfico ha sido creado de forma independiente por OSK a partir de datos publicados por primera vez en Hum Vaccine Immunother.¹

*EAG: bronquitis crónica o trastorno obstructivo de las vías respiratorias, IC: intervalo de confianza, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, HZ: herpes zóster, PIMD: enfermedad potencialmente inmunomediada, VRZ: vacuna recombinante contra el zóster, EAG: evento adverso grave.

1. Destrogers L et al. Hum Vaccin Immunother 2019;15:2965-2972. 2. Lai H et al. N Engl J Med 2015;372:2087-2096. 3. Cunningham AL et al. N Engl J Med 2016;375:1019-1032.



Consideraciones de HZ y vacunación en EPOC



1. Adedoye D et al. Lancet Respir Med 2022;10:447–458. 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2023. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2023 report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf (accessed May 2023). 3. Agustí AG. Respir Med 2005;99:670–682. 4. Yang YW et al. CMAJ 2011;183:E275–E280. 5. Muñoz-Guiles C et al. BMC Infect Dis 2018;18:203. 6. Muñoz-Guiles C et al. J Infect 2018;77:131–136. 7. Costoyegels L et al. Hum Vaccin Immunother 2019;15: 2865–2872. 8. Parkh R et al. Expert Rev Vacc 2021;20:1055–1075. 9. Switzerland Federal Office of Public Health (OFSP), 2021. OFSP-Bulletin 47/2021. https://www.bag.admin.ch/dam/bag/foi_dokumente/co/Kampagnen/Bulletin2021/bu-47-21_pdf.download.pdf?BU_47_21_FR.pdf (accessed May 2023).

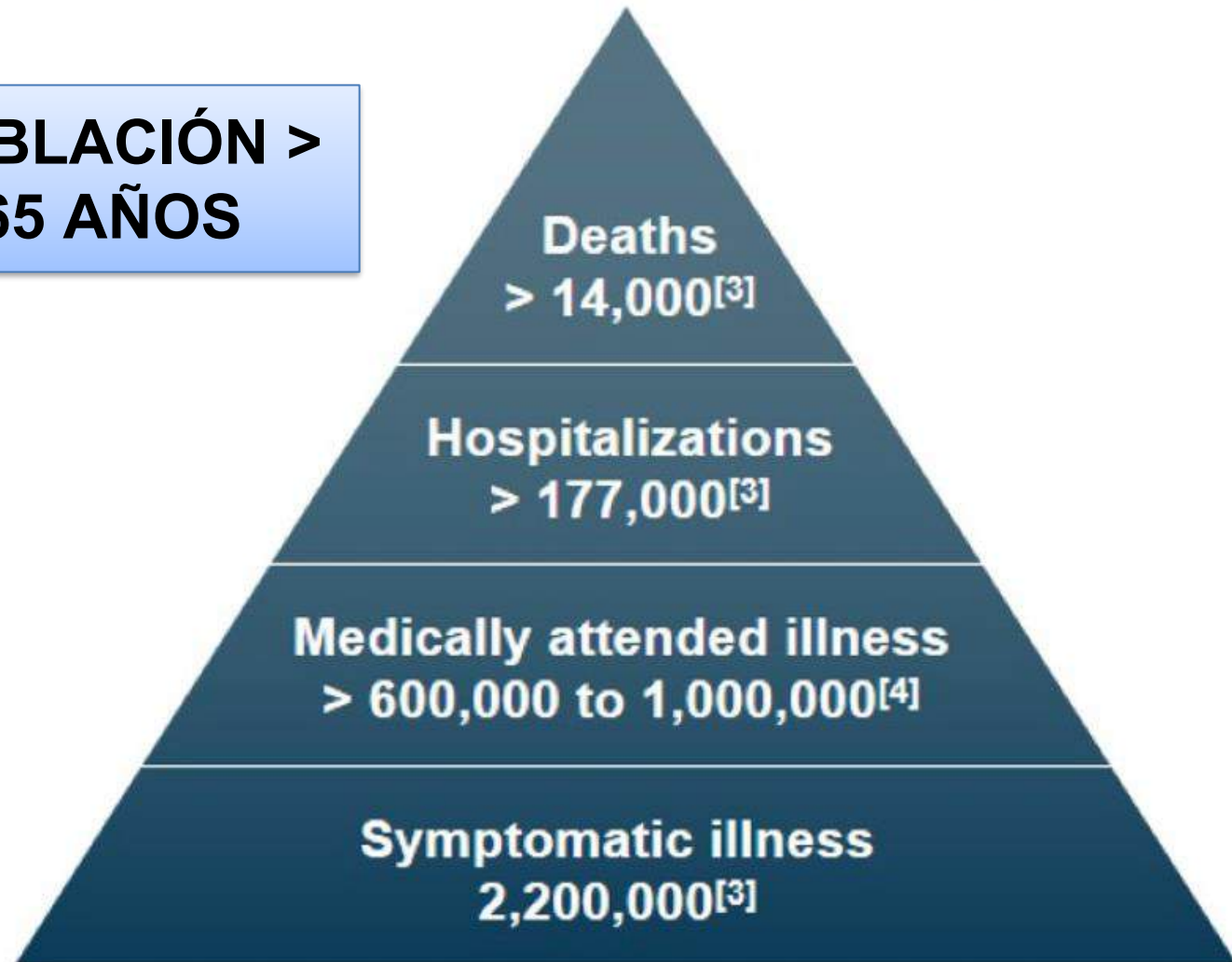


VSR

VRS

Estimated Annual RSV Cases in Adults At Least 65 Years of Age in the United States (2022)

POBLACIÓN > 65 AÑOS



Age Group	Total Hospitalization Cost Estimate
18-49 y	\$164,237,831
50-64 y	\$290,202,254
≥ 65 y	\$810,932,993

CONTEXTO ACTUAL

- **No reporte** → Las infecciones por VRS están infra detectadas
- **Tratamiento** → Actualmente no se dispone de terapia antiviral para el VRS
- **Prevención** → Para adultos, 1 vacuna fue aprobada y otra vacuna ha recibido una opinión positiva de la EMA

CDC → cada año, el VRS causa aproximadamente entre 60.000 y 160.000 hospitalizaciones y entre 6.000 y 10.000 muertes entre los adultos mayores. (551,558)



¿Quiénes tendrán mas riesgo con la infección por VSR?

Pacientes **GOLD 3/4** con exacerbaciones por **VSR** podrían tener

- **Mas uso de ATB**
- **Mas ingresos a UCI**



Tipos de vacunas VSR

Phase 2

BARS13^[1]

Phase 3

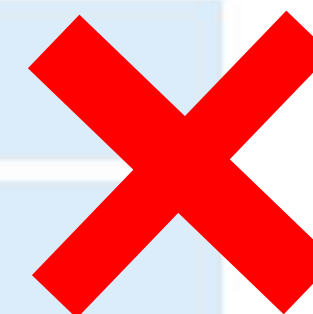
Ad26.RSV.preF (discontinued)^[1]

MVA-BN RSV^[1]

RSVPreF^[2]

RSVPreF3 + AS01_E^[3]

mRNA-1345^[4]



Protein
(subunit)

Nucleic acid

Vector

RSVPreF, RSV prefusion F protein-based candidate vaccine.

1. ClinicalTrials.gov. 2023. Accessed September 11, 2023. <https://www.clinicaltrials.gov/search?term=vaccine&cond=RSV&aggFilters=ages:older,phase:3>; 2. Walsh EE, et al. New Engl J Med. 2023;388:1465-1477; 3. Papi A, et al. N Engl J Med. 2023;388:595-608; 4. Wilson E, et al. Presented at: the 7th Annual ReSViNET Conference 2023; February 22-24, 2023; Lisbon, Portugal.



Eficacia de las vacunas contra VRS

Increasing severity

RSVpreF3 OA ^[1] Mas reactogena		RSVpreF ^[2]	
Outcome	Efficacy, %	Outcome	Efficacy, %
RSV ARI ^a	71.7	RSV ARI ^b	62.1
RSV LRTD ^c	82.6	RSV LRT illness, ≥ 2 symptoms ^d	66.7
RSV LRTD with ≥ 2 lower respiratory signs or assessed as "severe" by investigator	94.1	RSV LRT illness, ≥ 3 symptoms ^d	85.7

Increased VE with increasing disease severity^[1,2]

^aARI: ≥ 2 respiratory symptoms/signs for ≥ 24 h OR ≥ 1 respiratory symptom/sign + 1 systemic sign for ≥ 24 h. ^bARI: ≥ 1 respiratory symptom lasting for > 1 d. ^cLRTD: ≥ 2 lower respiratory symptoms/signs for ≥ 24 h, including ≥ 1 lower respiratory sign OR ≥ 3 lower respiratory symptoms for ≥ 24 h. ^dLRT illness: ARI with ≥ 2 or ≥ 3 lower respiratory signs/symptoms.

LRT, lower respiratory tract; LRTD, LRT disease; VE, vaccine efficacy

1. Papi A, et al. N Engl J Med. 2023;388:595-608. 2. Walsh EE, et al. N Engl J Med. 2023;388:1465-1477.





Eficacia de vacuna VSR en Adultos mayores (OA)

ORIGINAL ARTICLE

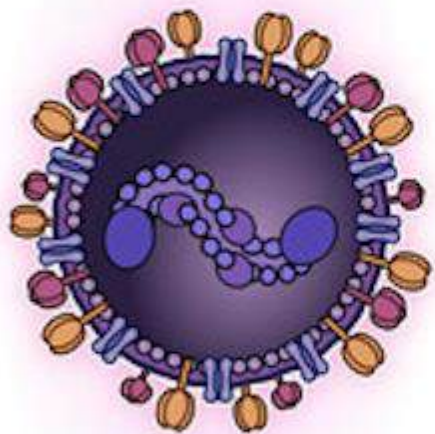
f X in ✉

Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults

Authors: Alberto Papi, M.D. , Michael G. Ison, M.D. , Joanne M. Langley, M.D., Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D., Isabel Leroux-Roels, M.D., Ph.D., Federico Martinon-Torres, M.D., Ph.D., Tino F. Schwarz, M.D., Ph.D., , for the AReSVi-006 Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published February 15, 2023 | N Engl J Med 2023;388:595-608 | DOI: 10.1056/NEJMoa2209604 | VOL. 388 NO. 7

Respiratory Syncytial Virus

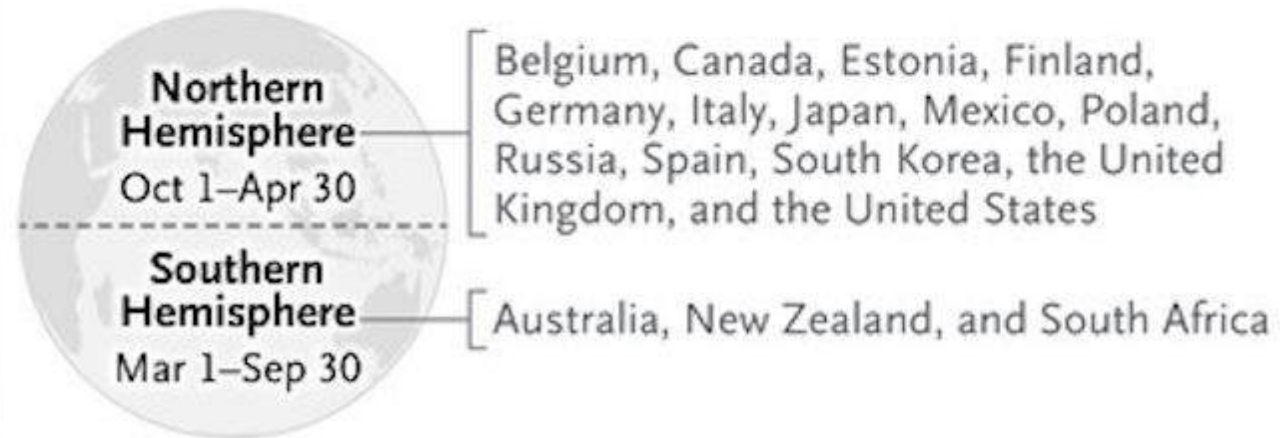


RSVPreF3 OA
N=12,467

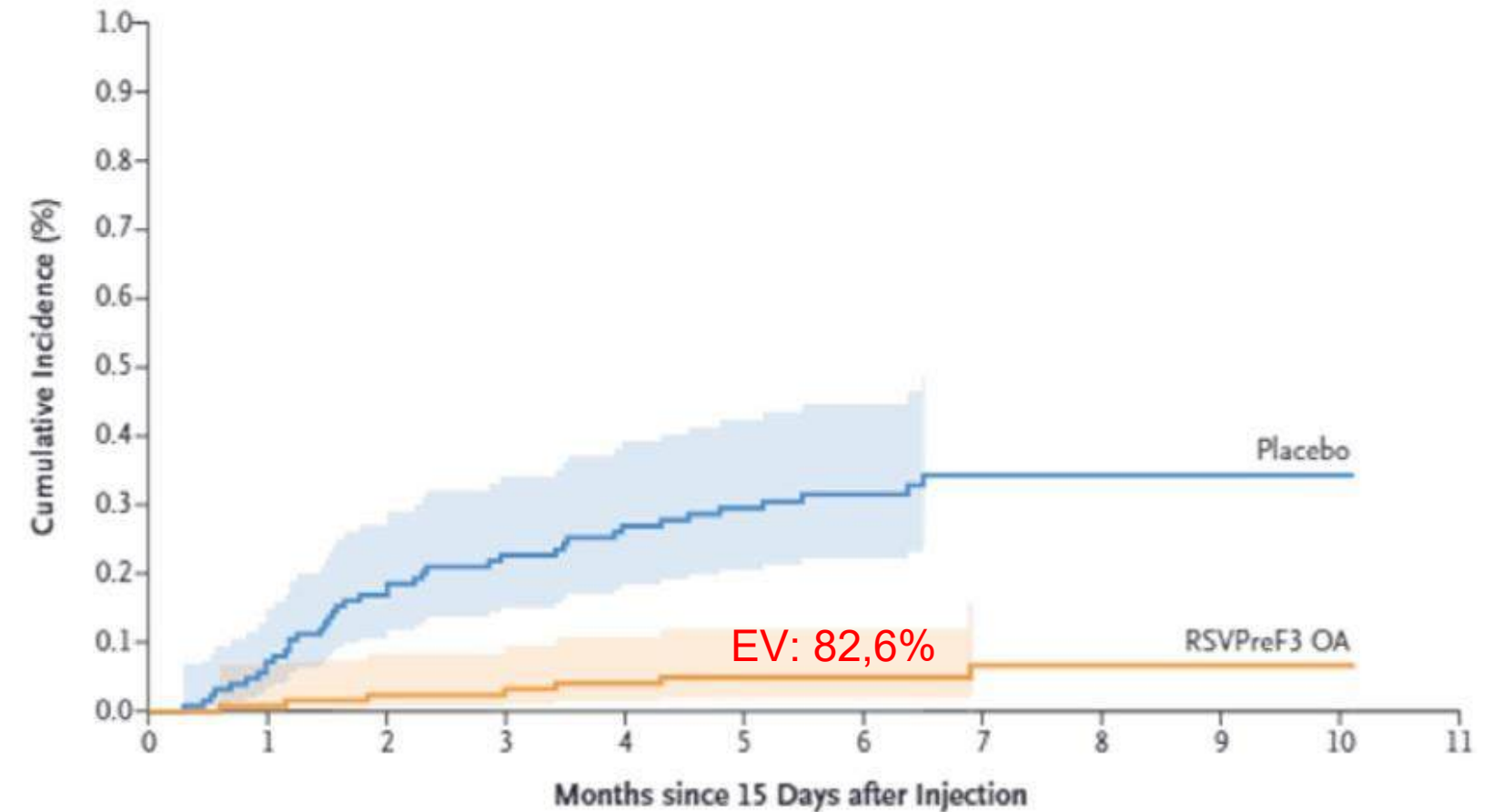


Placebo
N=12,499

17 Countries Followed Each RSV Season



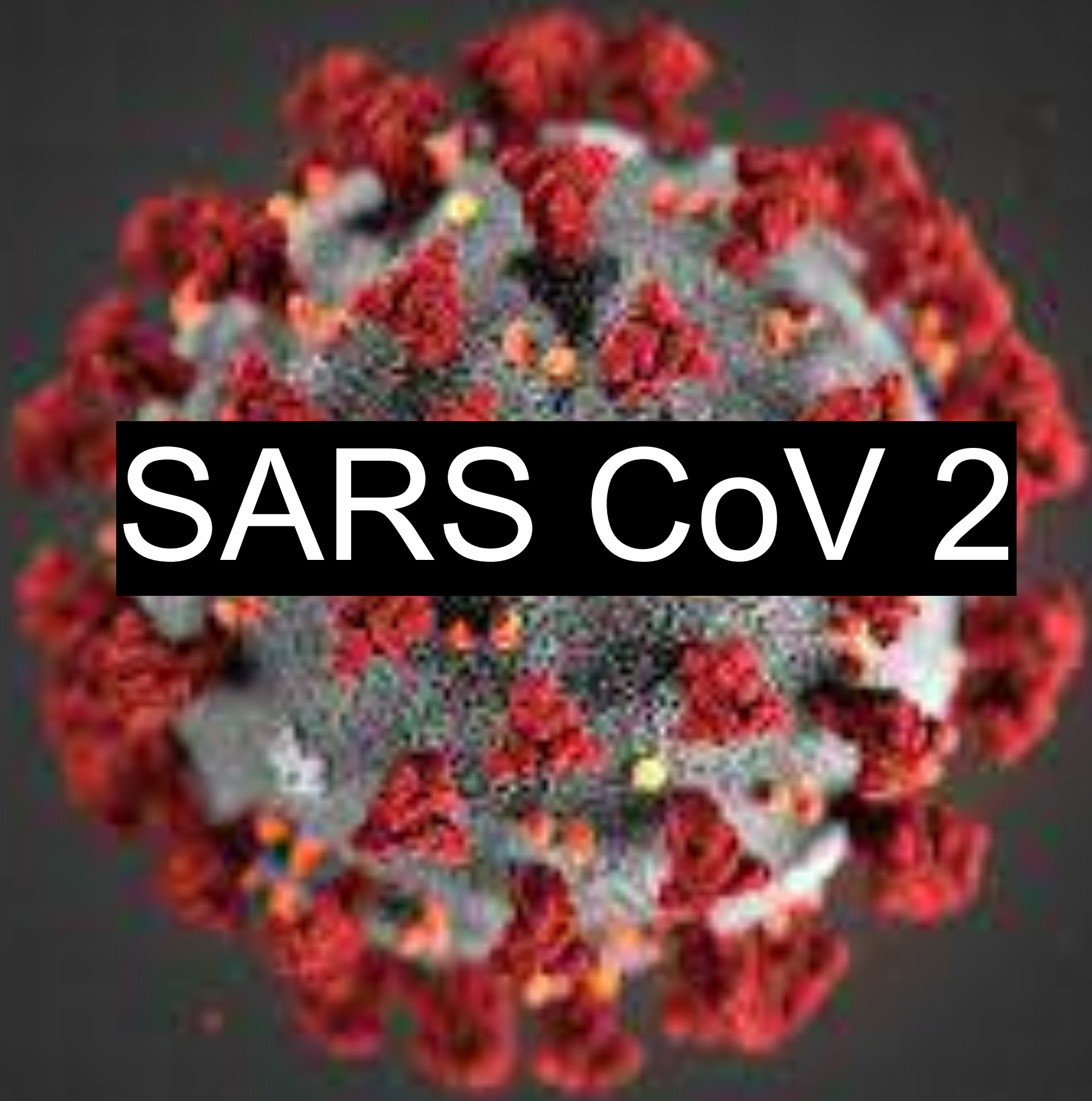
RSV-Related LRTD (Primary Endpoint)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
No. at Risk												
Placebo	12,494	12,403	12,290	11,887	11,640	11,022	8291	5464	2709	559	2	0
RSVPreF3 OA	12,466	12,392	12,286	11,892	11,655	11,046	8320	5495	2727	571	2	0
Cumulative No. of Cases												
Placebo	0	9	21	28	33	36	38	40	40	40	40	40
RSVPreF3 OA	0	1	3	4	5	6	6	7	7	7	7	7



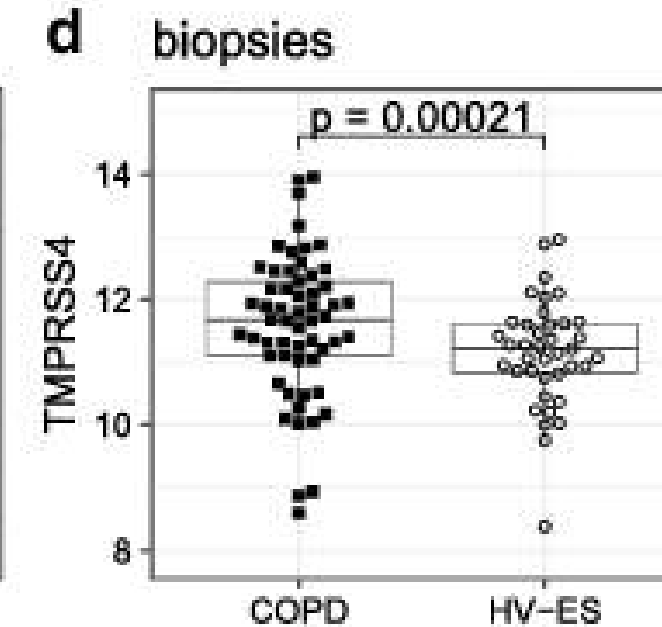
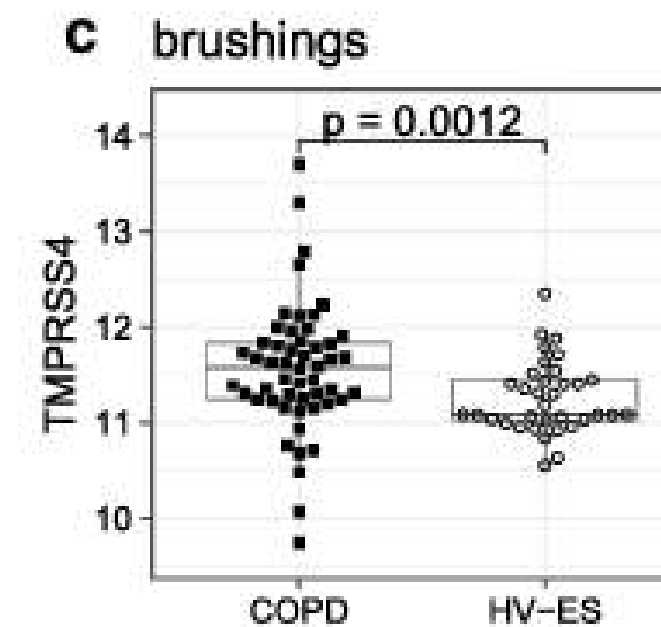
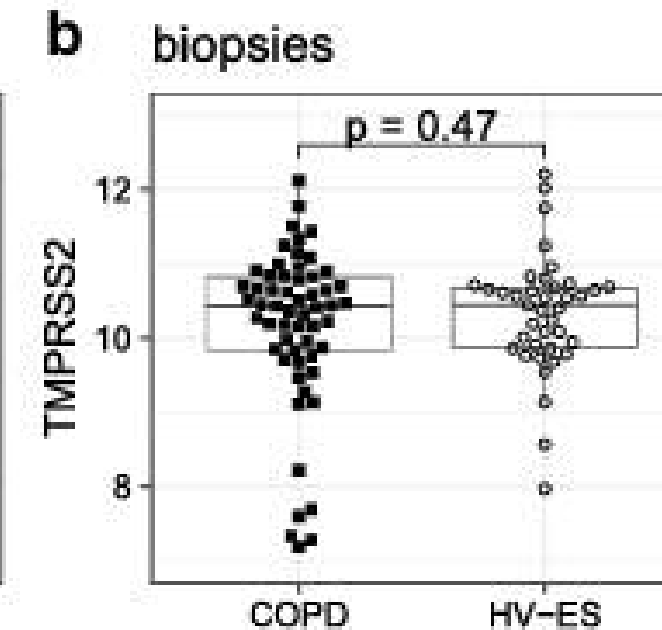
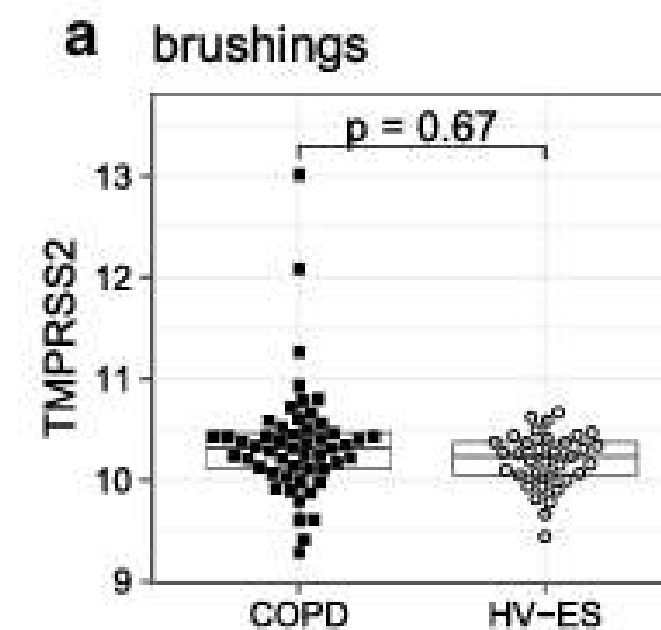
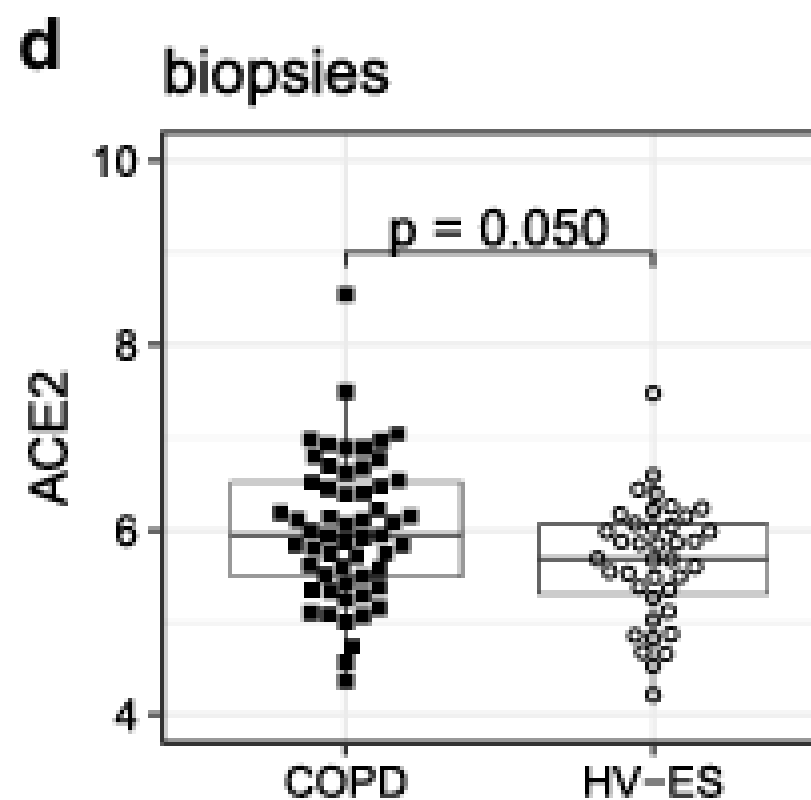
SARS CoV 2



Susceptibilidad COVID relacionada a EPOC y Factores de virulencia del SARS Cov2

La proteína spike del virus se une al ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) durante la adhesión viral a las células huésped, y la entrada viral también es facilitada por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2)

- La expresión de **ACE2 mRNA** esta aumentada en EPOC
- Expresión **TMPRSS2** Aumentada en EPOC



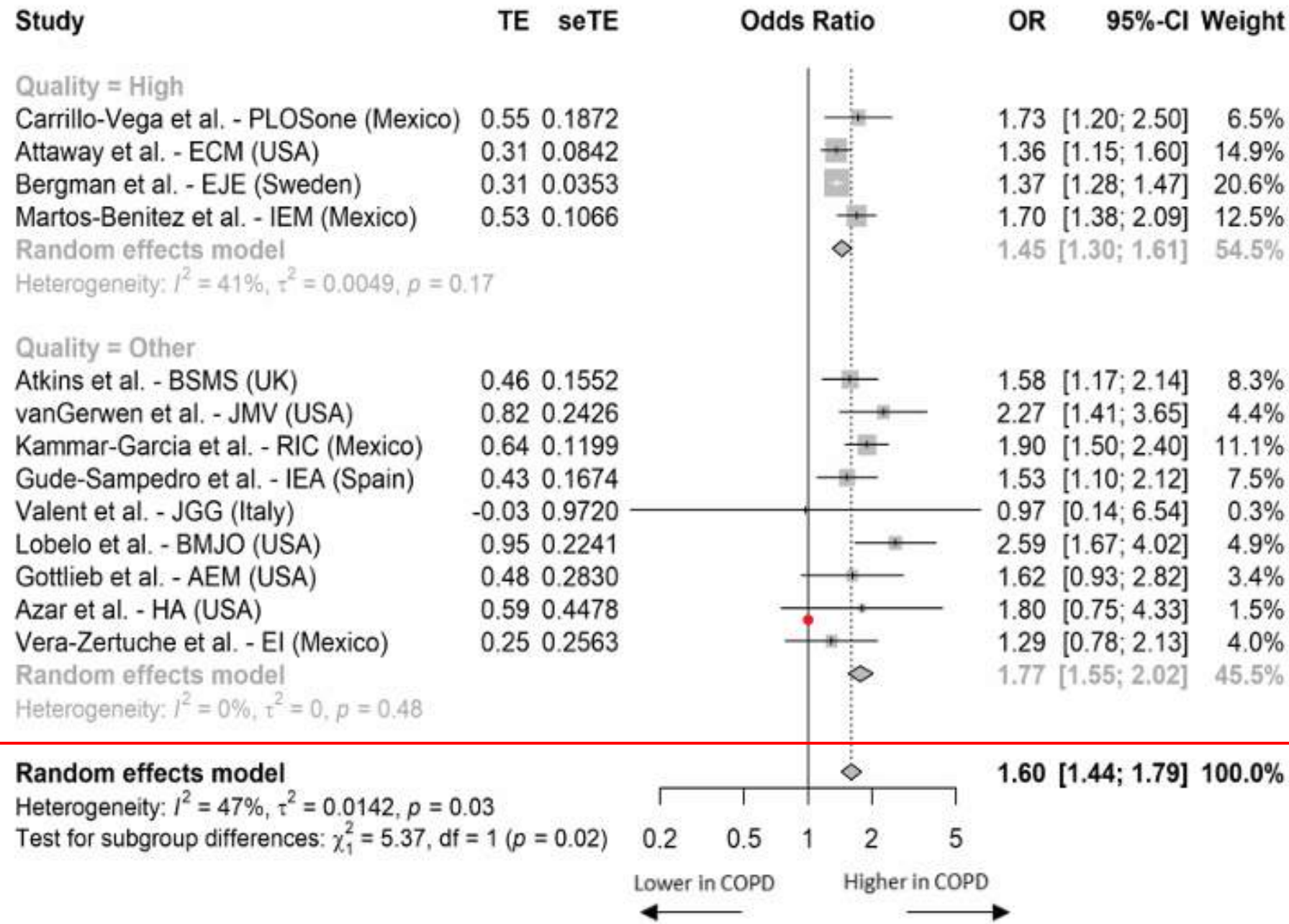
Watson A, Öberg L, Angermann B, Spalluto CM, Hühn M, Burke H, Cellura D, Freeman A, Muthas D, Etal D, Belfield G, Karlsson F, Nordström K, Ostridge K, Staples KJ, Wilkinson T; MICA II Studygroup. Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. Respir Res. 2021 May 29;22(1):164. doi: 10.1186/s12931-021-01755-3. PMID: 34051791; PMCID: PMC8164067.



COVID 19. Susceptibilidad de pacientes con EPOC a COVID 19

A Hospitalization

Mayor Hospitalización OR 1.6



B ICU admission

Mayor adm. a UCI OR 1.32

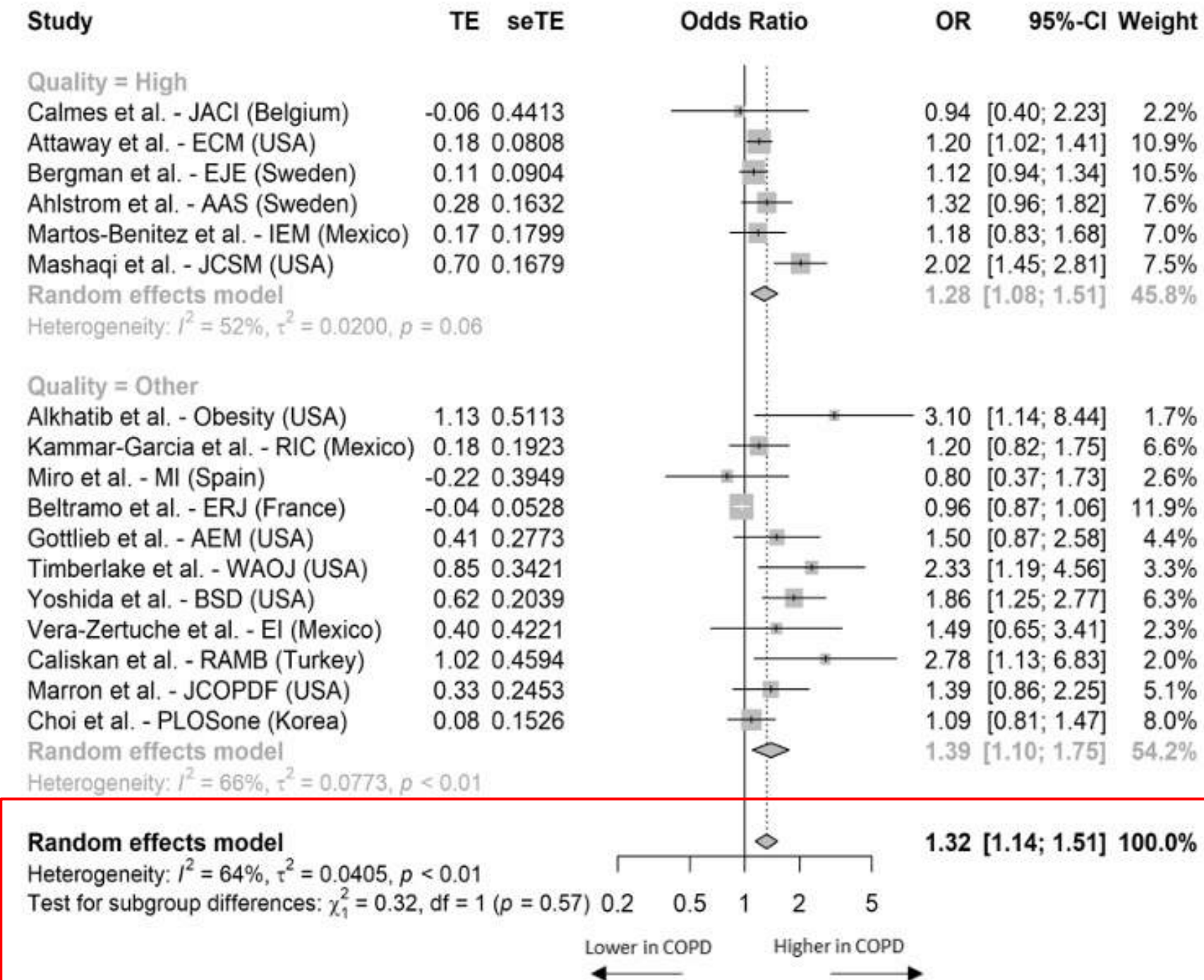


Figure 3 Forest plots summarizing adjusted odds ratios for COPD compared to non-COPD patients for COVID-19 related HCRU and mortality. Data is presented for all studies with evaluable evidence. Outcomes included hospitalization (A), ICU admission (B), ventilation (C), and mortality (D).

C Ventilation/Intubation

Mayor Requerimiento IOT OR 1.16

D Mortality

Mayor Mortalidad OR 1.42

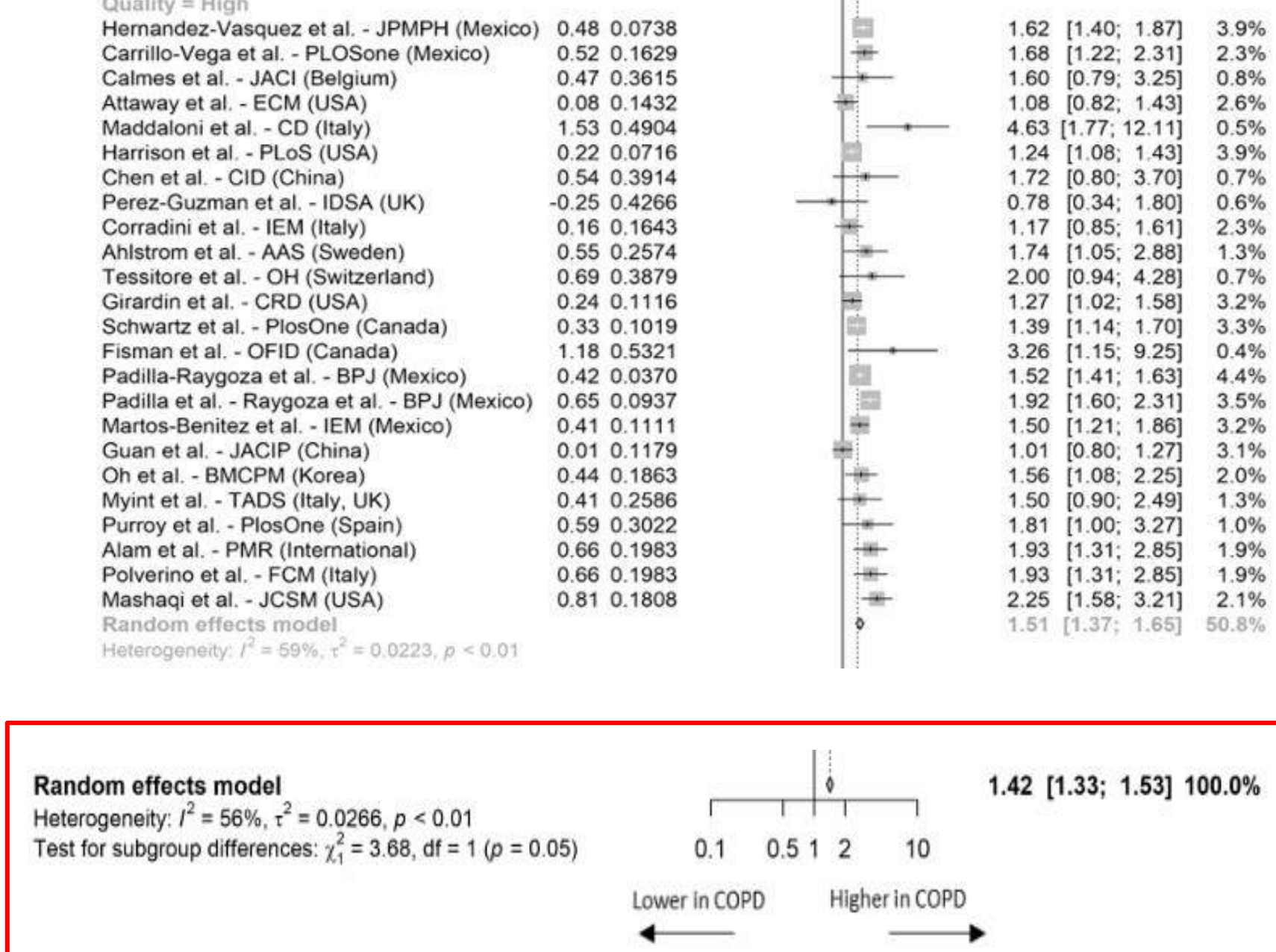
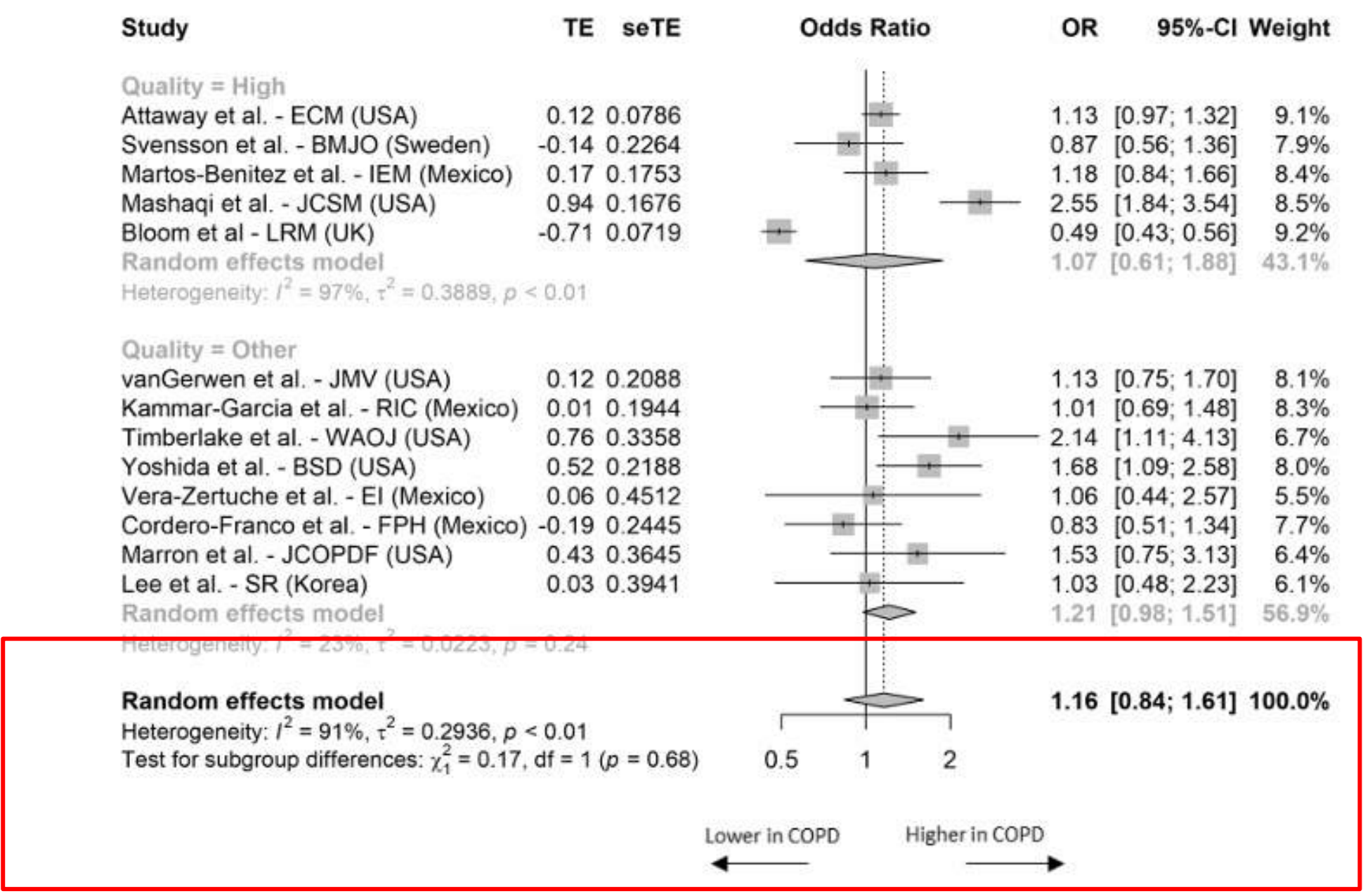


Figure 3 Forest plots summarizing adjusted odds ratios for COPD compared to non-COPD patients for COVID-19 related HCRU and mortality. Data is presented for all studies with evaluable evidence. Outcomes included hospitalization (A), ICU admission (B), ventilation (C), and mortality (D).

- Halpin DMG, Rabe AP, Loke WJ, Grieve S, Daniele P, Hwang S, Forsythe A. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. J Asthma Allergy. 2022 Jun 17;15:811-825. doi: 10.2147/JAA.S360985. PMID: 35747745; PMCID: PMC9211747.

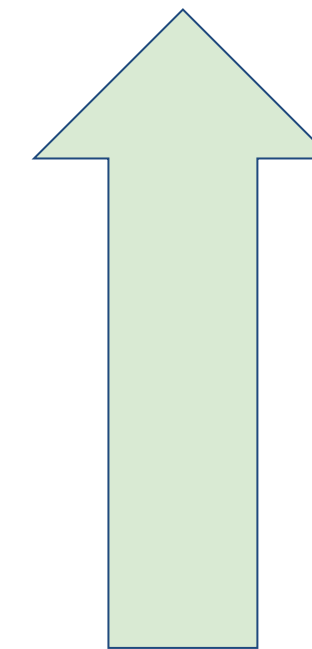


Efectividad de las Vacunas

Subgroup	No. of Patients	Positive for SARS-CoV-2 no. (%)	Vaccine Effectiveness (95% CI) %
Effectiveness against hospitalization			
≥50 yr of age			
Unvaccinated (referent)	20,406	3695 (18.1)	
Partially vaccinated			
Dose 1	3,083	231 (7.5)	54 (47–61)
Dose 2	2,482	107 (4.3)	73 (66–79)
Fully vaccinated — 2 doses	14,874	258 (1.7)	89 (87–91)
≥85 yr of age			
Unvaccinated (referent)	2,960	447 (15.1)	
Partially vaccinated			
Dose 1	549	41 (7.5)	38 (11–57)
Dose 2	448	27 (6.0)	56 (32–72)
Fully vaccinated — 2 doses	3,306	68 (2.1)	83 (77–87)
≥50 yr of age with ≥1 chronic respiratory condition			
Unvaccinated (referent)	13,018	2359 (18.1)	
Partially vaccinated			
Dose 1	2,033	140 (6.9)	56 (47–64)
Dose 2	1,634	62 (3.8)	76 (68–82)
Fully vaccinated — 2 doses	10,257	152 (1.5)	90 (88–92)
≥50 yr of age with ≥1 chronic nonrespiratory condition			
Unvaccinated (referent)	18,089	3043 (16.8)	
Partially vaccinated			
Dose 1	2835	201 (7.1)	54 (45–61)
Dose 2	2302	97 (4.2)	71 (62–77)
Fully vaccinated — 2 doses	13,999	240 (1.7)	88 (86–90)

Figure 2. Estimated Effectiveness of Full Two-Dose mRNA Vaccination against SARS-CoV-2 Infection Leading to Hospitalization, According to Age, Race or Ethnic Group, and Underlying Medical Conditions.

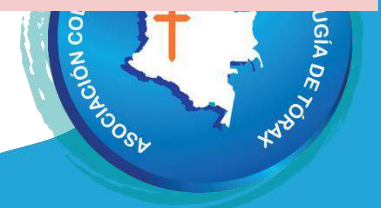
Las Vacunas Son efectivas?



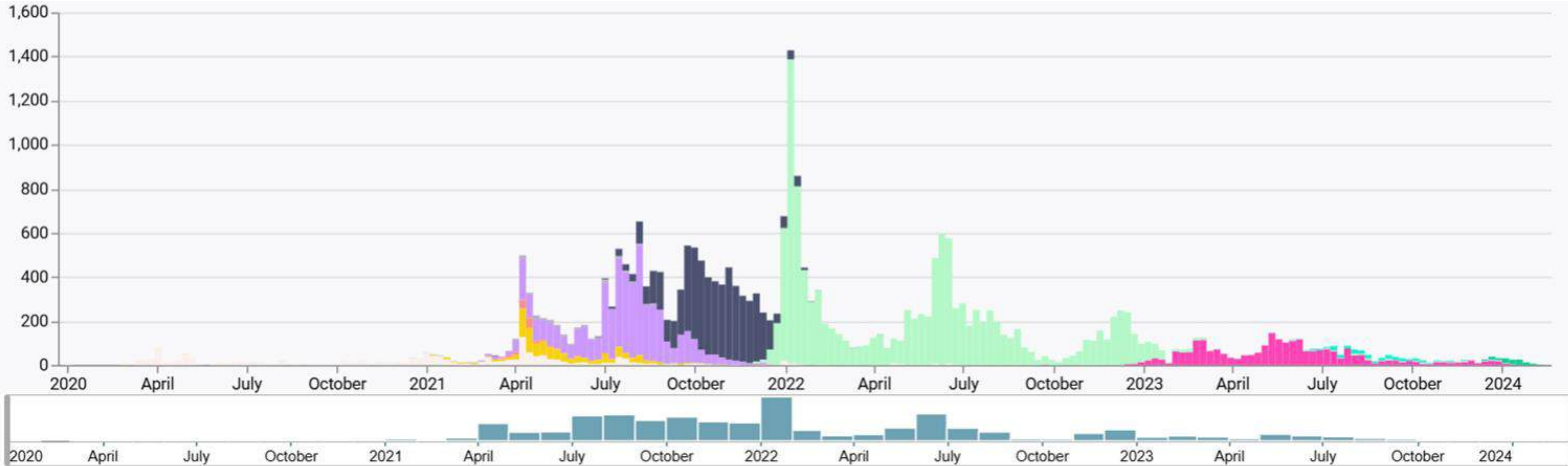
Efectividad 90%
Mayores de 50 años con condición respiratoria crónica y **83% >85 años**

Mitos:

- ❓ Edad avanzada
- ❓ Enfermedades crónicas



SARS-CoV-2 en Colombia GISAID



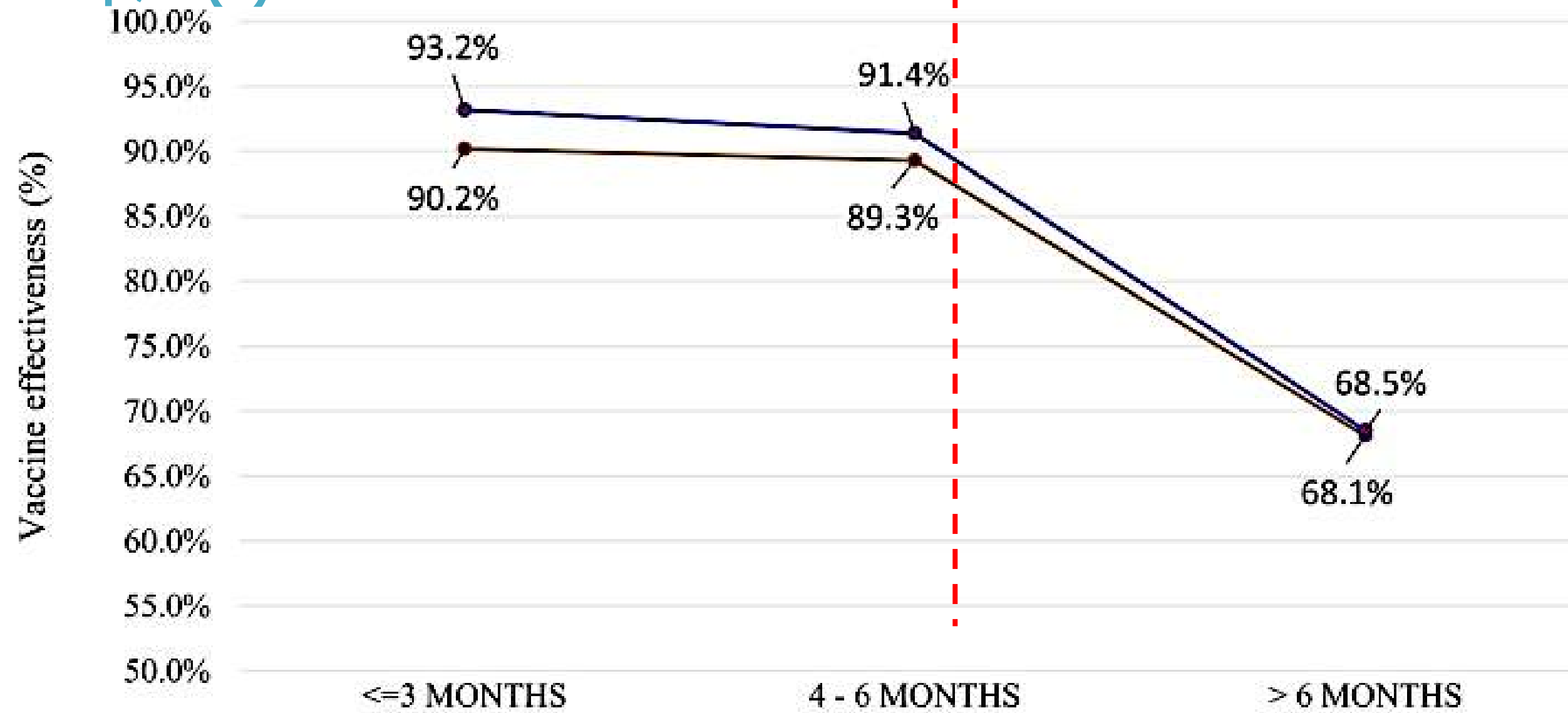
Gráfica INS Casos. Vs Tiempo y Variable Genómica del Virus

- ❑ Predominio Variantes J1 y XBB. X en 2024 (Fucsia, aguamarina)
- ❑ 2021 a 2022 : Variable Mu (Lila). Variable delta (Azul Oscuro)
- ❑ Pico inicio de 2022 y 2023 (Variable Omicron) (Verde claro)



Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines:

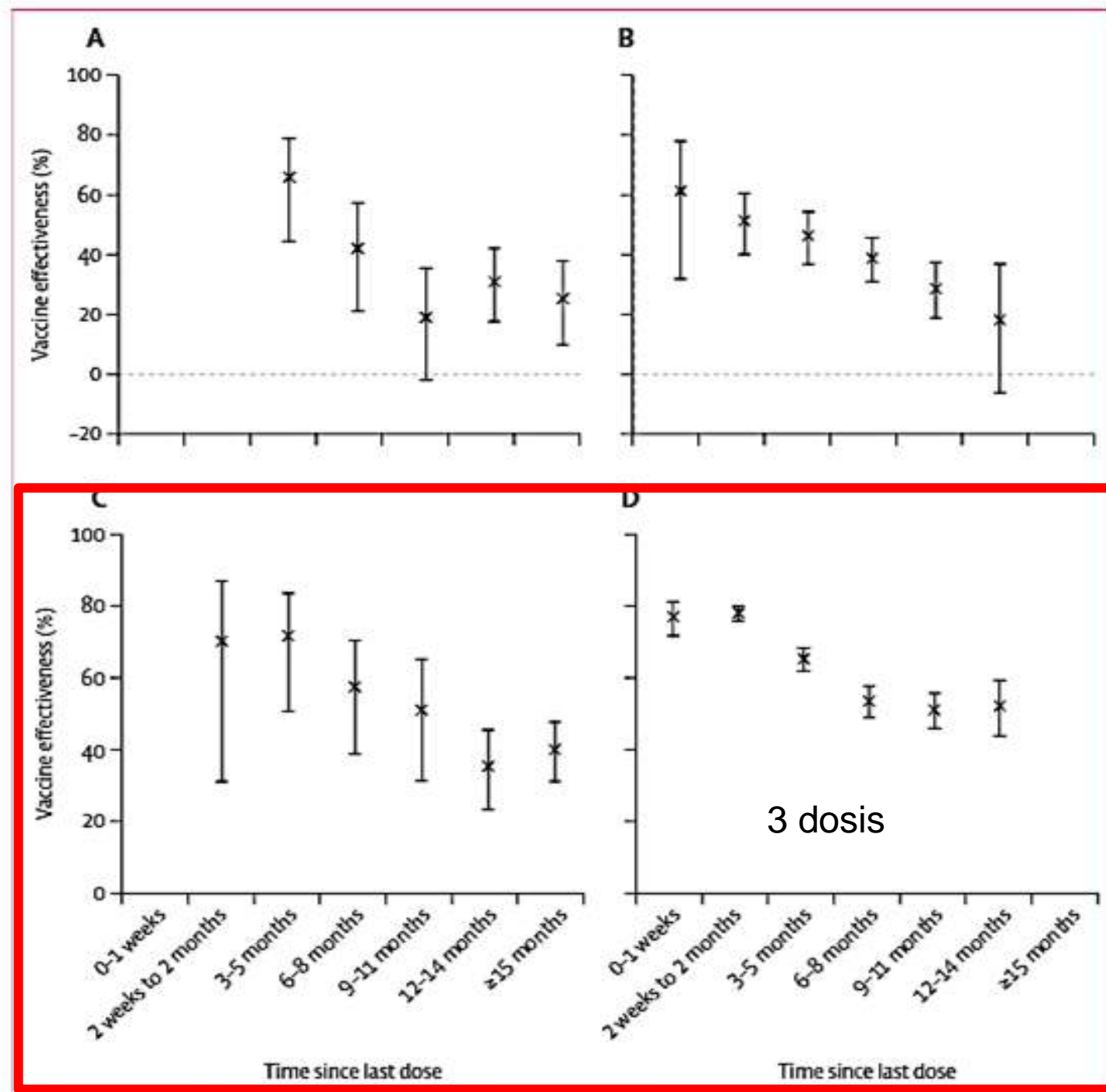
A retrospective cohort study of vaccinated individuals in Jazan, Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2023 Sep;16(9):1512-1517



	≤3 MONTHS	4 - 6 MONTHS	> 6 MONTHS
ASZ	90.2%	89.3%	68.1%
PFIZER	93.2%	91.4%	68.5%
Months of follow up after receipt of second dose			
No. of cases ASZ	53	5	115
No. of cases PFIZER	72	23	255



Duration of protection of ancestral-strain monovalent vaccines and effectiveness of bivalent BA.1 boosters against COVID-19 hospitalisation in England: a test-negative case control study . Lancet Infect Dis Jul 2023



< 65 años

La vacuna bivalente de Pfizer en mayores de 50 años ha mostrado una mejor efectividad para evitar hospitalizaciones por COVID y al parecer se mantiene por un periodo un poco mas largo.

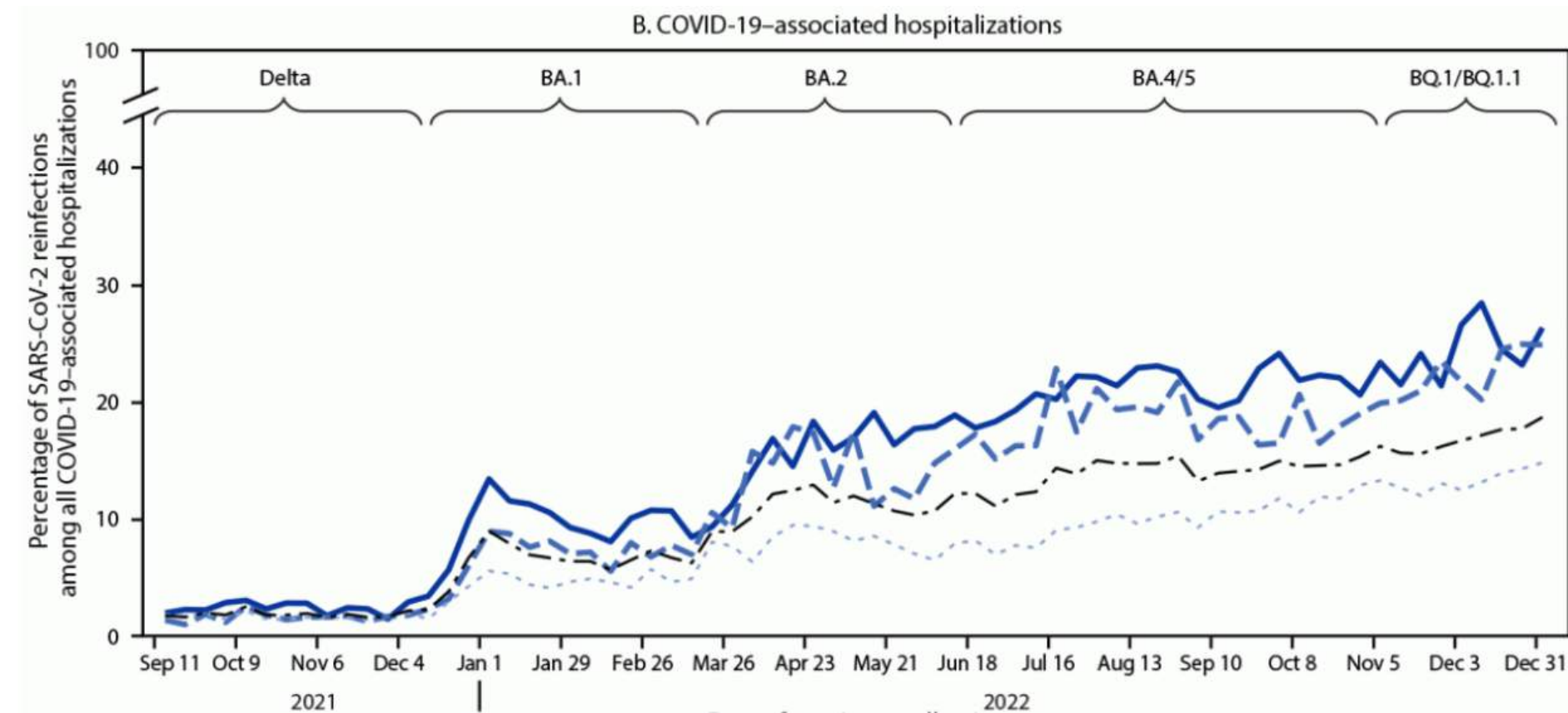
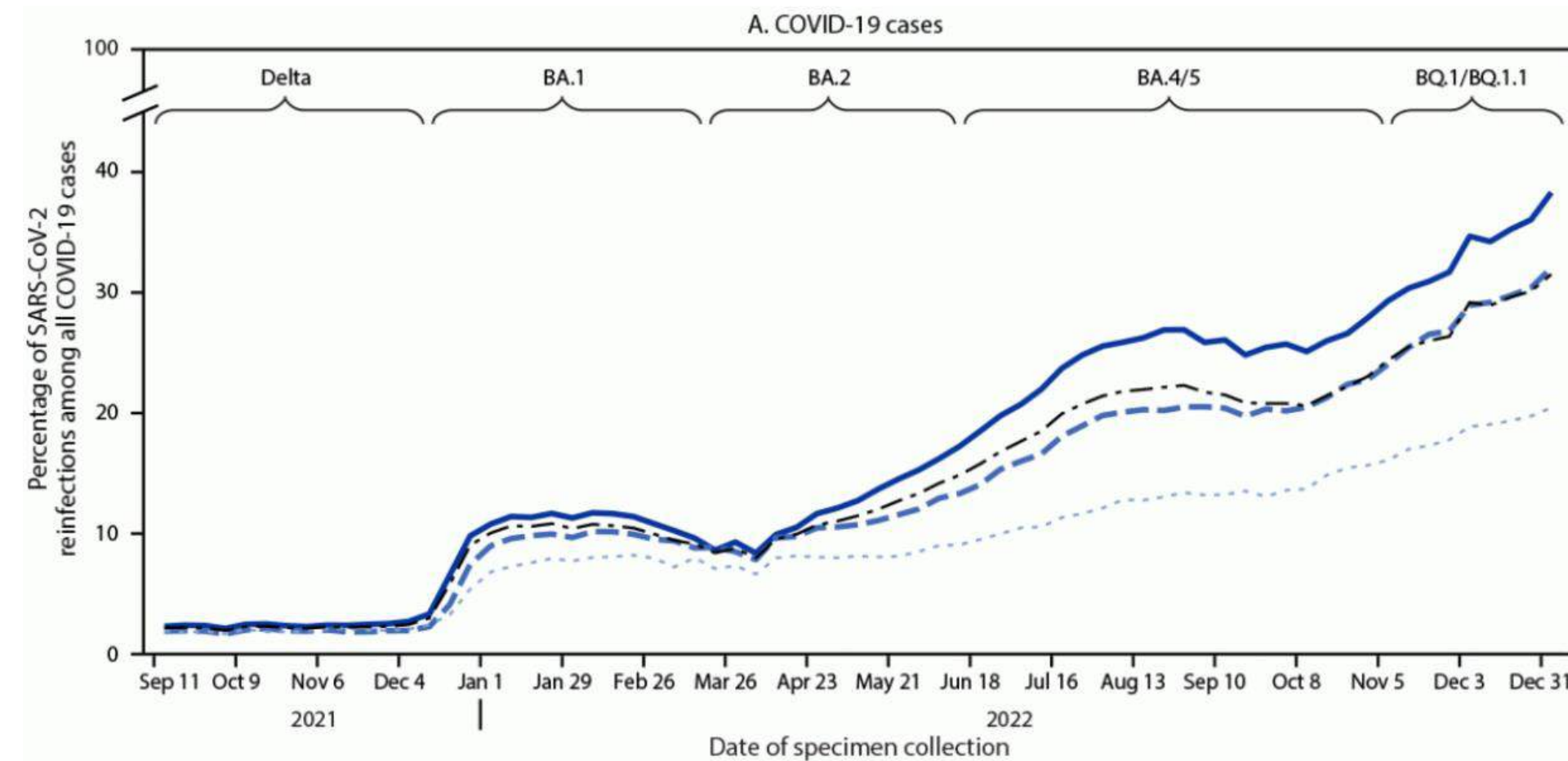
> 64 años

Figure 1: Absolute vaccine effectiveness against hospitalisation of two or three or more doses of monovalent COVID-19 vaccines compared with being unvaccinated

(A) Vaccine effectiveness of two doses in people aged 18–64 years. (B) Vaccine effectiveness of three or more doses in people aged 18–64 years. (C) Vaccine effectiveness of two doses in people aged ≥65 years. (D) Vaccine effectiveness of three or more doses in people aged ≥65 years. In all four graphs, data were only plotted if there were sufficient numbers of cases and controls to enable comparisons. Error bars represent 95% CIs.



Menos COVID y necesidad de hospitalización en personas con régimen vacunal completo, en este caso > 65 años



— Persons aged 18–49 yrs - - Persons aged 50–64 yrs ··· Persons aged ≥65 yrs - · Overall

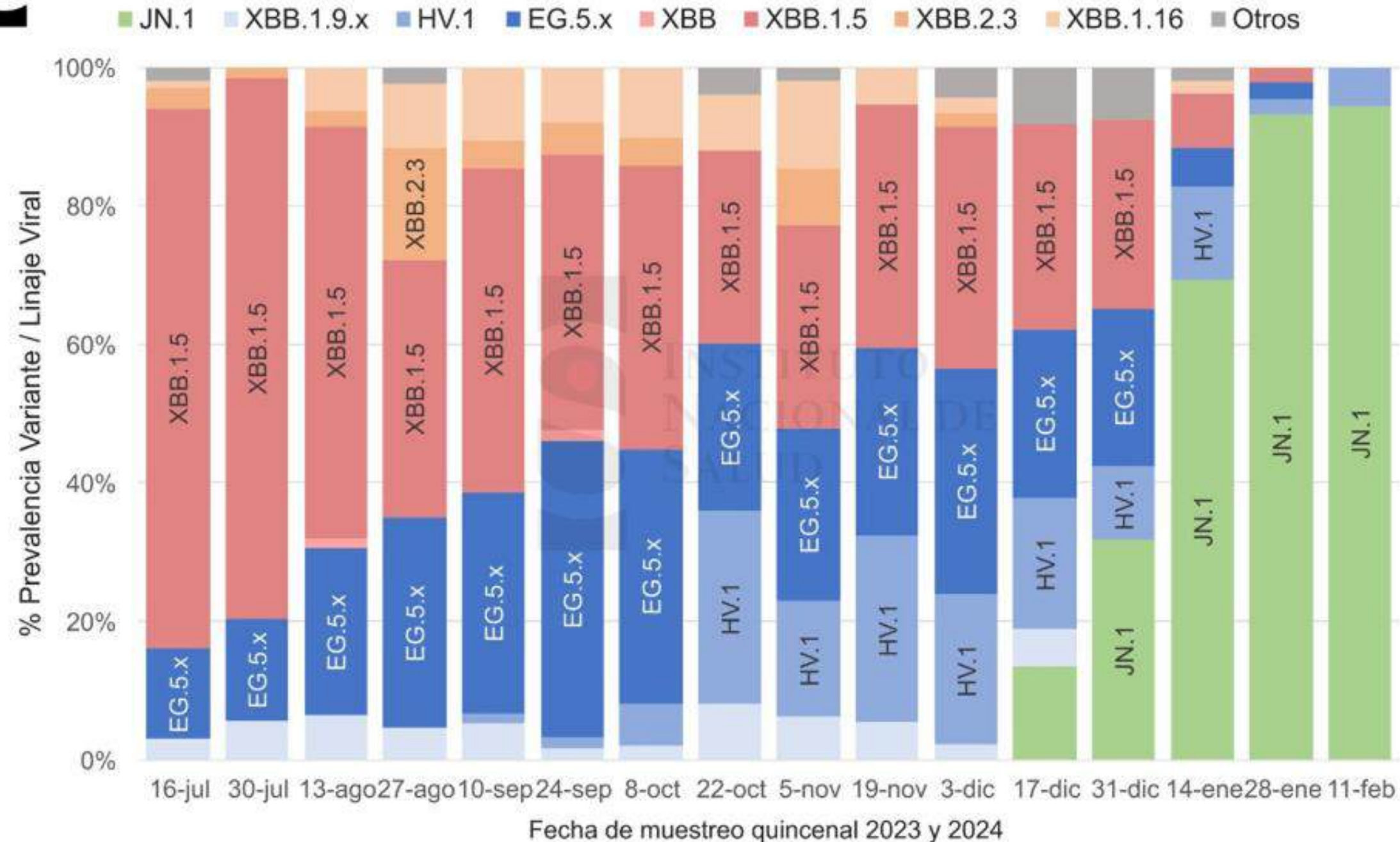
CDC. Consultado 2023



COVID - 19



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD



Reporta INS Caracterización Genómica

- Inicio de 2024 Predominio Paulatino de **Variable JN-1**

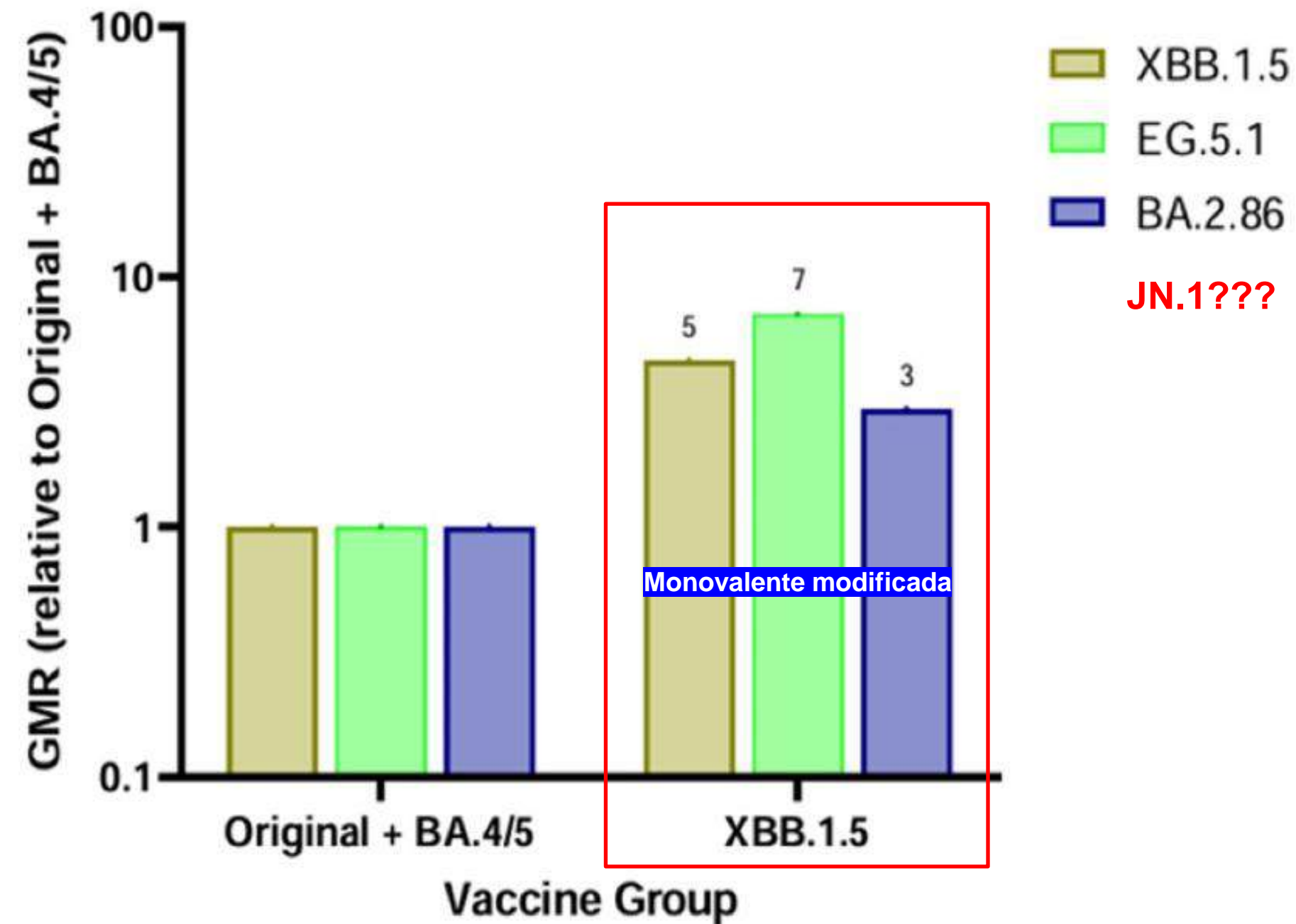
Fuente: Instituto Nacional de Salud - Programa Nacional de Caracterización Genómica de SARS-CoV-2

Nota 1: Las secuencias incluyen muestras obtenidas por búsqueda activa de casos y estudio de conglomerados. Los porcentajes de distribución pueden variar de acuerdo a las muestras procesadas por RT-PCR en los distintos territorios.

Nota 2: Las categorías agrupan los sublinajes y descendientes que circulan en el país de acuerdo a la clasificación de variantes de interés y bajo monitoreo de la OMS..



Respuesta neutralizante vacuna Bivalente vs Monovalente (Refuerzo)



Data were generated by the same pseudovirus neutralization assay and from serum samples from the same mouse study that generated data that were presented at the VRBPAC June 15, 2023, meeting (<https://www.fda.gov/media/169541/download>). GMR is the GMT of monovalent XBB.1.5 divided by the GMT of the WT+BA.4/5 group. The LOD is the lowest serum dilution of 1:20.

GMR, geometric mean ratio; GMT, geometric mean titer; LOD, limit of detection; VRBPAC, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; WT, wild type. Modjarrad K. September 12, 2023. Accessed November 2, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-12/10-COVID-Modjarrad-508.pdf>

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.



Vacunas COVID 19 actualizadas 2023 - 2024

Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine^[1,2]

- Monovalent, mRNA
- Single component that corresponds to SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant
- Preparations for:
 - 6 mo through 4 y
 - 5 y through 11 y
 - 12 y and older

Moderna COVID-19 Vaccine^[3,4]

- Monovalent, mRNA
- Single component that corresponds to SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant
- Preparations for:
 - 6 mo through 11 y
 - 12 y and older

Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted^[5]

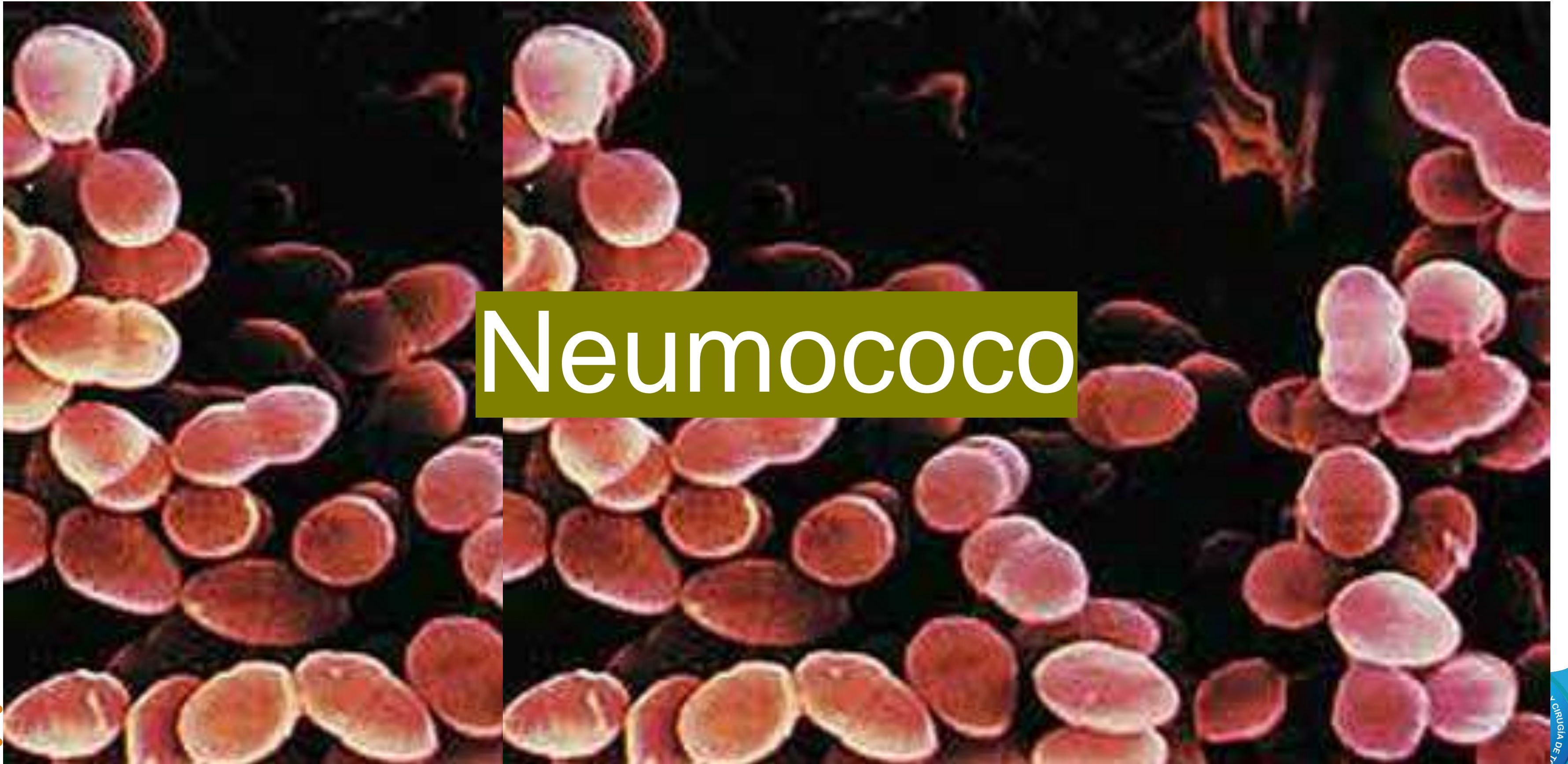
- SARS-CoV-2 spike protein and Matrix-M adjuvant
- Preparation for 12 y and older
 - Initial vaccination: 2 doses of updated 2023-2024 formula, 3 weeks apart
 - Previously vaccinated: 1 dose of updated 2023-2024 formula, at least 2 months after receipt of last previous dose

1. Comirnaty (COVID-19 vaccine, mRNA) [PI]. Approved 2021. Revised September 2023; 2. FDA. Updated September 20, 2023. Accessed October 1, 2023. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>; 3. FDA. Accessed October 1, 2023. www.fda.gov/media/167208/download?attachment; 4. Spikevax (COVID-19 vaccine, mRNA) [PI]. Approved 2022. Revised September 2023; 5. FDA. Updated October 3, 2023. Accessed October 31, 2023. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/novavax-covid-19-vaccine-adjuvanted>

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.



Neumococo



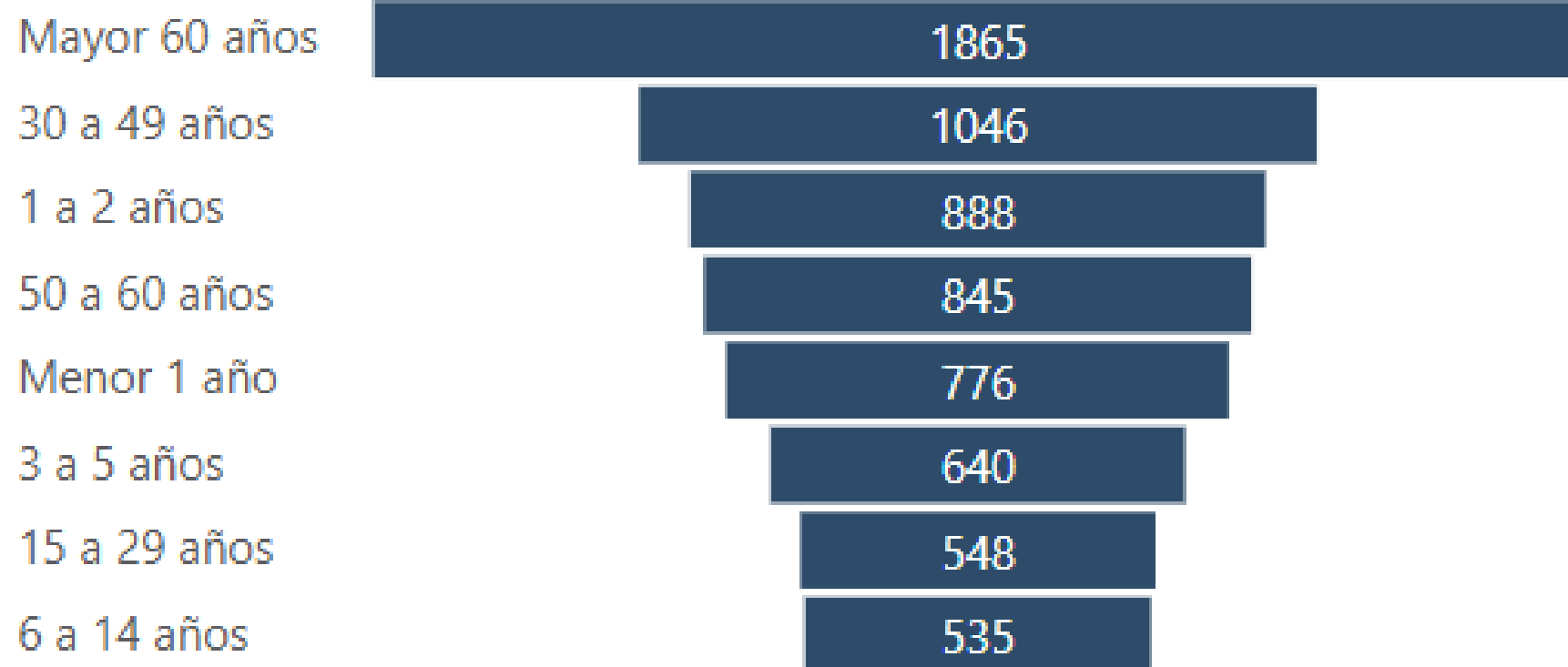
Neumococo

La población con EPOC es más susceptible a la infección neumocócica y sus complicaciones.

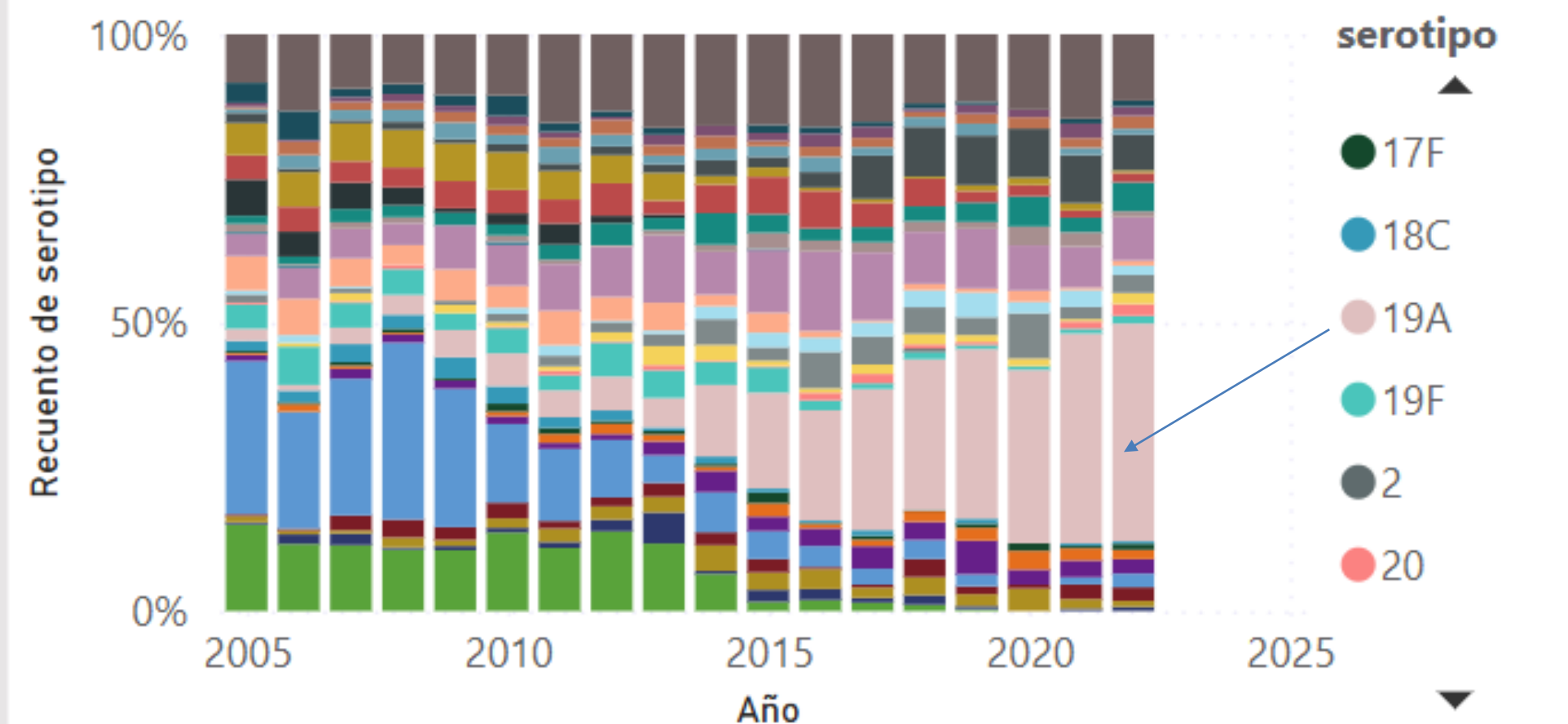
Asociación:

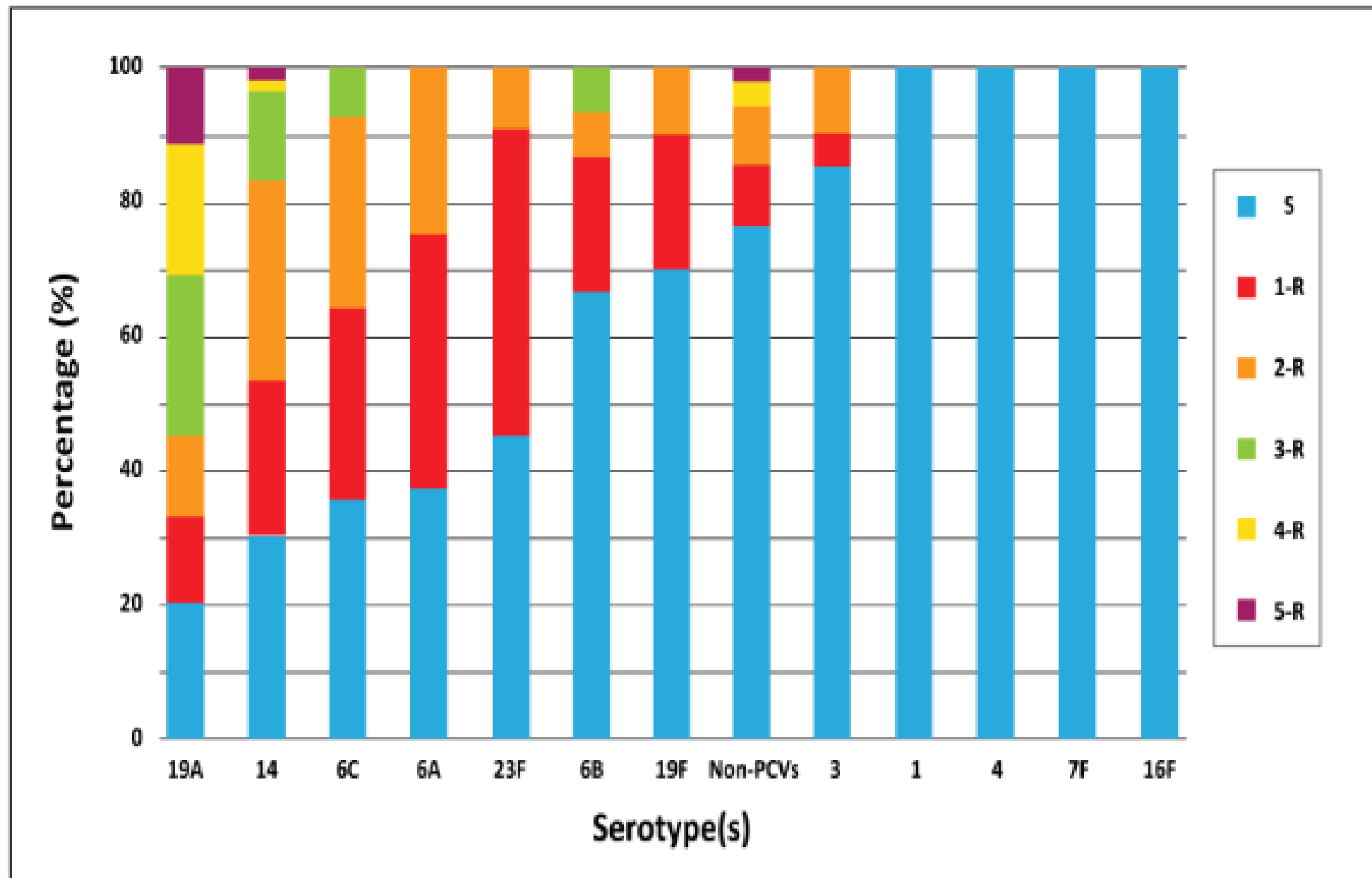
- Movilización inadecuada de secreciones
- Uso de corticoides en algunos pacientes
- Comorbilidades

Número de casos por grupo etario



Distribución de serotipos





El serotipo mas frecuente 19 A

- ❓ Mayor resistencia en dicha variante
- ❓ Importancia de la prevención
- ❓ Vacunación como método preventivo importante

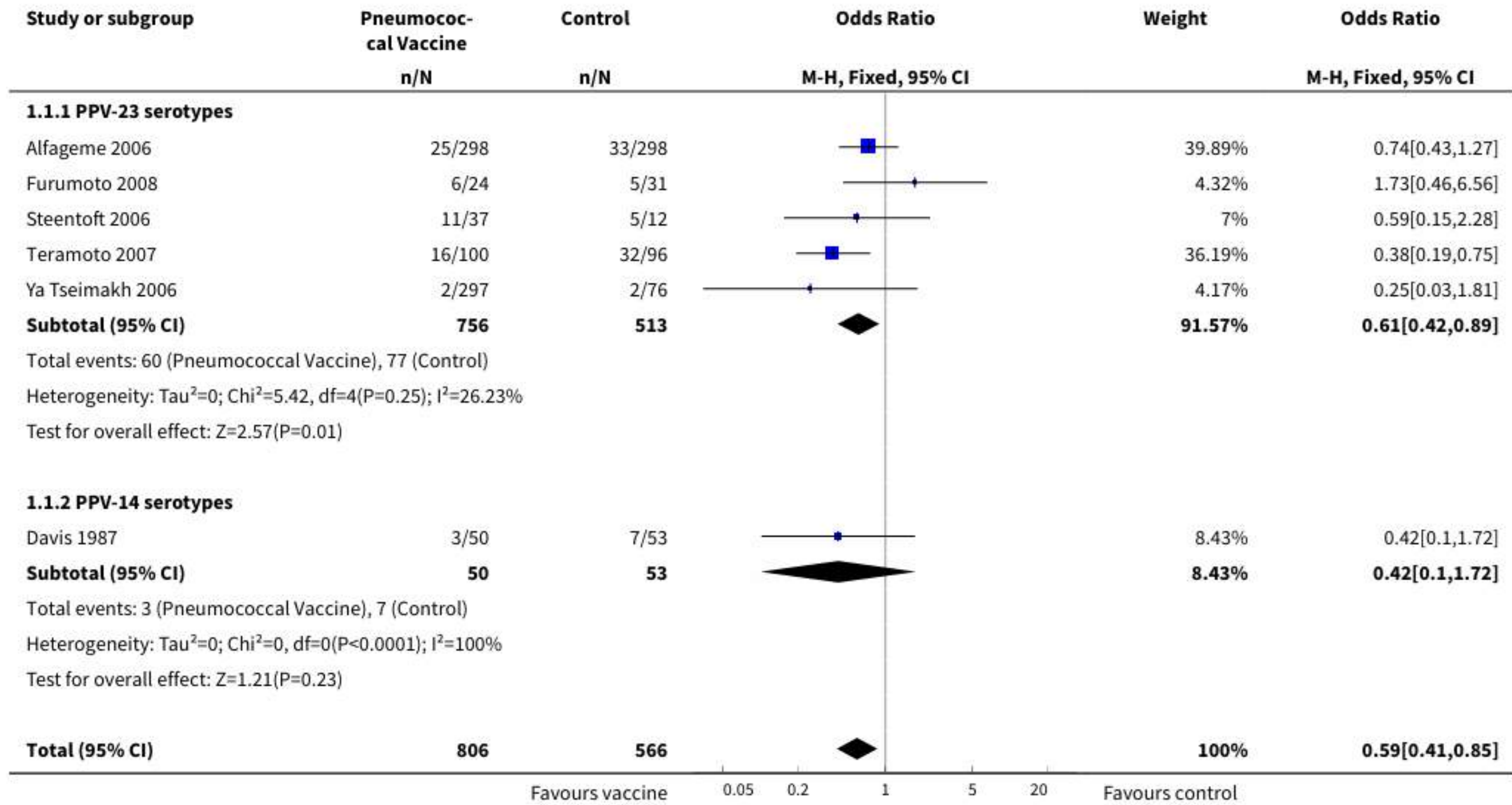
Figure 6. Susceptibility/Resistance of *S. pneumoniae* in Colombia by Serotypes and number the antimicrobials. The antimicrobial resistance of the pneumococcal serotypes is shown, according to the data collected by the Pneumo-Colombia Network between 2008 and 2021. In red, resistance to one antimicrobial agent (1-R); in orange, resistance to two antimicrobials (2-R); in green, resistance to three (3-R); in yellow, resistance to four (4-R); and in purple, resistance to five (5-R)

Torres-Martínez, Carlos, et al. "Pneumococcal diseases in Colombia: epidemiological analysis before and during the universal children immunization against *Streptococcus pneumoniae* in the light of a vaccine change in 2022." *Infectio* (2024): 33-44.



Efecto de la vacuna

Analysis 1.1. Comparison 1 Pneumococcal vaccine versus control, Outcome 1 Community-acquired pneumonia: at least 1 episode.

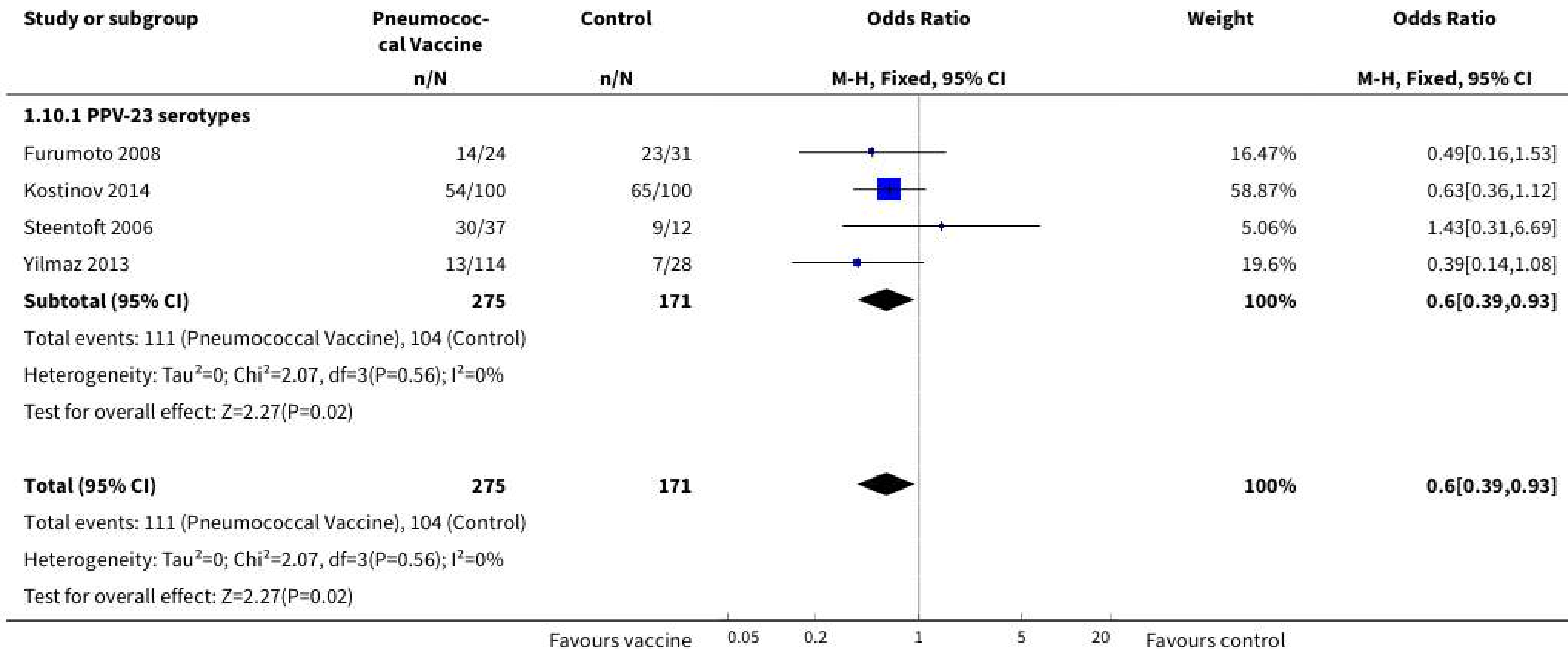


**Reducción del
riesgo de un
episodio de NAC en
EPOC:
41%**



Reducción del riesgo de exacerbaciones de EPOC

Analysis 1.10. Comparison 1 Pneumococcal vaccine versus control, Outcome 10 At least 1 COPD exacerbation.



Reducción de un 40% en el riesgo de por lo menos una exacerbación de EPOC



Frecuencia de exacerbaciones de acuerdo al estatus vacunal

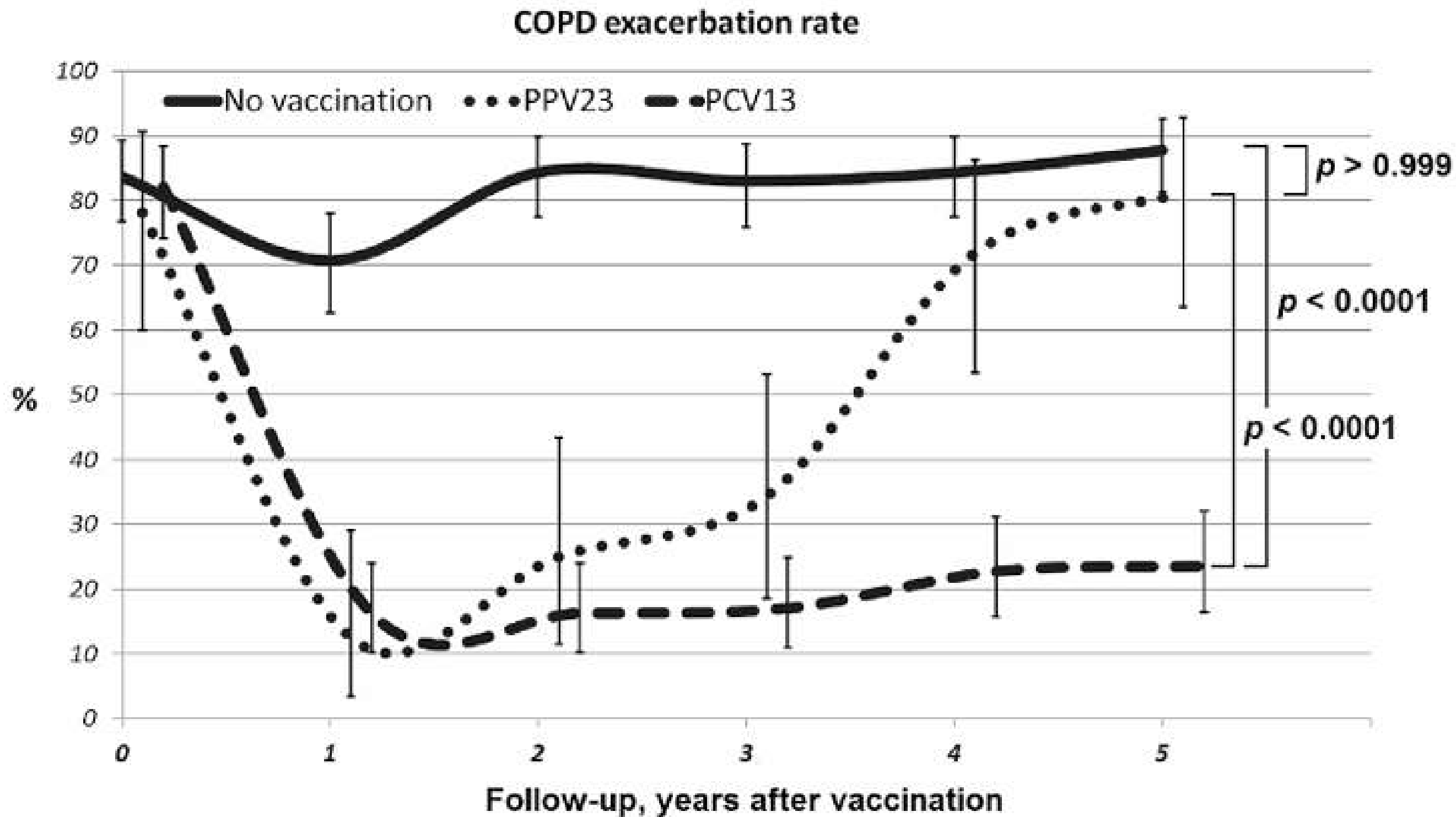


Figure 2. Dynamics of the COPD exacerbation rate in the different study groups. The p value shows ANOVA statistics between groups.



Tipos de vacunas anti-neumococo y serotipos incluidos

Serotype	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20			
PCV13	■																										
PCV15	■													■													
PCV20	■													■	■	■	■	■	■								
PPSV23	■													■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

PCV: pneumococcal conjugate vaccine; PPSV: pneumococcal polysaccharide vaccine.

*En estudio:

PCV24
PCV21

-
-
-
-
-

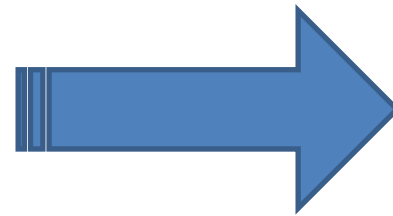
Simon S, Joean O, Welte T, et al. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS- CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. Eur Respir Rev 2023; 32: 230034 [DOI: 10.1183/16000617.0034-2023]



Mensajes finales

Antes:

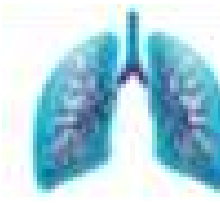
Desconocimiento o falta de conciencia en
vacunación en adultos con EPOC



Ahora:

**Construcción para mejorar
resultados**





CRJ

CUIDADOS
RESPIRATORIOS
INTEGRALES S.A.S



@javierenfari;

@neumofajardo



cri.coordinación@gmail.com





XVI CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA



Dra. July V. Torres González

**Tema: Tratamiento de Esclerosis sistémica con EPID -
Guías ATS - Guías de Sjögren con enfermedad
pulmonar**

Médica Epidemióloga
Internista Neumóloga
Gerente Médica EPOC
GSK Colombia

Comité de Enfermedad pulmonar Intersticial Aoneumocito



Enfermedad pulmonar intersticial en Esclerosis Sistémica

De las guías a la práctica

Confluencia de intereses

- Trabajo tiempo completo GSK
- Docente especialización salud ocupacional UR
- No cuento con ningún conflicto para la realización y desarrollo de esta charla



- Prevalencia global 3-24/100.000
- Criterios diagnósticos EULAR/ACR 2013 clínicos y paraclínicos (puntuación ≥ 9 puntos).
- Fibrosis pulmonar 80-90% de los casos.
 - 25-30% fenotipo fibroso progresivo.
- 35% de las muertes en pacientes con SSc \rightarrow Fibrosis pulmonar.
- Curso variable de la EPI asociada a SSc \rightarrow la potencial irreversibilidad requiere diagnóstico e inicio de tratamiento precoz.

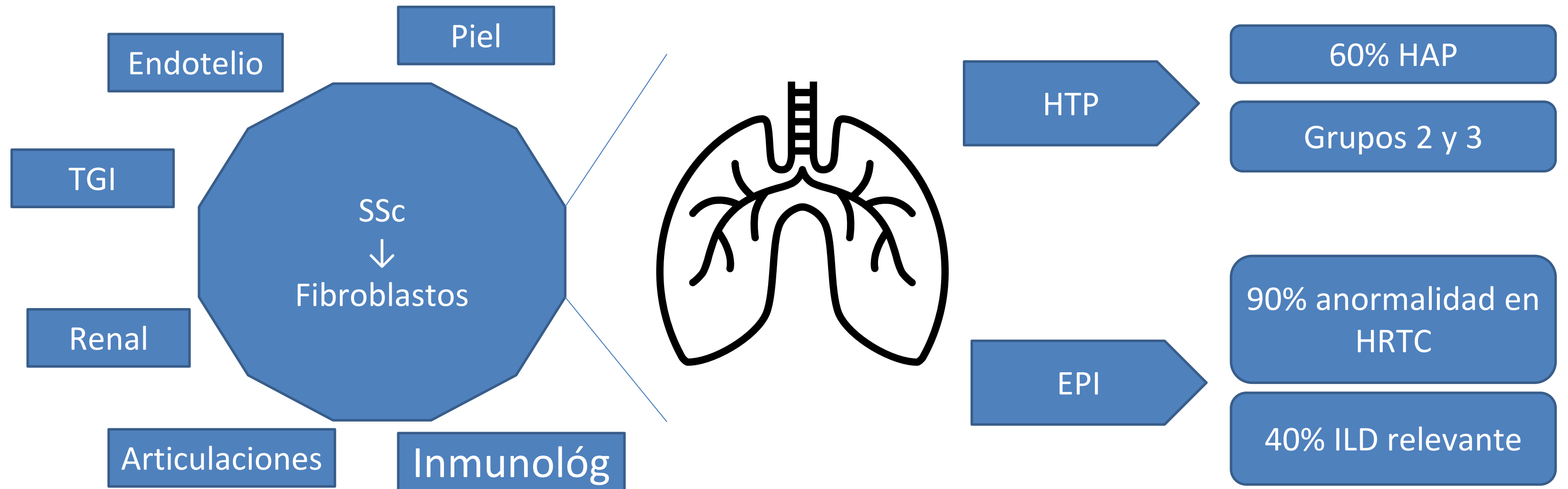


Definición de ILD

- Presencia radiológica de
 - Reticulación
 - Bronquiectasias por tracción
 - Bronquioloectasias por tracción
 - Panalización
 - Opacidades en vidrio esmerilado
 - Consolidación en espacio aéreo
- Patrones de NIU definitivo, NIU probable, Indeterminado para NIU, NINE, NO, NIL, FEPP o Neumonía intersticial no clasificable



Compromiso en esclerosis sistémica



Ann Rheum Dis 2014;73:1340–9.
Lancet 2017;390:1685–99
Arthritis Rheum 1994;37:1283–9



Table 1. The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis (SSc)*

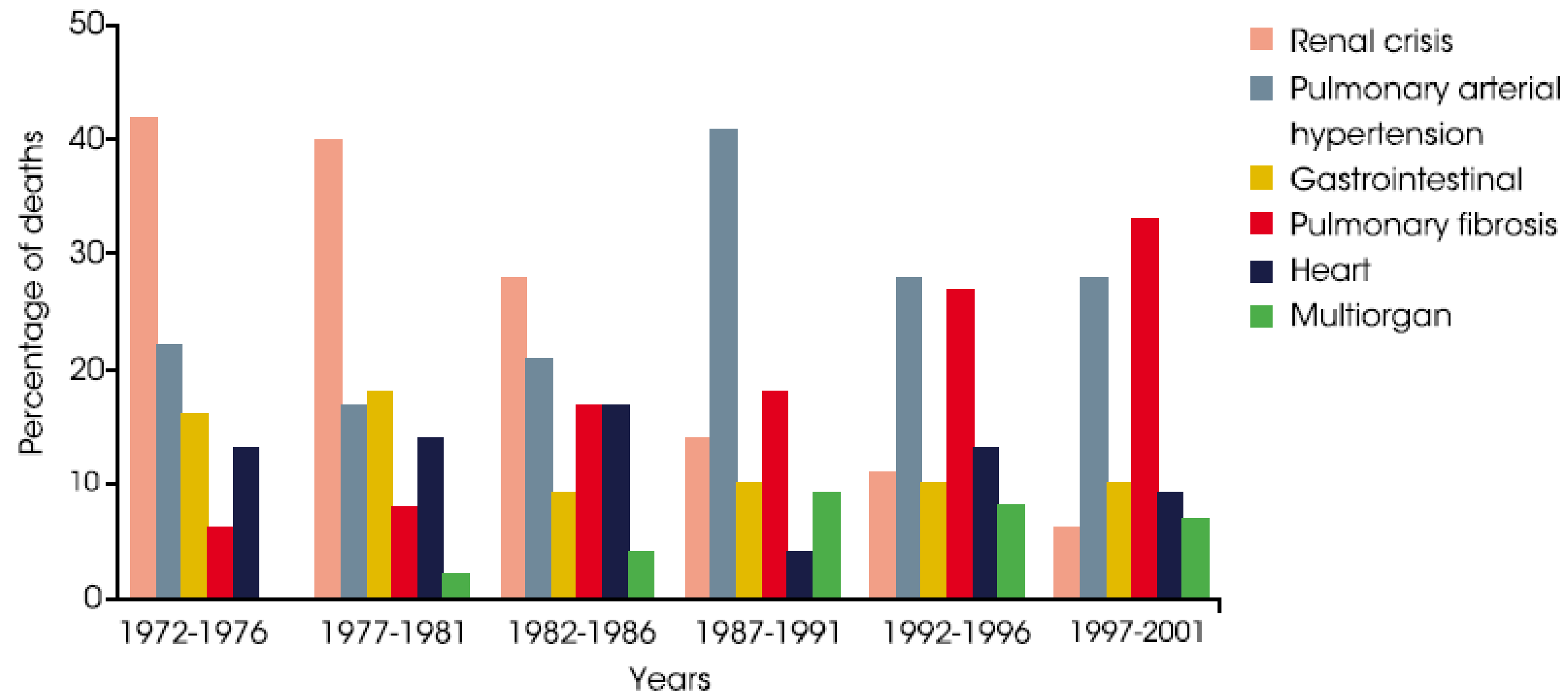
Item	Sub-item(s)	Weight/score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)	–	9
Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>)	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

* These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in an SSc study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (e.g., nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

† The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite SSc.



Causas de mortalidad en SSc



$p < 0.001$ for changes in frequency of death due to renal crisis and pulmonary fibrosis from 1972-1976 to 1997-2001.

Fig. 2 Causes of SSc-related deaths between 1972 and 2001 (Adapted from [21]). Reproduced from Ann Rheum Dis, Steen VD and Medsger TA, Volume 66, Pages 940–44, 2007, with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

Consideraciones en los estudios clínicos

- ILD con significancia clínica
 - Compromiso >30% del parénquima pulmonar en TCAR
 - 10-30% del compromiso del parénquima pulmonar + FVC <70%
- Considerando el compromiso vascular pulmonar, la exclusión de HAP deberá contar con TLC <60-70%.
- 15% de los pacientes con EPI experimentan fenotipo rápidamente progresivo.

•
•
•
•

Arthritis Rheum 2011;63:2456–64.
Arthritis Rheumatol 2014;66:1900–8.
N Engl J Med 2015;373:2522–33.
N Engl J Med 2015;373:834–44.



EPI en pacientes con esclerosis

- 1/3 de los pacientes tiene HTP concomitante, con mayor compromiso en los pacientes de raza negra.
- El diagnóstico de HTP se da hacia los 3-7 años (38-48%) desde el diagnóstico de la SSc.
- La mayoría de los pacientes con HTP son del grupo 3 basados en el compromiso fibrótico >20% en la TCAR.
- La mayoría de los pacientes con HTP tiene aumento de la RVP (>3uW) documentada en cateterismo derecho.
- La tasa de supervivencia a 3 años en pacientes con concomitancia tiene datos variables, pero es peor si la HTP es secundaria a ILD (21-50%).



Factores de riesgo SSc-ILD

- Variedad difusa
- Sexo masculino
- Raza negra
- Anti Scl-70 (antitopoisomerasa 1)
- Extensión de compromiso pulmonar en TCAR (**Goh 2008: 20%**)
- ↓ **FVC (% predicho)**
- ↓ DLCO (% predicho)
- 6MWT



Evaluación diagnóstica

Espirometría	FVC ↓ FEV1/FVC ↔ ↑
DLCO	↓↓
FVC/DLCO	Depende del compromiso pulmonar Relación >1.4-1.6 → HAP



Seguimiento cada 3-6 meses durante los primeros 4 años de diagnóstico para detectar compromiso pulmonar

Arthritis Rheum 1994 37:1283–1289
Ann Rheum Dis 2003 62:146–150
Arthritis Rheum 1992 35:765–770



Factores de riesgo asociados a progresión

Epidemiológicos

Sexo masculino
Fumadores
Edad avanzada al diagnóstico

Clínicos

Úlceras digitales
Artritis
Aumento del diámetro esofágico
HTP
Fibrosis progresiva en piel
Enfermedad renal
Fibrosis miocárdica

Fisiológicos / imagenológicos

Reducción FVC $\geq 10\%$
>20% fibrosis en TACAR
Ap:Ao >1:1
Reducción de 5-9% FVC
+ DLCO >15%
Patrón de NIU

Biomarcadores

FeNO
IL 10
Ag CHO 15-3
PCR
Proteína quimioatrayente de monocito-1

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study



Chrystal Chan¹, Christopher J. Ryerson^{1,2}, James V. Dunne¹ and Pearce G. Wilcox^{1*}

359 pacientes
Seguimiento 4
años
23.7% mortalidad

↓ FVC
♂
Asiáticos

↓ DLCO
♂
Tabaquismo
SSc

↓ 6MWT
♂
NIU

Predictores independientes de mortalidad



PREDICTOR DE MORTALIDAD

- Mayor predictor de mortalidad a largo plazo en pacientes con SSc-ILD en el seguimiento de la función pulmonar de pacientes en un año
 - Declinación de FVC $\geq 10\%$ desde la línea de base
 - Declinación de 5-9% en FVC con una disminución de DLCO $\geq 15\%$



Table 3 Predictors of mortality in CTD-ILD

Variable	Unadjusted analysis		Multivariable analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i>	Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i>
Edad media 63.9 años				
Age per 10y increase	1.03 (1.01, 1.05)	< 0.001	1.0 (1.0, 1.1)	0.002
Male vs. female	1.8 (1.1, 3.0)	0.03	2.5 (1.2, 4.9)	0.010
Ethnicity				
Caucasian vs. non-Caucasian	2.1 (1.1, 3.9)	0.03	1.4 (0.6, 3.4)	0.51
EA vs. non-EA	0.7 (0.3, 1.7)	0.48	0.5 (0.1, 1.4)	0.17
SA vs. non-SA	0.9 (0.3, 2.4)	0.81	1.1 (0.3, 3.9)	0.94
FN vs. non-FN	3.2 (1.3, 7.5)	0.009	4.7 (1.3, 16.4)	0.02
Pos. vs. neg. Smoking	1.2 (0.8, 1.9)	0.32	1.1 (0.6, 1.9)	0.85
Income per 10 K increase	1.0 (0.9, 1.1)	0.53	1.0 (0.9, 1.1)	0.71
CTD subtype				
SSc vs. RA	2.6 (1.1, 6.2)	0.04	10.4 (1.6, 67.1)	0.014
SSc vs. MCTD	2.2 (0.7, 7.1)	0.17	1.1 (0.3, 4.3)	0.88
SSc vs. other CTD	1.9 (1.0, 3.7)	0.07	4.1 (1.2, 13.3)	0.02
Baseline FVC (per 10% decrease)	1.1 (1.0, 1.2)	0.06	1.2 (1.0, 1.4)	0.10
Baseline DLCO (per 10% decrease)	1.3 (1.1, 1.5)	< 0.001	1.2 (1.0, 1.5)	0.08
Baseline 6MWD (per 100 m decrease)	1.4 (1.1, 1.7)	0.005	1.1 (0.8, 1.4)	0.74
UIP vs. NSIP	2.3 (1.4, 4.0)	0.002	0.9 (0.4, 2.1)	0.80

CTD connective tissue disease, ILD interstitial lung disease, EA East Asian, SA South Asian, FN First Nations, SSc systemic sclerosis, RA rheumatoid arthritis, MCTD mixed connective tissue disease, UIP usual interstitial pneumonia, NSIP non-specific interstitial pneumonia





AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

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. Volkmann, 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



Diagnóstico inicial
de SSC-ILD

SSc-ILD estable

SSc-ILD progresiva



SSc-ILD progresiva

- Empeoramiento de la disnea o la tos.
- Evidencia fisiológica de progresión ($\geq 5\%$ en FVC absoluto o $\geq 10\%$ en DLCO absoluto ajustado por Hb)
- Evidencia radiológica de progresión (TC)

Raghu G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2022;205:e18–e47.



Terapias consideradas en la guía.

- Estándar de tratamiento para SSc:
 - CYS o MFM de acuerdo con los estudios SLS 1 y SLS 2
- En el compromiso intersticial con terapias específicas plantean
 - **MFM**
 - CYS
 - Rituximab
 - Tocilizumab
 - Nintedanib
 - Nintedanib – MFM
 - Pirfenidona
 - Pirfenidona - MFM

●○○○○ La evidencia de las recomendaciones tiene baja o muy baja confianza en los efectos estimados



Variaciones en

las intervenciones de la práctica clínica

¿Cuándo iniciar el tratamiento dirigido al compromiso ILD?

¿Cuál debe ser el tratamiento inicial de elección?

¿Cuándo se necesita adicionar terapia?



¿Deben los pacientes ser tratados con CYS?

- Progresión de la enfermedad
 - %FVC 12 meses no hay diferencias a los 24 meses
 - No diferencias en %DLCO (vs placebo // vs MFM)
- Mortalidad
 - No diferencias a 24 meses
- Calidad de vida
 - Mejoría vs Placebo / No diferencias vs MFM
- Discontinuación 1.7 veces más vs MFM

Eventos adversos

- Supresión de médula ósea
- Infecciones
- Cistitis hemorrágica
- Cáncer de vejiga

Lancet Respir Med 2016;4:708–719.
Arthritis Res Ther 2016;18:123.
Lung 2013;191:483–489.



¿Deben los pacientes ser tratados con MFM?

Tratamiento inicial en SSc

- Progresión de la enfermedad
 - %FVC y %DLCO 12-24 meses vs placebo
 - No diferencias en %FVC %DLCO vs CYS
- Mortalidad
 - No diferencias a 24 meses
- Calidad de vida
 - Mejoría de disnea vs Placebo / No diferencias vs CYS

Eventos adversos

- Anemia

Lancet Respir Med 2016;4:708–719.

Arthritis Res Ther 2016;18:123.

Lung 2013;191:483–489.

Ann Am Thorac Soc 2018;15:1286–1295.

Rheumatol Int 2020; 40:207–216.

ACR Open Rheumatol 2020;2:362–370.



¿Deben los pacientes ser tratados con Rituximab?

Datos indirectos de ILD-SSc

Bajo tamaño de muestra

- Progresión de la enfermedad
 - %FVC atenúa la disminución vs placebo
 - Contradictorio en %DLCO (vs placebo)
 - No diferencias radiológicas
- Mortalidad
 - No diferencias a 24 meses
- Calidad de vida
 - No hay diferencias en QoL

Eventos adversos

- Síntomas gastrointestinales
- Infecciones
- Artralgias
- Discrasias sanguíneas

Lancet Rheumatol 2021;3:E489–E497.
Rheumatology (Oxford) 2010;49:271–280.
RMD Open 2017;3:e000384.
Rheumatology (Oxford) 2018;57:2106–2113.



¿Deben los pacientes ser tratados con Tocilizumab?

Niveles altos de IL-6.

Evidencia cuantitativa HRCT.

- Progresión de la enfermedad.
 - %FVC 24-48 semanas NO a las 96 sem vs placebo (NO hay recuperación solo no deterioro).
 - %DLCO sin cambios a la semana 96.
 - Mejoría radiológica.
- Mortalidad.
 - No diferencias 24-48-96 sem.
- Calidad de vida.
 - QoL superior para placebo en los estudios abiertos.

Eventos adversos

- Infecciones
- Hipersensibilidad
- Reacción local a la inyección

Rheumatol 2021;73:1301–1310.

Am J Respir Crit Care Med 2022;205: 674–684

Ann Rheum Dis 2018;77:212–220.

Lancet 2016;387:2630–2640.

Lancet Respir Med 2020;8:963–974.



¿Deben los pacientes ser tratados con Nintedanib?

- Progresión de la enfermedad.
 - %FVC menor riesgo de reducción
 - No diferencias en mRSS.
- Mortalidad.
 - No diferencias vs placebo.
 - Desenlace compuesto con FVC y DLCO disminuyó mortalidad a 52 sem vs placebo 40%.
- Calidad de vida.
 - QoL no diferencias HAQ-DI, SGRQ, FACIT.
 - Disminuye el riesgo de tos

Eventos adversos

- Náuseas
- Vómito
- Diarrea
- Pérdida de peso

Arthritis Rheumatol 2021;73:671–676.
N Engl J Med 2019;380: 2518–2528.



¿Deben los pacientes ser tratados con Nintedanib + MFM?

- Progresión de la enfermedad.
- El riesgo de declinación de FVC fue mayor con la combinación que con los medicamentos solos.
- No hubo diferencias en mRSS.
- Mortalidad.
- No diferencias.
- Calidad de vida.
- QoL no diferencias SGRQ.

Eventos adversos

- 7 veces más riesgo de pérdida de apetito.
- 2.5 veces más riesgo de diarrea.
- 3 veces más riesgo de náuseas, vómito o fatiga.
- 1,65 veces más riesgo de EA serios.

Ann Rheum Dis 2022;81: 1722–1729.
Lancet Respir Med 2021;9:96–106.
Lancet Respir Med 2020;8: 453–460.



¿Deben los pacientes ser tratados con Pirfenidona?

- Progresión de la enfermedad.
- No hubo diferencias en FVC, caminata 6 min, mRSS.
- Mortalidad.
- No hay reportes.
- Calidad de vida.
- QoL no diferencias 24 semanas.

Eventos adversos

- Pérdida de apetito.
- Diarrea.
- Náuseas
- Vómito
- Síndrome constitucional.
- Trombocitopenia
- Elevación de transaminasas.

Rheumatol Int 2020;40: 703–710.



¿Deben los pacientes ser tratados con Pirfenidona + MFM?

- Progresión de la enfermedad.
- No hubo diferencias en FVC y DLCO.
- Mortalidad.
- No hubo reportes LOTUSS, SLS III.
- Calidad de vida.
- QoL no diferencias HAQ-DI.

Eventos adversos

- Infecciones

• **NO HAY DATOS SUFICIENTES**

J Rheumatol 2016;43:1672–1679.
Arthritis Rheumatol 2022;74(suppl 9):0520.



Esclerosis sistémica asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial

Recomendaciones de tratamiento

Fuerte a favor

Micofenolato

Condicional a favor

Ciclofosfamida

Rituximab

Tocilizumab

Nintedanib

Nintedanib +
Micofenolato

Condicional a favor

Pirfenidone

Pirfenidone plus
Mycophenolate

Intervenciones

adicionales

Manejo de trastornos gastrointestinales.

Seguimiento de hipertensión pulmonar.

Cambio de estilo de vida - medidas no farmacológicas.

****Uso de esteroides sistémicos y crisis renal****

NO EXCEDER 15mg/día de prednisolona.





Compromiso pulmonar en Sjögren



Generalidades pSS-ILD

Supervivencia a 5 años ~83-87.3%

No discriminación entre sexo

No hay una clara asociación con marcadores de autoinmunidad específicos

La progresión no es frecuente

No hay biomarcadores serológicos autoinmunes que sugieran progression

Coexistencia de enfermedad intersticial y enfermedad de vía aérea pequeña



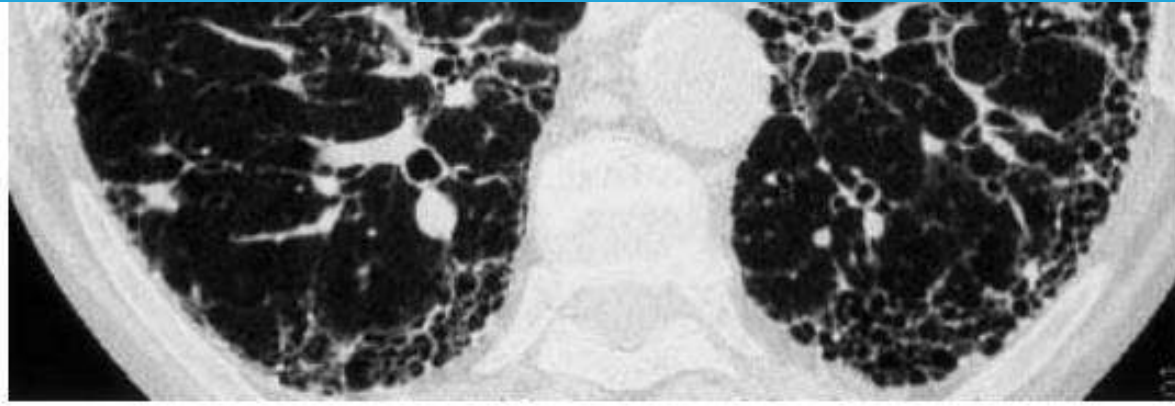


Fig. 4 Transverse thin-section CT scan of the lungs from a 75-year-old woman with PSS and ILF shows bilateral and subpleural honeycombing with architectural distortion with a lower lobe distribution. This pattern is characteristic for usual interstitial pneumonia (UIP).

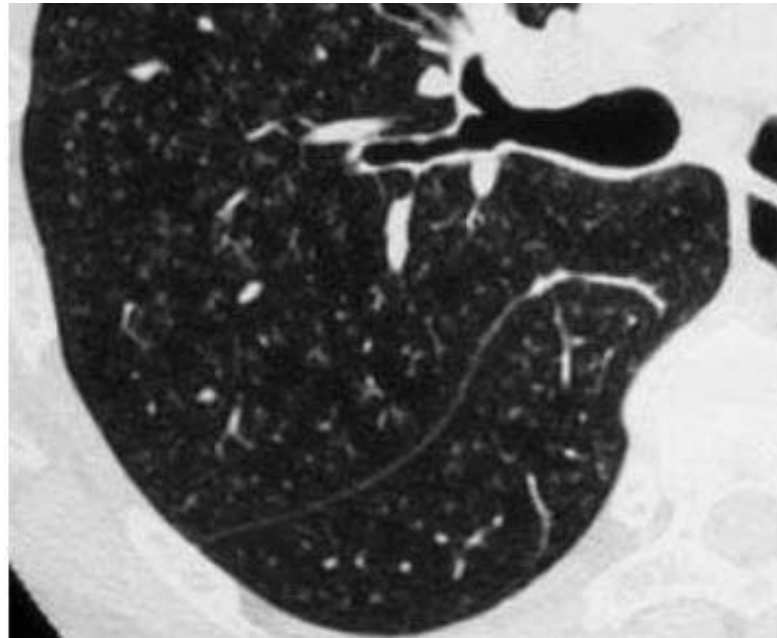


Fig. 3 Transverse thin-section CT scan of the lungs at full expiration from a 65-year-old woman with PSS and small airways involvement shows decreased lung attenuation and oligemia within the left lower lobe reflecting vasoconstriction and air trapping. In addition, cystic bronchiectasis is also detected in the same lobe (arrows)

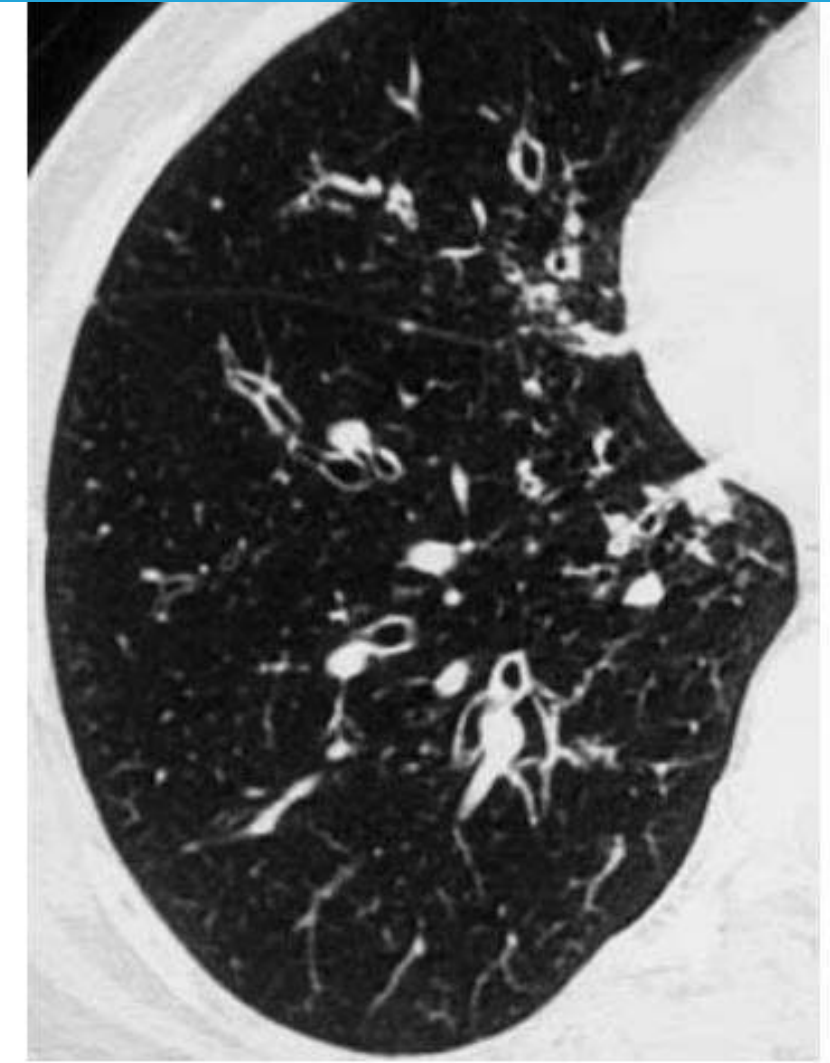


Fig. 1 Transverse thin-section CT scan targeted on the right lung from a 56-year-old woman with primary Sjögren's syndrome (PSS) and airways involvement shows cylindrical bronchiectasis in the right middle and lower lobes

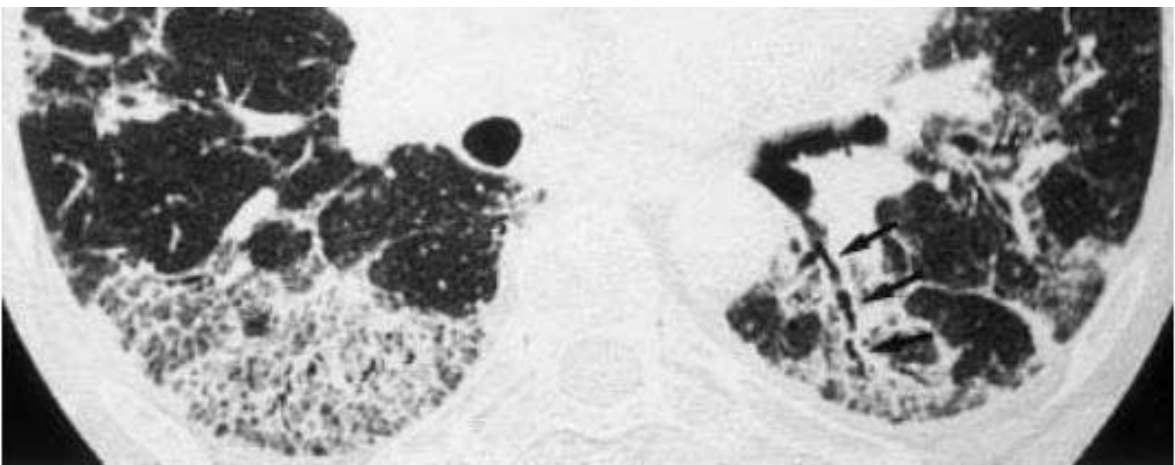


Fig. 5 Transverse thin-section CT of the lungs in a 55-year-old woman with PSS and interstitial lung fibrosis (ILF) shows bilateral, peribronchovascular, and subpleural patchy areas of reticular opacities.

Compromiso pulmonar

Patrones tomográficos pSS-ILD

GGO 71.8%

Opacidades reticulares irregulares 61.2%

Consolidación pulmonar 9.4%

Micronódulos pulmonares 17.6%

Bronquiectasias por tracción 49.9%

Quistes múltiples 30.6%

Panal de abejas 22.4%



Patrones tomográficos pSS-ILD

N=85

NIU 11.8% (10)

NINE 65.9% (56)

NIL 21.1% (18)

NO 1.2% (1)



Factores de riesgo para progresión

Table 6 Relevant features of ILD progression in patients with pSS-ILD

Variables	β	SE	<i>P</i> value	OR	95% CI of OR
Age at disease onset	0.094	0.053	0.079	1.098	0.989–1.219
ESR	0.030	0.014	0.036	1.031	1.002–1.060
CT-UIP	2.081	0.999	0.037	8.009	1.131–56.710

ESR erythrocyte sedimentation rate, *UIP* usual interstitial pneumonia, β regression coefficient, *SE* standard error, *OR* odds ratio, *CI* confidence interval

SS tiene baja probabilidad de progresión



	ILD	Airways	Pleural	Vascular	DAH
Systemic sclerosis	+++	-	-	+++	-
Rheumatoid arthritis	++	++	++	+	-
Primary Sjögren's syndrome	++	++	+	+	-
Mixed CTD	++	+	+	++	-
Polymyositis/ dermatomyositis	+++	-	-	+	-
Systemic lupus erythematosus	+	+	+++	+	++

The signs show prevalence of each manifestation (-=no prevalence; +=low prevalence; ++=medium prevalence; +++=high prevalence). ILD=interstitial lung disease. DAH=diffuse alveolar haemorrhage. CTD=connective tissue disease.

Table 1: CTDs and common pulmonary manifestations



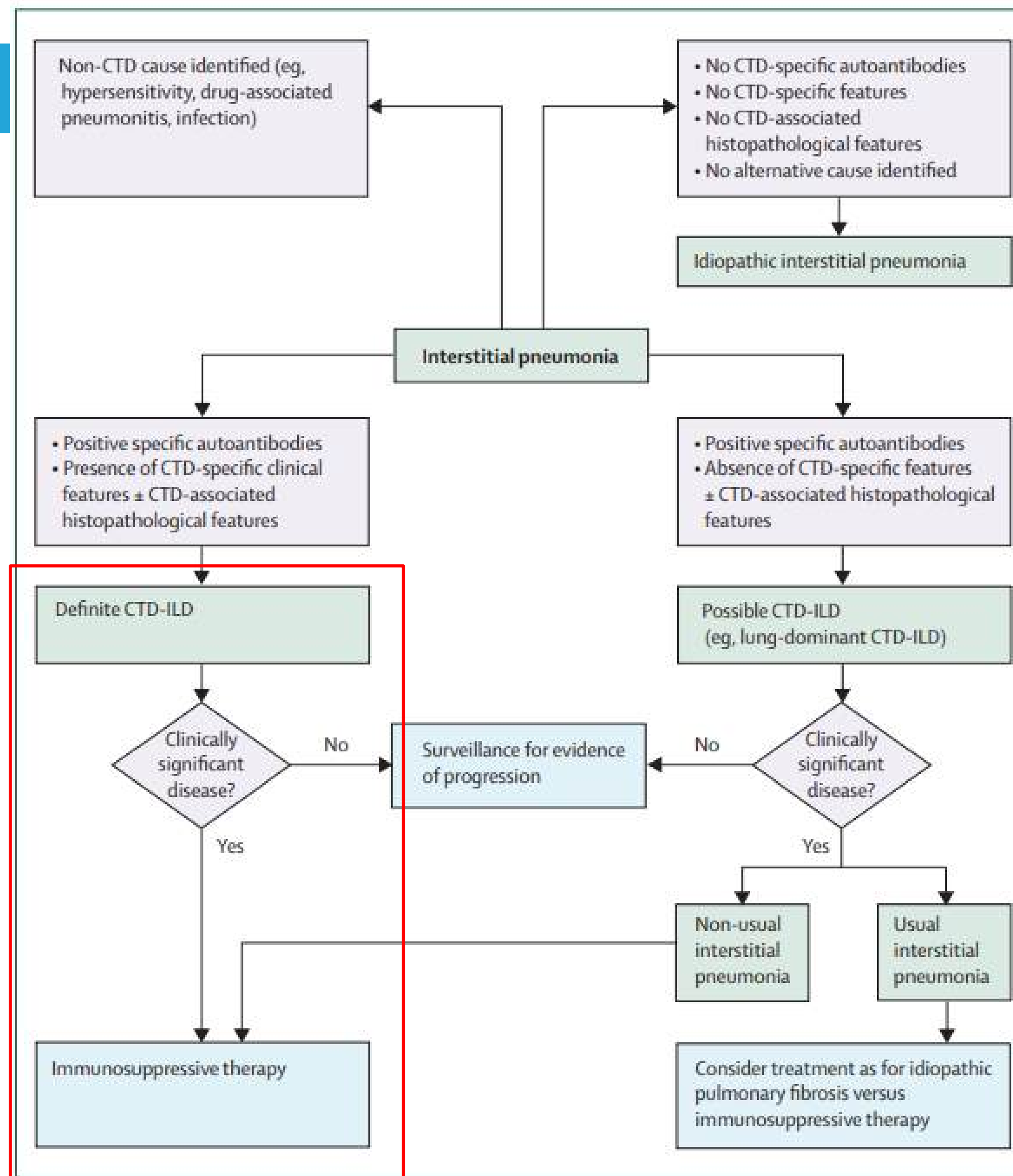


Figure 1: Management schema for interstitial pneumonia in CTD
 CTD=connective tissue disease. ILD=interstitial lung disease.



Tratamiento

CTD-ILD

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida + Azatioprina

Micofenolato Mofetil

N. Engl. J. Med. 354 (2006) 2655–2666.
Arthritis Rheum. 54 (2006) 3962–3970.
Lancet Respir. Med. 4 (2016) 708–719.

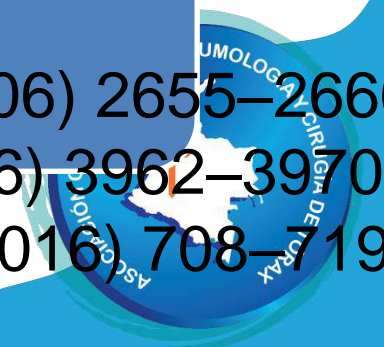
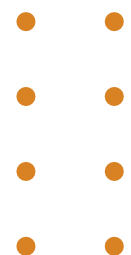


Table 1 Studies including patients that would meet the INBUILD criteria for progression

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

*167 patients encountered in clinical practice and referred for multi-specialty evaluation in a tertiary care centre (potential centre bias: severe cases are more often encountered at a specialised centre).

†18 patients selected over a 13-year period.

DLco, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution CT; ILD, interstitial lung disease; pred, predicted; RA, rheumatoid arthritis; SSc, systemic sclerosis.

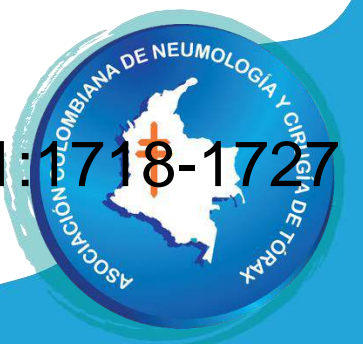


TABLE 2 Possible future therapeutic options in patients with primary Sjogren syndrome and connective tissue disease-related interstitial lung disease (ILD)

Molecule	Mechanism of action	Type of trial	Development phase study	Primary outcome
Ongoing trial in primary Sjogren's syndrome				
Belimumab/rituximab [134]	Anti-BAFF/anti-CD20	Phase 2	Ongoing	Safety and efficacy of sequential therapy with belimumab followed by rituximab or their co-administration for primary Sjogren's syndrome-related B-cell lymphoproliferation
Prezalumab [134]	Anti-B7RP-1 (ICOSL)	Phase 2	Ongoing	Change from baseline in ESSDAI score at day 99
Tocilizumab [135]	Anti-IL-6R	Phase 2/3	Ongoing	Improvement of the ESSDAI score ≥ 3 points compared to enrolment
Low-dose recombinant human IL-2 [136]	Low dose of IL-2	Phase 2	Ongoing	Improvement in ESSDAI at 24 weeks
Filgotinib, lanraplenib, tirabrutinib [137]	Selective JAK-inhibitors	Phase 2	Ongoing	Improvement in ESSDAI at 24 weeks
Iguratimod [138]	Inhibitor of nuclear factor κ B activation	Phase 1/2	Ongoing	Open-label study, improvement in ESSDAI at 24 weeks
Tibulizumab [139]	Anti-BAFF and anti-IL-17A	Phase 1	Ongoing	Evaluation of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics



TABLE 2 Possible future therapeutic options in patients with primary Sjogren syndrome and connective tissue disease-related interstitial lung disease (ILD)

Molecule	Mechanism of action	Type of trial	Development phase study	Primary outcome
Completed trial in primary Sjogren's syndrome				
RSLV-132 [140]	RNase-Fc fusion protein	Phase 2	Completed	Significant reduction in fatigue
Ianalumab [141]	Anti-BAFF-R	Phase 2	Completed	Trend in reduction of ESSDAI
CFZ533 [142]	Anti-CD40	Phase 2	Completed	Trend in reduction of ESSDAI
Ongoing trials on ILD secondary to connective tissue diseases				
Pirfenidone [143]	RELIEF	Phase 2	Completed	Efficacy and safety of pirfenidone as add-on to existing treatment for progressive, non-IPF lung fibrosis
NCT02808871 [144]	TRAIL1	Phase 2	Ongoing	Efficacy and safety of pirfenidone as add-on to existing treatment in patients with rheumatoid arthritis related ILD
NCT03843892 [145]	Not available	Phase 2	Ongoing	Expanded access programme to provide nintedanib to patients with non-IPF ILD who have no alternative treatment possibilities
Rituximab <i>versus</i> cyclophosphamide [146]	RECITAL	Phase 3	Ongoing	Change in FVC at 24 weeks in patients with ILD due to systemic sclerosis, inflammatory idiopathic myopathies, mixed connective tissue diseases
Pirfenidone <i>versus</i> mycophenolate mofetil [147]	SLS III	Phase 2	Ongoing	Treatment of patients with active and symptomatic systemic sclerosis related ILD
Abatacept [148]	ATtackMy-ILD	Phase 2	Ongoing	Efficacy and safety of s.c. abatacept in treating myositis related ILD in comparison to placebo

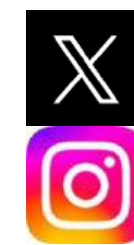
Conclusiones

- La SSc y pSS son enfermedades complejas con compromiso multisistémico que requieren un seguimiento estrecho para identificación temprana de complicaciones.
- El compromiso pulmonar puede ser heterogéneo por lo que es importante el seguimiento con tamización temprana para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.
- El tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial relacionada con enfermedades del tejido conectivo debe enfocarse en el tratamiento óptimo de la enfermedad de base inicialmente, buscando las alternativas con mayor recomendación en caso de identificar compromiso pulmonar.
- Se debe ampliar la evidencia alrededor del tratamiento dirigido en búsqueda de mejores resultados, con menores tasas de eventos adversos.





Gracias



@juviato

@dra.july_torres_neumo





XVI CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA

Dr. Abraham Alí Munive

Tema: Deficiencia de α 1-Anti-tripsina - Diagnóstico y Tratamiento

Neumólogo Universidad Hospital Santa Clara

Internista Universidad el Bosque

Intensivista Universidad de la Sabana.

Director Médico Fundación Neumológica Colombiana

Profesor Clínico Universidades de la Sabana y el Rosario.

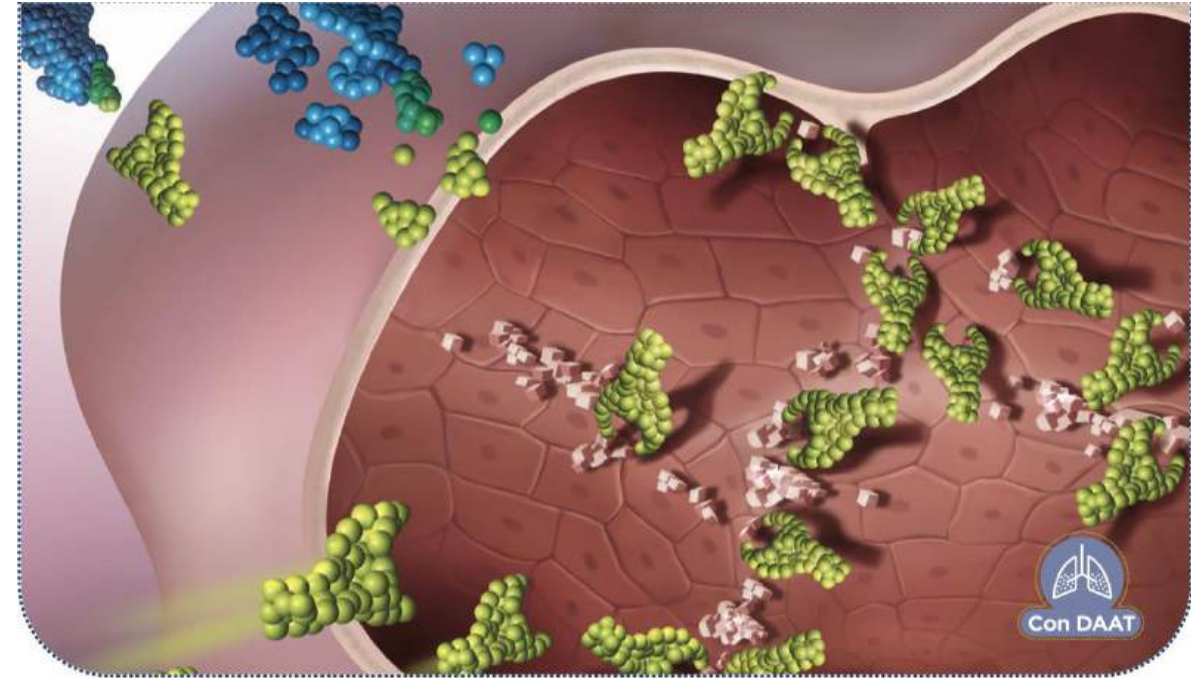
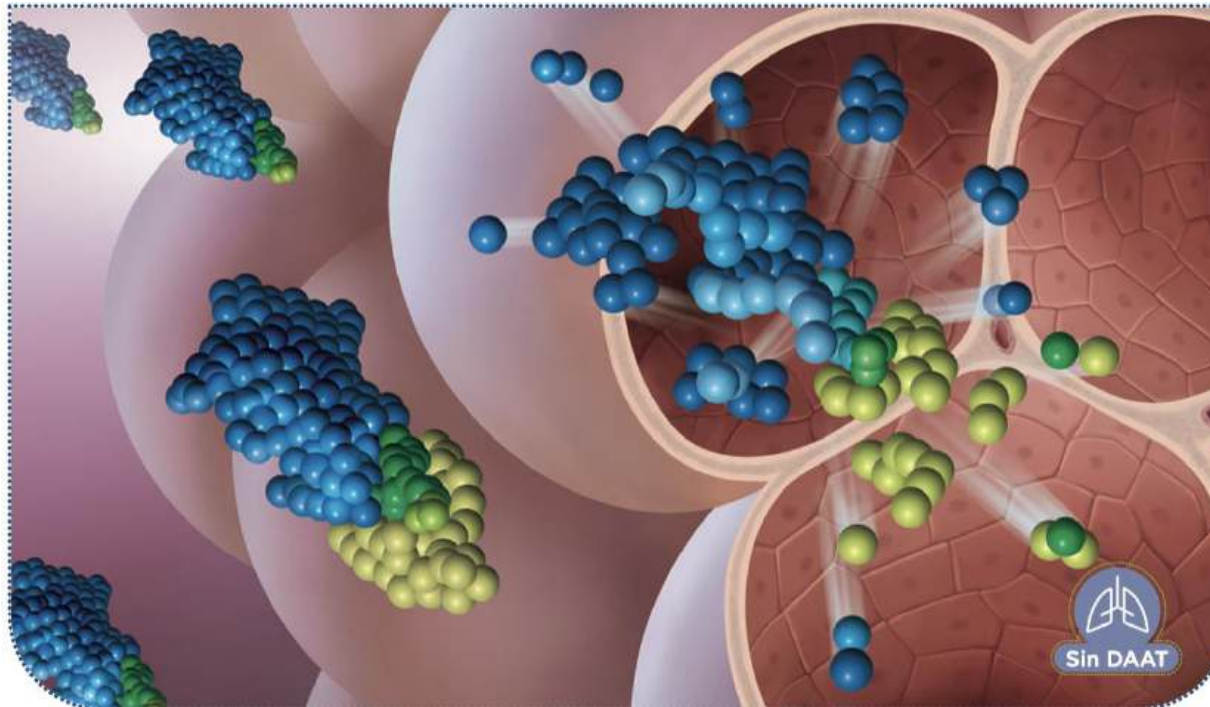




Deficiencia de α 1-Anti-tripsina - Diagnóstico y Tratamiento.

*Abraham Alí Munive MD
Neumólogo- Internista- Intensivista
Director Médico Fundación Neumológica
Colombiana
Universidad de la Sabana
Universidad del Rosario*

En resumen



AAT Normal

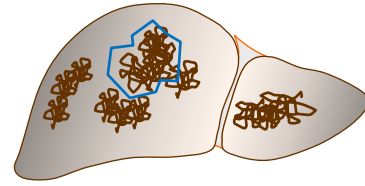


Elastasa del
neutrófilo inactivada



Elastasa del
neutrófilo

DAAT: Múltiples Manifestaciones Clínicas



ACÚMULO DE POLÍMEROS EN HÍGADO

Estrés celular
↓
Daño hepático



< Concentración/ actividad de AAT en sangre y tejidos

> Vulnerabilidad de los tejidos frente a la inflamación

Otros mecanismos no conocidos



Fig 3.—Case 2. Buttock panniculitis with ulceration and drainage.

- Colestasis neonatal (~10%)
- Cirrosis infanto-juvenil (~2.5%)
- Cirrosis del adulto (~30%)
- Hepatocarcinoma (~2-3%)

- Granulomatosis con poliangeítis (~2%)
- Paniculitis neutrofílica (~0,1-1 %)



< concentración/ < actividad de AAT en los pulmones

> vulnerabilidad frente a la inflamación



- EPOC (enfisema, OCFA, bronquitis crónica, ~50-60%)
- Bronquiectasias
- Asma bronquial

Consecuencia e Historia Natural

Alelo	Categoría	Nivel sérico de AAT	Riesgo de enfermedad
M	NORMAL	100%	Ninguna
S	Deficiencia	40-70%	Posible asociación con hepatopatía y enfisema en combinación con Z o Null
Z	Deficiencia	10-15%	Pulmonar Hepática 
Null	Nulo	No detectable	Pulmonar 

Los pacientes “ALFAS” deben tener:

- A. Sangre vikinga
- B. Sangre Europea
- C. Sangre Norteamericana
- D. “Nada que ver”



“Es esta una enfermedad de Vikingos”



Lopez-Campos *et al. Respiratory Research* (2022) 23:152
<https://doi.org/10.1186/s12931-022-02074-x>

Respiratory Research

RESEARCH

Open Access



Feasibility of a genotyping system for the diagnosis of alpha1 antitrypsin deficiency: a multinational cross-sectional analysis

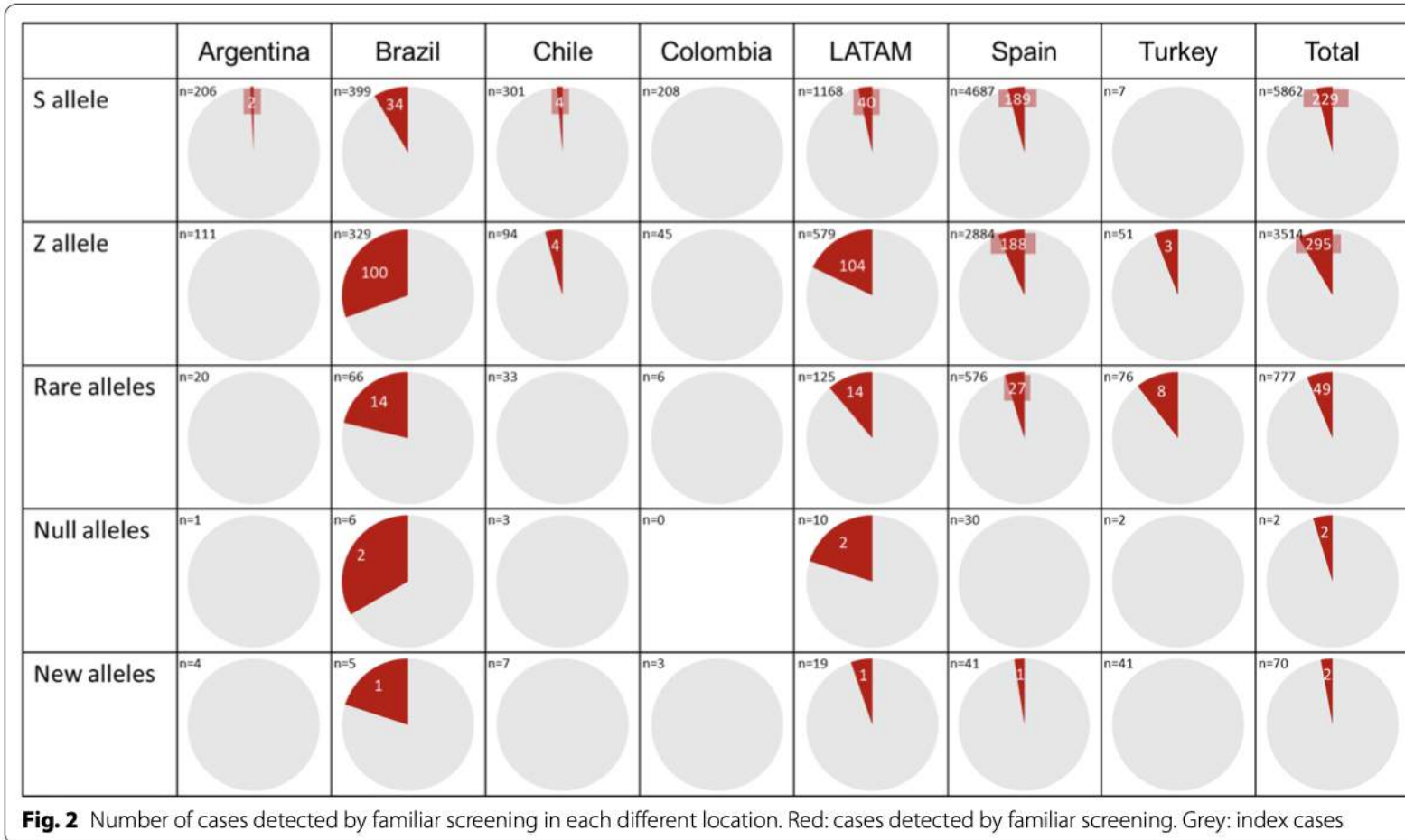
José Luis Lopez-Campos^{1,2*}, Lourdes Osaba³, Karen Czischke⁴, José R. Jardim⁵, Mariano Fernandez Acquier⁶, Abraham Ali⁷, Hakan Günen⁸, Noelia Rapun³, Estrella Drobnic⁹ and Marc Miravittles^{2,10}



Table 1 Characteristics of the cases included

	Argentina (n = 2491)	Brazil (n = 2620)	Chile (n = 3352)	Colombia (n = 2057)	LATAM (n = 10,520)	Spain (n = 18,272)	Turkey (n = 2035)	Total (n = 30,827)
Age (year)	55.0 (16.7)	59.1 (17.0)	55.7 (19.9)	68.7 (13.1)	58.9 (17.9)	54.5 (18.1)	56.0 (15.1)	56.1 (18.0)
Smoking habits								
Current smokers	583 (23.4)	338 (12.9)	665 (19.8)	90 (4.4)	1676 (15.9)	4307 (23.6)	631 (31.0)	6614 (21.5)
Ex-smokers	1014 (40.7)	1509 (57.6)	1143 (34.1)	931 (45.3)	4597 (43.7)	6959 (38.1)	939 (46.1)	12,495 (40.5)
Never smokers	894 (35.9)	773 (29.5)	1544 (46.1)	1036 (50.4)	4247 (40.4)	7006 (38.3)	465 (22.9)	11,719 (38.0)
Alpha1 antitrypsin available	62 (2.5)	270 (10.3)	96 (2.9)	11 (0.5)	439 (4.2)	5137 (28.1)	109 (5.4)	5685 (18.4)
Alpha1 antitrypsin (mg/dl)	77.1 (49.1)	95.7 (48.8)	94.3 (48.0)	57.8 (57.5)	91.8 (49.4)	94.1 (32.0)	74.6 (55.7)	93.5 (34.4)
FEV1 available	1834 (73.6)	1603 (61.2)	807 (24.1)	0 (0)	4244 (40.3)	10,612 (58.1)	391 (19.2)	15,247 (49.5)
FEV1 (%)	60.7 (17.3)	51.5 (21.5)	65.4 (22.8)	–	58.1 (20.8)	75.6 (23.9)	53.7 (18.8)	70.2 (24.4)

Data expressed as mean (standard deviation) or as absolute (relative) frequencies depending on the nature of the variable



RESEARCH

Open Access



Distribution of alpha1 antitrypsin rare alleles in six countries: Results from the Progenika diagnostic network

José Luis Lopez-Campos^{1,10*}, Noelia Rapun², Karen Czischke³, José R. Jardim⁴, Mariano Fernandez Acquier⁵, Abraham Ali Munive⁶, Hakan Günen⁷, Estrella Drobnic⁸, Marc Miravittles^{9,10} and Lourdes Osaba²



Table 2 Frequency of rare and null alleles in the different countries

	Argentina (n = 2,941)	Brazil (n = 2,620)	Chile (n = 3,352)	Colombia (n = 2,057)	LATAM (n = 10,520)	Spain (n = 18,272)	Turkey (n = 2,035)	All (n = 30,827)
Any mutation:	384 (15.4)	745 (28.4)	423 (12.6)	257 (12.5)	1809 (17.2)	7579 (41.5)	140 (6.9)	9528 (30.9)
Rare alleles	20 (0.8; 5.2)	66 (2.5; 8.9)	33 (1.0; 7.8)	6 (0.3; 2.3)	125 (1.2; 6.9)	576 (3.2; 7.6)	76 (3.7; 54.6)	777 (2.5; 8.2)
Null alleles	1 (0.0; 0.3)	6 (0.2; 0.8)	3 (0.1; 0.7)	0 (0.0; 0.0)	10 (0.1; 0.6)	31 (0.2; 0.4)	2 (0.1; 1.4)	43 (0.1; 0.4)
Rare + Null	21 (0.7; 5.4)	72 (2.7; 9.6)	36 (1.0; 8.5)	6 (0.2; 2.3)	135 (1.2; 7.4)	607 (5.7; 8.0)	78 (3.8; 55.7)	820 (2.7; 8.6)

Data expressed as absolute numbers with percentages in parenthesis; first value showing percentages referred to the total number of samples in the geographical area, second value showing percentages referred to the total number of cases with mutations in the geographical area

RESEARCH

Open Access

Distribution of alpha1 antitrypsin rare alleles in six countries: Results from the Progenika diagnostic network

José Luis Lopez-Campos^{1,10*}, Noelia Rapun², Karen Czischke³, José R. Jardim⁴, Mariano Fernandez Acquier⁵, Abraham Ali Munive⁶, Hakan Günen⁷, Estrella Drobnic⁸, Marc Miravittles^{9,10} and Lourdes Osaba²



RESEARCH

Open Access



Prevalence of genetic mutations in alpha-1 antitrypsin deficiency (aatd) in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Colombia

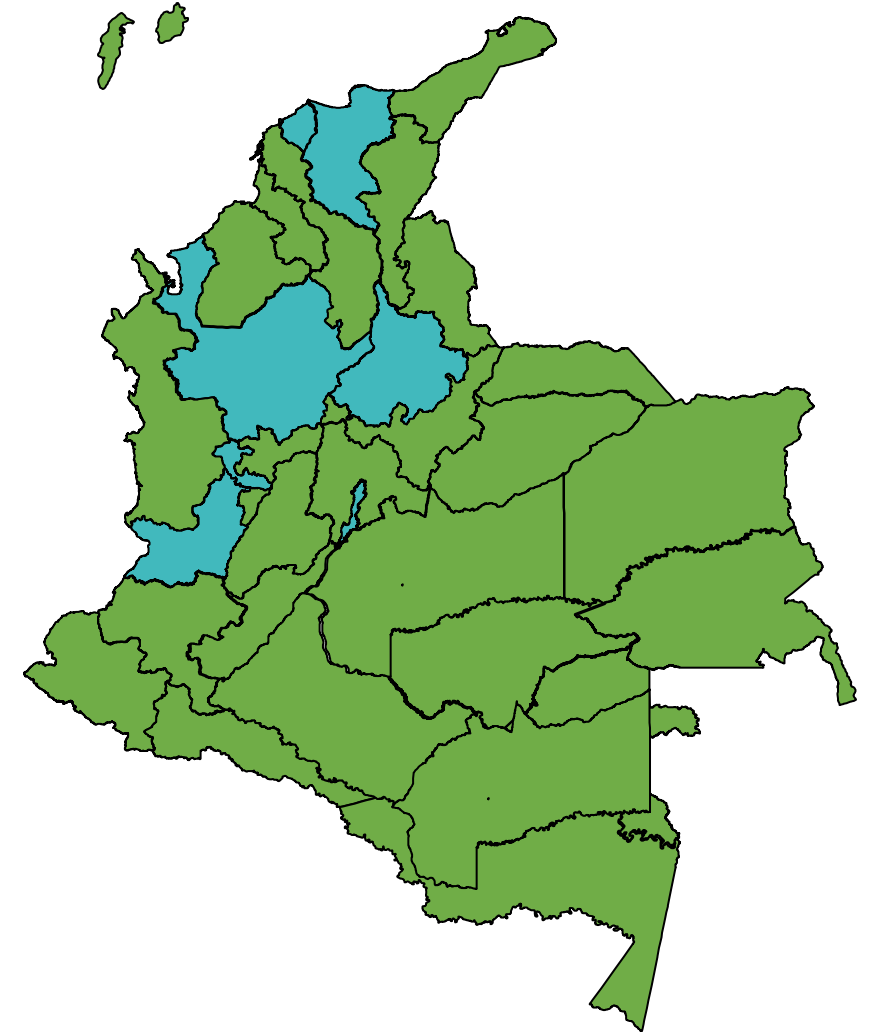
Abraham Alí-Munive^{1*}, Prada Leidy², Nadia Juliana Proaños², John Pedrozo-Pupo³, Angela Giraldo⁴, Diana Cano⁵, Claudia Diaz-Bossa⁶, Ricardo Mosquera⁷, Hector Paul⁸, Mauricio Gonzalez-García¹, Carlos Aguirre-Franco¹, José Luis López-Campos⁹ and Alejandro Casas-Herrera¹



EXPERIENCIA EN COLOMBIA

Estudio PREDAATCOL

- Prevalencia de las mutaciones genéticas presentes en el DAAT en pacientes con EPOC en Colombia
- 8 centros de investigación a nivel nacional
- Reclutamiento entre Agosto/2020 y Enero/2022



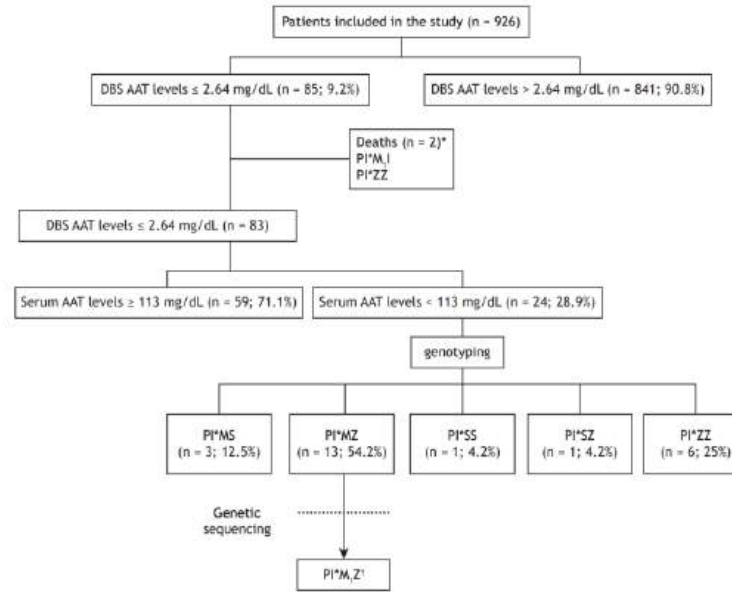
Organización de los Datos

Tabla 1
Características de los pacientes

	Población total (N = 3.254)	AAT ≥ 80 mg/dl (n = 2.710)	AAT < 80 mg/dl (n = 544)	p
Edad en años, media ± DE	60,9 ± 8,5	61 ± 8,5	60,4 ± 8,9	0,16
Sexo masculino, n (%)	2.085 (64)	1.731 (63,8)	354 (65)	0,62
Tabaquismo categorías, n (%)				0,8
Extaquista	1.993 (61,2)	1.631 (60,2)	362 (66,5)	
Fumador	957 (29,4)	802 (29,6)	155 (28,4)	
Nunca fumador	160 (4,9)	133 (4,9)	27 (4,9)	
Dato faltante	144 (4,4)	144 (5,3)	0 (0)	
Tabaquismo cantidad, media ± DE				0,4
Paquetes-año	57,4 ± 36,4	57,7 ± 36,8	56,2 ± 34,7	
Espirimetría post-BD, media ± DE				0,1
VEF ₁ % predicho	49,36 ± 19,0	49,14 ± 19,11	50,48 ± 18,39	
VEF ₁ en litros	1,39 ± 0,61	1,38 ± 0,61	1,44 ± 0,62	0,4
VEF ₁ /CVF	50,12 ± 11,44	50,05 ± 11,51	50,47 ± 11,08	0,4
CVF ₁ predicho	74,44 ± 19,0	74,09 ± 19,11	76,19 ± 18,34	0,4
CVF en litros	2,73 ± 0,88	2,71 ± 0,88	2,83 ± 0,90	0,4
Grado de obstrucción por GOLD 2017, n (%)				0,1
GOLD 1	240 (7,4)	204 (7,5)	36 (6,6)	
GOLD 2	1.265 (38,9)	1.036 (38,2)	229 (42,0)	
GOLD 3	1.213 (37,3)	1.055 (37,1)	208 (38,2)	
GOLD 4	536 (16,5)	465 (17,2)	71 (13,0)	

AAT: alfa-1 antitripsina; CVF: capacidad vital forzada; DE: desviación estándar; post-BD: post-broncodilatador; VEF₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

G. Menga et al. / Arch Bronconeumol. 2020;56(9):571-577



J Bras Pneumol. 2016;42(5):311-316

Table 2. Baseline characteristics of the PI*ZZ and PI*SZ individuals included in the Spanish AATD Registry

Variable	PI*ZZ (n = 348)	PI*SZ (n = 100)	Total (n = 446)	p
Age (years)	57.6 (11.3)	57 (14.8)	57.4 (12.2)	0.71
Gender (males)*	213 (61.2)	56 (56)	269 (60)	0.34
BMI (kg/cm ²)	25.2 (3)	25.8 (3)	25.3 (3)	0.18
Smoking status:				
Never-smoker	51 (14.7)	22 (22)	73 (16.3)	
Current-smoker	25 (7.2)	15 (15)	40 (8.9)	0.006
Former-smoker	272 (78.2)	63 (63)	335 (74.8)	
Pack-years*	24.4 (15.8)	36 (29.8)	26.8 (20)	0.009
Age at diagnosis (years)	46.5 (11.7)	49.7 (15.1)	47.3 (12.7)	0.056
Reason for diagnosis:				
Lung disease	256 (73.6)	46 (46)	302 (67.4)	
Liver disease	13 (3.7)	20 (20)	33 (7.4)	
Other disease	5 (1.4)	4 (4)	9 (2)	<0.001
Other reasons	74 (21.3)	30 (30)	104 (23.2)	

To cite this article: Beatriz Lara & Marc Miravittles (2015) Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Comparison of the Characteristics of PISZ and PIZZ Individuals, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 12:sup1, 27-31, DOI: 10.3109/15412555.2015.1021912

Los prevalencia de alelos mutados para DAAT en EPOC en Colombia es:

A. 3%

B. 7%

C. 10%

D. 13%



EXPERIENCIA EN COLOMBIA

Resultados PREDAATCOL

Características generales de la población				
Variables	Sin Mutación n = 963	Con Mutación n = 144	Total n = 1107	Valor p
Sexo Femenino, n (%)	361 (37,5)	53 (36,8)	414 (37,4)	0,875
Sexo Masculino, n (%)	602 (62,1)	91 (63,2)	693 (62,6)	
Edad, mediana (p25-p75)	73,8(67,6-79,9)	73 (66,6-79,9)	73,8 (67,4-79,9)	0,428
Peso, mediana (p25-p75)	65 (56-74)	65 (56,5-75)	65 (56-74)	0,468
IMC, mediana (p25-p75)	25,1 (22,1-28,7)	25,2 (22,8-28,5)	25,1 (22,2-28,6)	0,410
Edad de inicio de síntomas	64 (55-70)	63 (55-70)	64 (55-70)	0,971
Edad de diagnóstico	65 (58-72)	65 (59-72)	65 (58-72)	0,972
Exacerbaciones moderadas	0,25 ± 0,65	0,20 ± 0,66	0,24 ± 0,65	0,424
Exacerbaciones graves	0,09 ± 0,35	0,11 ± 0,28	0,10±0,35	0,514

Prevalencia
mutaciones
144 (13,07%)

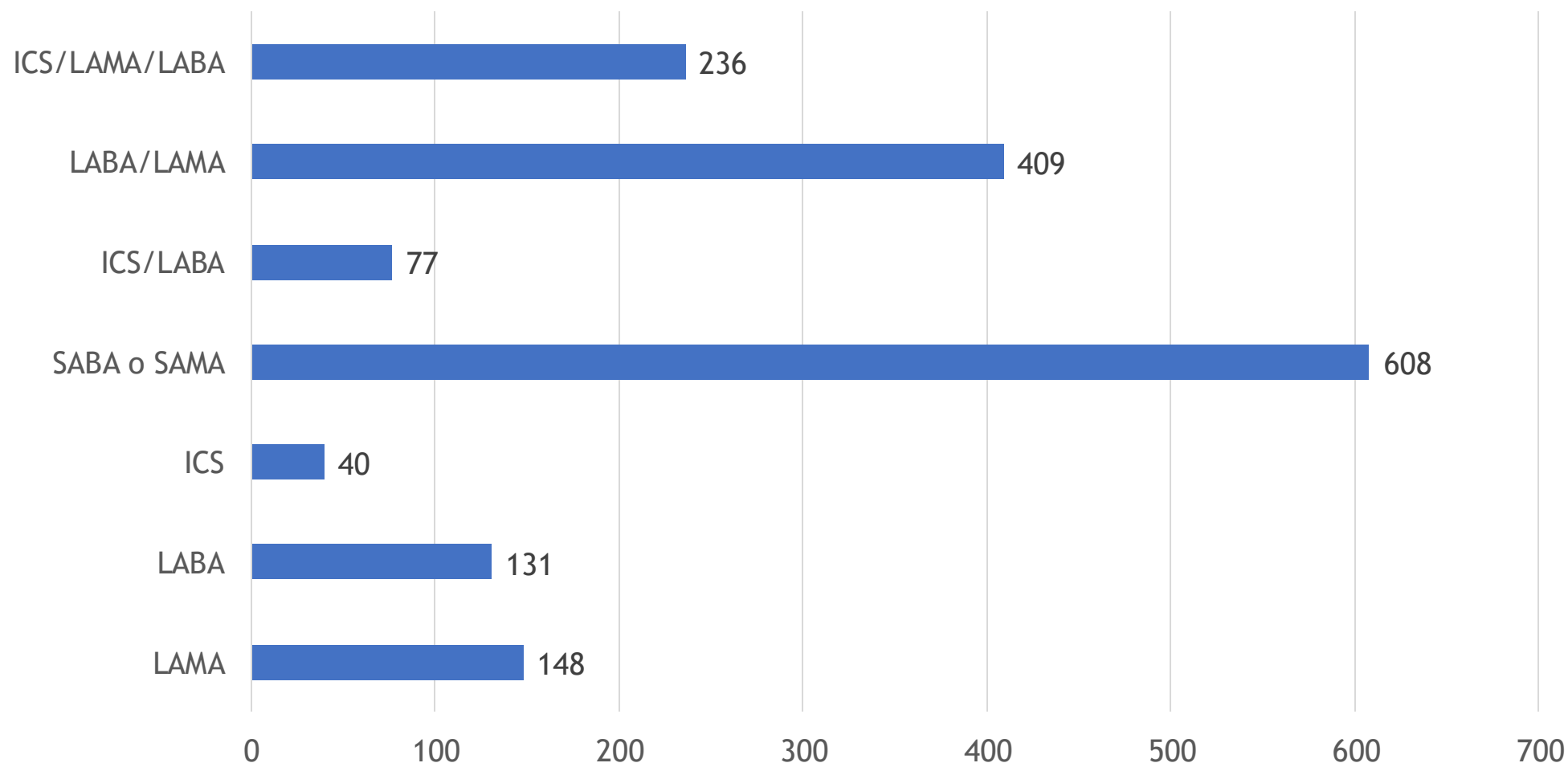
EXPERIENCIA EN COLOMBIA

Resultados PREDAATCOL

Comorbilidades y factores exposicionales				
Variables	Sin Mutación n = 963	Con Mutación n = 144	Total n = 1107	Valor p
Hipertensión arterial, n (%)	521 (54,1)	78 (54,2)	599 (54,1)	0,988
Diabetes, n (%)	119 (13,4)	21 (14,6)	140 (12,6)	0,453
Falla cardiaca, n (%)	169 (17,5)	18 (13,5)	187 (16,9)	0,131
Tabaquismo, n (%)	691 (71,7)	108 (75)	799 (72,2)	0,418
Años de tabaquismo, mediana (p25-p75)	38 (24-47)	35 (20-45)	38 (22-47)	0,283
Índice Paquetes/año, mediana (p25-p75)	30 (15-50)	25 (10-49,5)	30 (15-50)	0,119
Humo de segunda mano, n (%)	189 (19,6)	25 (17,4)	214 (19,3)	0,517
Biomasa, n (%)	297 (30,8)	34 (23,6)	331 (29,9)	0,077
Índice años/leña, mediana (p25-p75)	90 (40-200)	85 (60-160)	90 (40-200)	0,858
Tuberculosis, n (%)	51 (5,3)	12 (8,33)	63 (5,7)	0,142
Humo laboral, n (%)	117 (13,6)	15 (10,9)	132, (13,2)	0,386

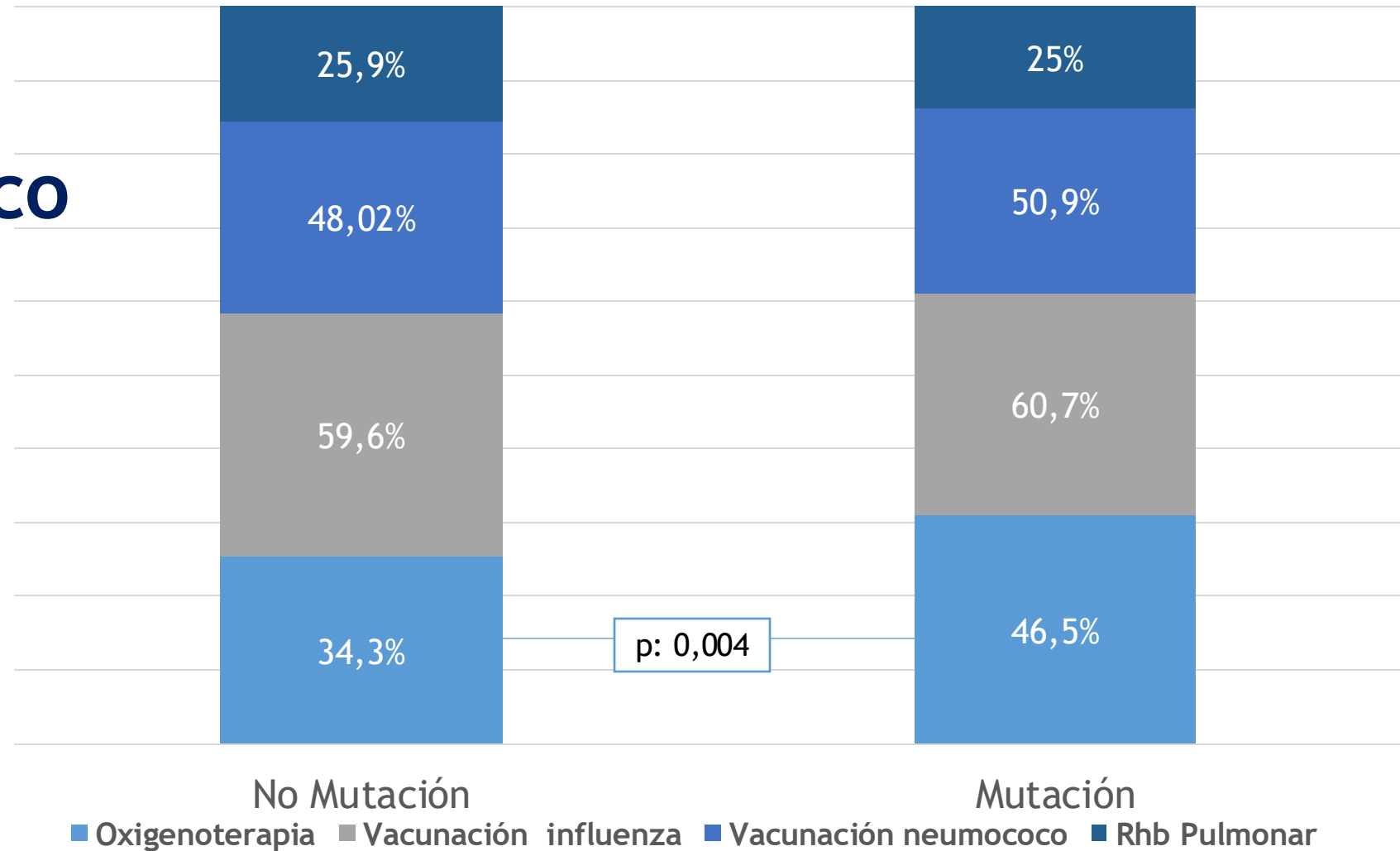
EXPERIENCIA EN COLOMBIA

Terapia inhalada



EXPERIENCIA EN COLOMBIA

Tratamiento No farmacológico



EXPERIENCIA EN COLOMBIA

Resultados PREDAATCOL

Función pulmonar y grado de obstrucción

Variables	Sin mutación n = 961	Con Mutación n = 144	Todos n = 1105	Valor p
CVF Post Lt, mediana (p25-p75)	2,37 (1,85-3,09)	2,51 (1,89-3,21)	2,4 (1,88-3,1)	0,259
CVF Post %, mediana (p25-p75)	80 (67-95)	83(67-99,5)	81 (67-95)	0,434
VEF1 Post Lt, mediana (p25-p75)	1,24 (0,93-1,72)	1,22 (0,96-1,70)	1,24 (0,94-1,71)	0,871
VEF1 Post %, mediana (p25-p75)	58 (43-71)	58,5 (44,5-72)	58 (44-71)	0,862
CVF/VEF1, mediana (p25-p75)	0,55 (0,45-0,64)	0,54 (0,44-0,62)	0,55 (0,44-0,63)	0,455
Grado de Obstrucción:				
GOLD 1, n (%)	127 (13,2)	22(15,28)	149 (13,5)	0,846
GOLD 2, n (%)	494 (51,4)	69(47,9)	563 (50,9)	
GOLD 3, n (%)	278 (28,9)	44 (30,6)	322 (29,1)	
GOLD 4, n (%)	62 (6,45)	9 (6,25)	71 (6,43)	

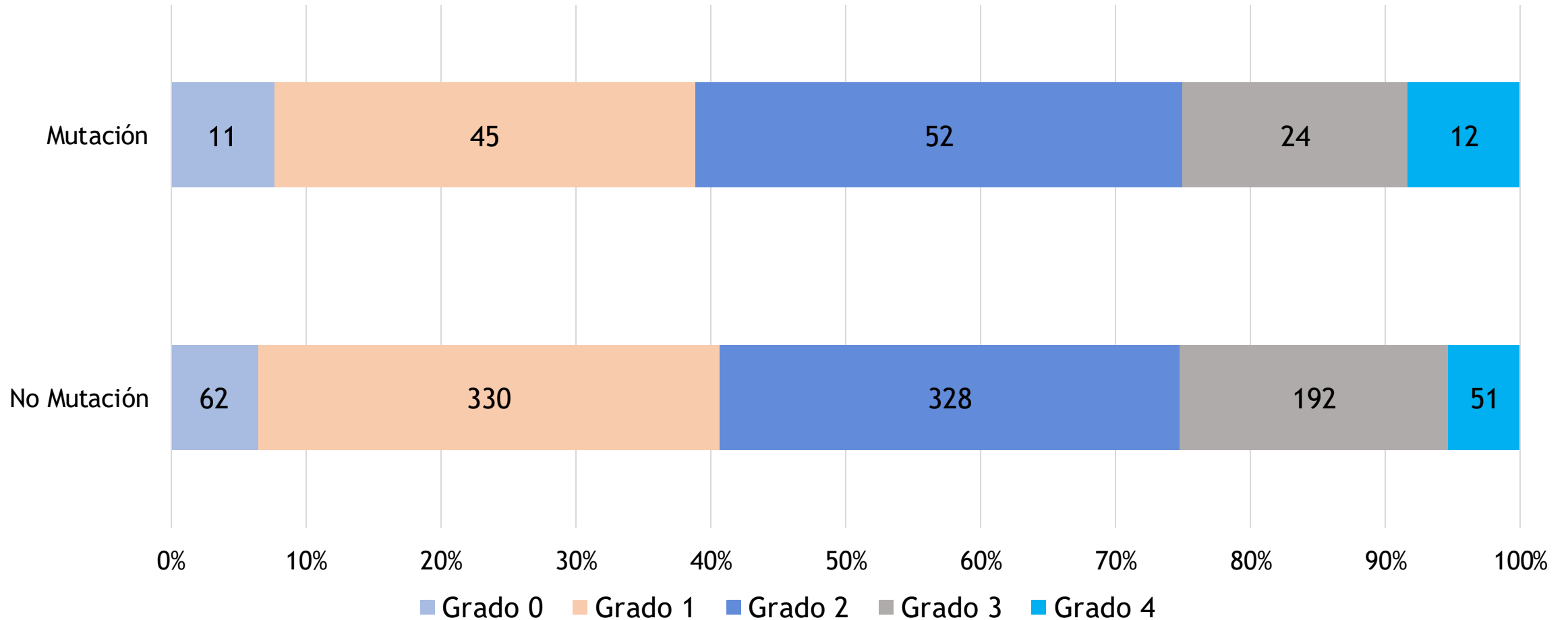
EXPERIENCIA EN COLOMBIA

Resultados PREDAATCOL

Disnea, síntomas y puntajes de severidad				
Variables	Sin Mutación n = 963	Con Mutación n = 144	Total n = 1107	Valor p
Disnea clasificación mMRC:				
Grado 0, n (%)	62 (6,44)	11(7,64)	73(6,6)	0,481
Grado 1, n (%)	330(34,3)	45 (31,2)	375(33,8)	
Grado 2, n (%)	328(34,1)	52(36,1)	380(34,3)	
Grado 3, n (%)	192(19,9)	24(16,7)	216(19,5)	
Grado 4, n (%)	51(5,3)	12(8,33)	63(5,7)	
BODEx, promedio (DE)	2,25±1,75	2,28±1,74	2,25±1,75	0,847
CAT, promedio (DE)	12,3±7,6	11,9±7,9	12,2±7,6	0,624
COTE, promedio (DE)	0,88±1,61	0,87±1,60	0,88±1,61	0,907
FCI, promedio (DE)	1,89±1,09	1,8±0,89	1,87±1,06	0,398

EXPERIENCIA EN COLOMBIA

Escala de Disnea mMRC



EXPERIENCIA EN COLOMBIA

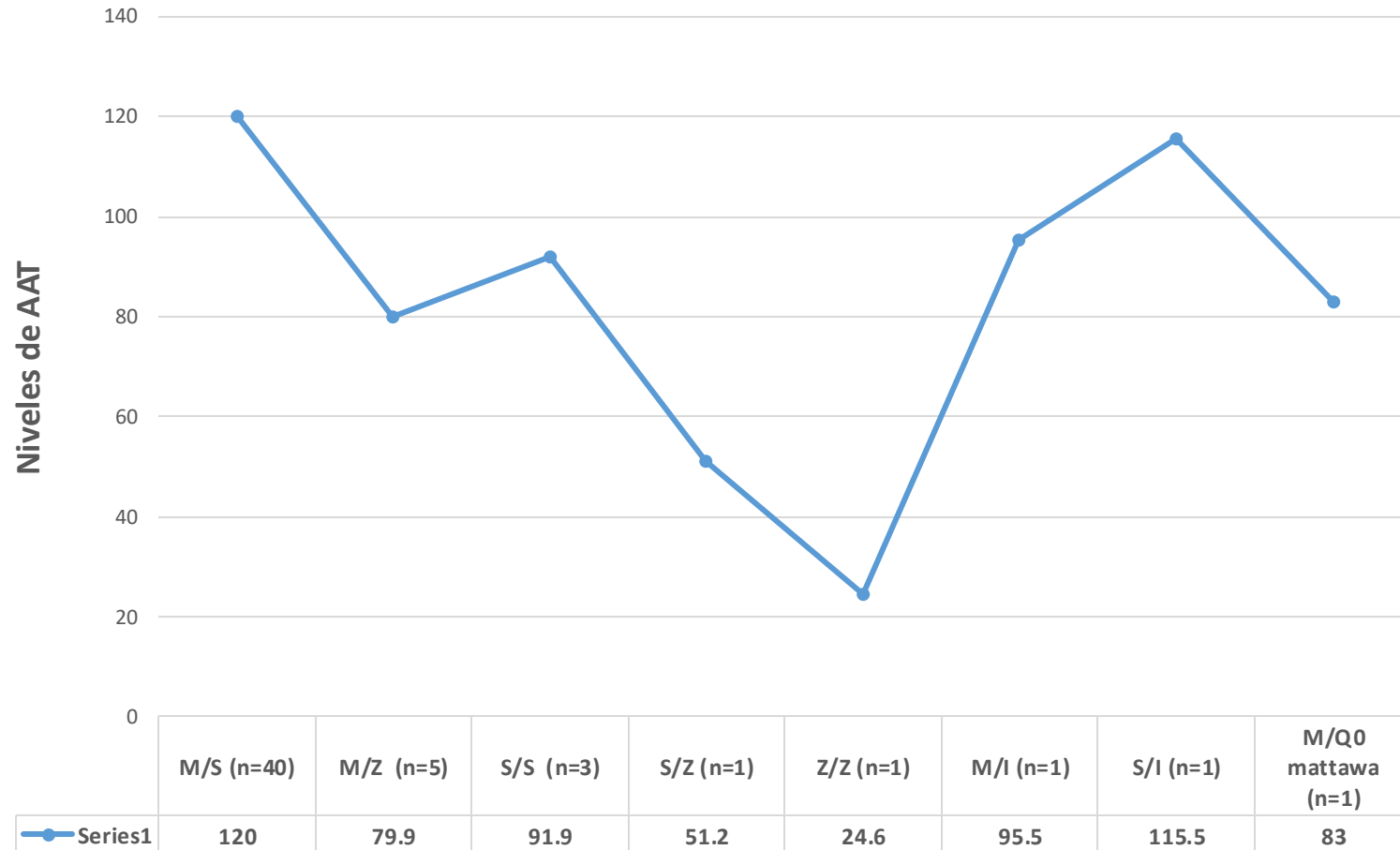
Mutaciones PREDAATCOL

Mutación	Total n = 144
M/S, n (%)	113 (78,47)
M/Z, n (%)	14 (9,72)
S/S, n (%)	7 (4,86)
S/Z, n (%)	3 (2,08)
M/I, n (%)	3 (2,08)
S/I, n (%)	1 (0,69)
M/PQOmattawa, n (%)	1 (0,69)
M/Plowell, n (%)	1 (0,69)
Z/Z, n (%)	1 (0,69)

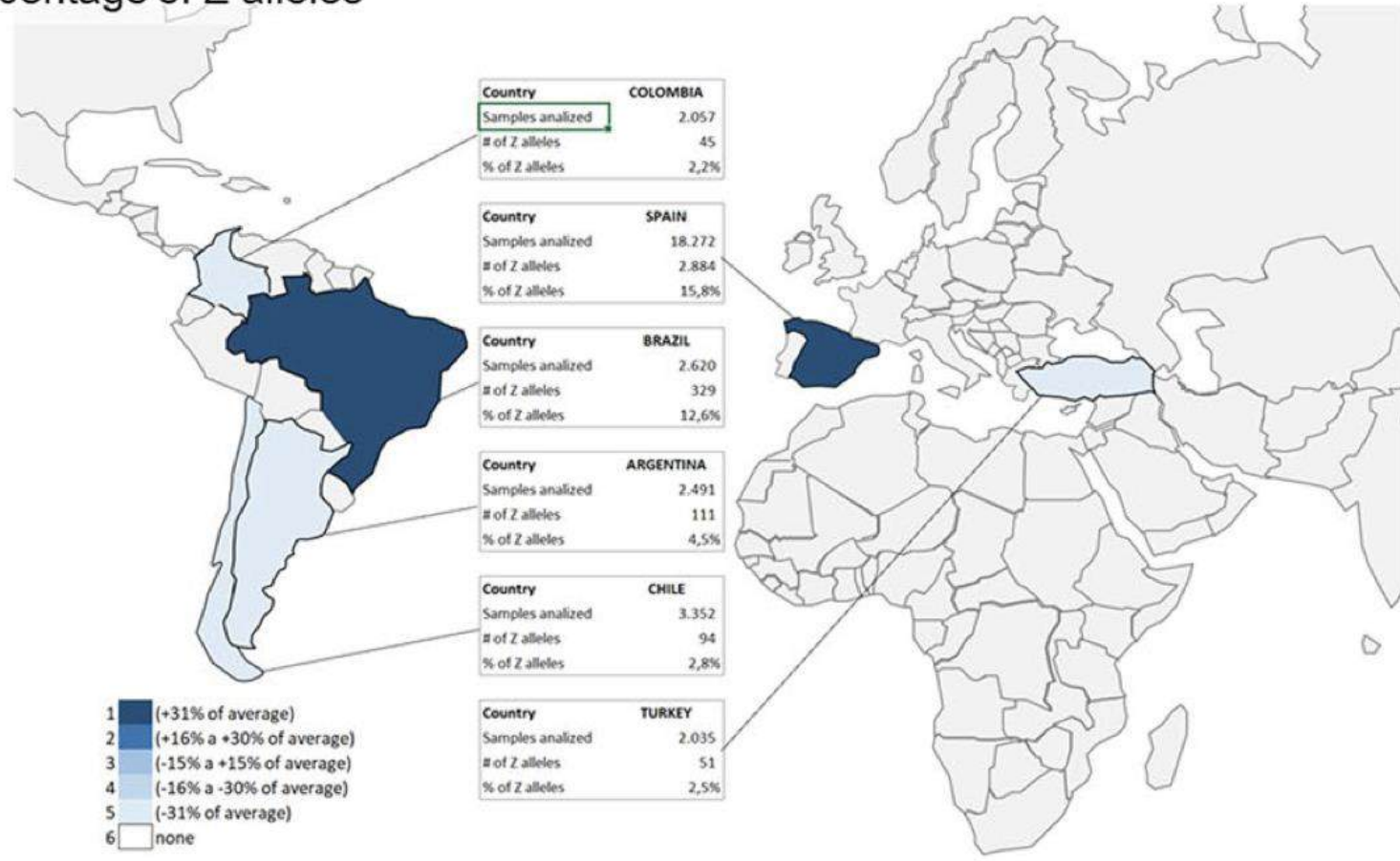
Características demográficas	
Variable	Mutaciones asoc. DAAT n = 23
Edad mediana (p25-p75)	73 (69,5-77,4)
Sexo Masculino, n (%)	9 (39,1)
Sexo Femenino, n (%)	14 (60,9)
Función pulmonar y síntomas	
CVF Post Lt, mediana (p25-p75)	2,47 (1,86 - 3,45)
CVF Post %, mediana (p25-p75)	91 (64-105)
VEF1 Post Lt, mediana (p25-p75)	1,22 (0,97 - 2,02)
VEF1 Post %, mediana (p25-p75)	62 (51-73)
CVF/VEF1, mediana (p25-p75)	0,56 (0,50-0,61)
CAT, promedio (DE)	17,4±11,1
BODEx, promedio (DE)	2,5±1,73

MEDICIÓN DE NIVELES SÉRICOS

Niveles de AAT en sujetos con Mutación



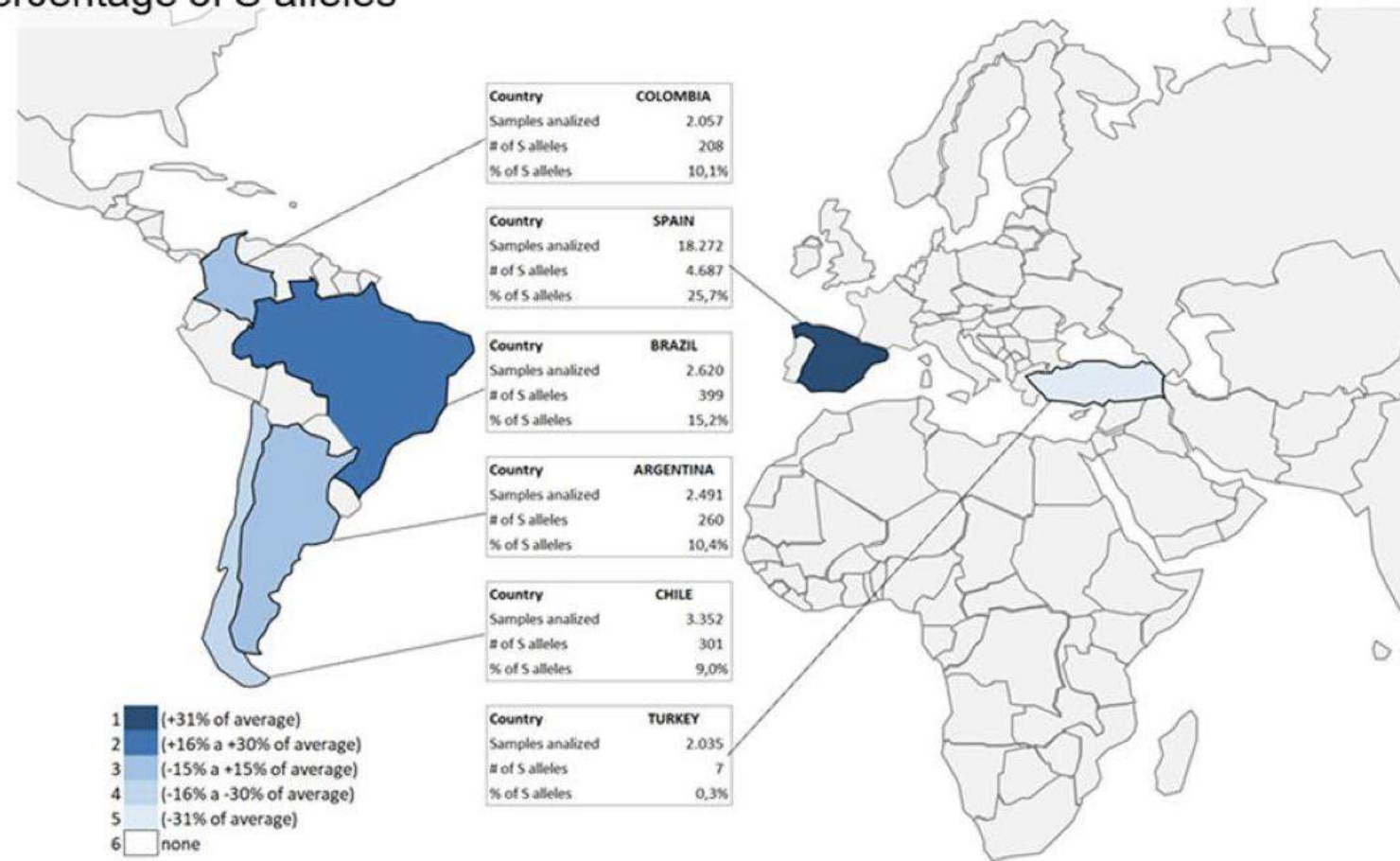
c) Percentage of Z alleles



Feasibility of a genotyping system for the diagnosis of alpha1 antitrypsin deficiency: a multinational cross-sectional analysis

José Luis Lopez-Campos^{1*}, Lourdes Osaba¹, Karen Catchesik², José R. Jardim³, Mariano Fernandez Acquier⁴, Abraham Ali⁵, Hakan Günen⁶, Noela Rapun¹, Estrella Drobnik⁷ and Marc Miravides^{1,8}

d) Percentage of S alleles



GUÍAS

Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia 2023 (resumen)

Clinical practice guidelines on the diagnosis, management, and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease in Colombia 2023 (summary)

Grupo Core:

Olga Milena García Morales^{1,2}, Abraham Ali^{3,4}, Carlos Andrés Celis-Preciado⁵, Darío Londoño T^{1,6}

Panel Aseumocito:

Alejandro Casas^{3,4}, Alirio Bastidas Goyes⁷, Carlos Aguirre Franco^{3,4}, Carlos Torres^{3,4}, Iván De Jesús Baños⁸, John Carlos Pedrozo Pupo⁹, Luisa Manrique¹⁰, Manuel Conrado Pacheco Gallego^{11,12}, Rafael Acero^{1,2}, Rubén Contreras Páez¹³.

Representantes Asociación Colombiana de Medicina Interna, Asociación Colombiana de Medicina Familiar, Asociación Colombiana de Fisioterapias.

José Vicente Bohórquez¹⁴, Walter Chaves¹⁵, Fernando Rivera, Jhonatan Betancourt Peña¹⁶

Grupo metodológico Universidad de los Andes

Juan José Yepes-Núñez^{2,18}, Andrés Felipe Loaiza-Betancur^{17,18}, Andrés Mauricio García Sierra², Carolina Ocampo Salgado², José F. Meneses-Echavez^{18,19}

Fellows de Neumología

Oscar Ricardo Barón³, Hernando José González Coba⁵, Jenny Leandra Londoño¹⁹, María Angelica Moreno¹⁹, Diego Pérez Marmolejo⁵, Leidy Paola Prada³, María Carolina Torres¹⁹, Luis Eduardo Ramírez¹⁹, Natalia Remolina Murillo⁵, Wendy Rubiano³





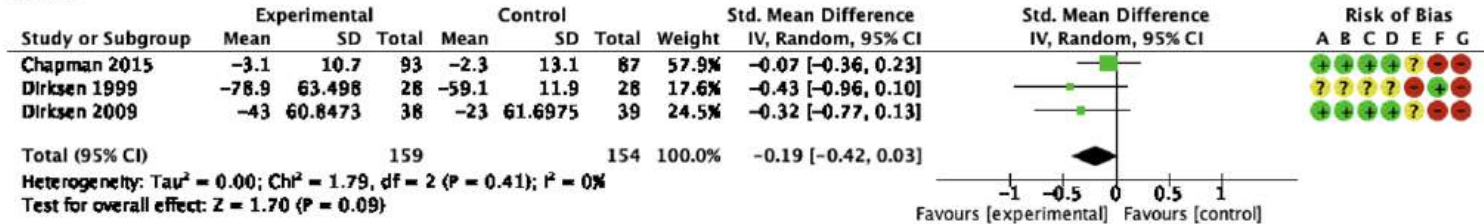
Recomendación 10:

Reemplazo con alfa-1 antitripsina versus otras terapias de manejo para pacientes con EPOC y con deficiencia de alfa-1 antitripsina en adición a la terapia convencional



Evidencia

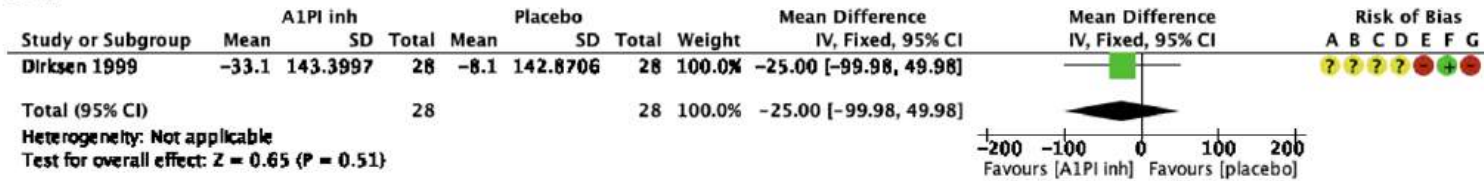
VEF 1



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

CVF

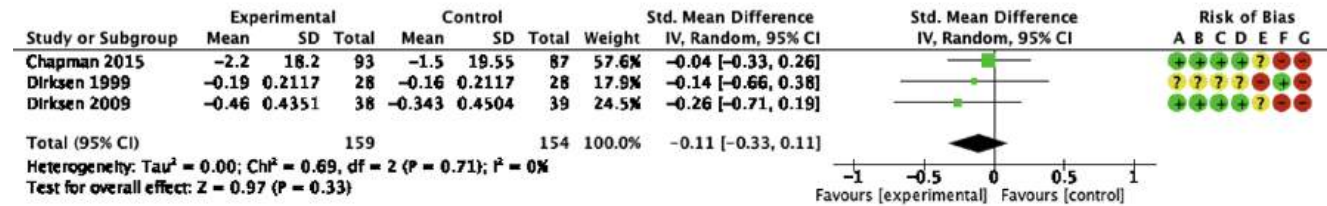


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Evidencia

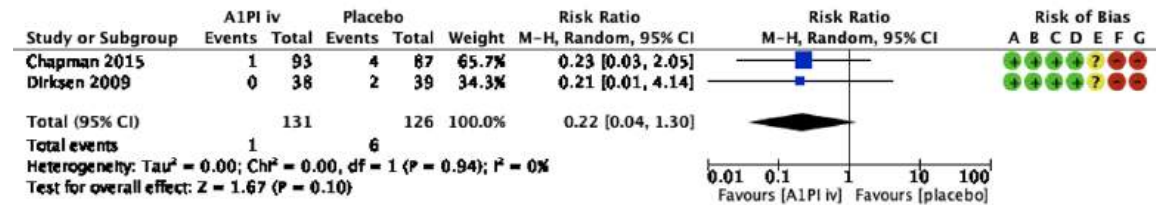
PLCO



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Suspensión de tratamiento por efectos adversos



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in α_1 -antitrypsin deficiency

A. Dirksen*, E. Piitulainen[#], D.G. Parr[†], C. Deng⁺, M. Wencker[§],
S.B. Shaker* and R.A. Stockley[‡]

ABSTRACT: Assessment of emphysema-modifying therapy is difficult, but newer outcome measures offer advantages over traditional methods. The EXacerbations and Computed Tomography scan as Lung End-points (EXACTLE) trial explored the use of computed tomography (CT) densitometry and exacerbations for the assessment of the therapeutic effect of augmentation therapy in subjects with α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) deficiency.

In total, 77 subjects (protease inhibitor type Z) were randomised to weekly infusions of 60 mg·kg⁻¹ human α_1 -AT (Prolastin[®]) or placebo for 2–2.5 yrs. The primary end-point was change in CT lung density, and an exploratory approach was adopted to identify optimal methodology, including two methods of adjustment for lung volume variability and two statistical approaches. Other end-points were exacerbations, health status and physiological indices.

CT was more sensitive than other measures of emphysema progression, and the changes in CT and forced expiratory volume in 1 s were correlated. All methods of densitometric analysis concordantly showed a trend suggestive of treatment benefit (p-values for Prolastin[®] versus placebo ranged 0.049–0.084). Exacerbation frequency was unaltered by treatment, but a reduction in exacerbation severity was observed.

In patients with α_1 -AT deficiency, CT is a more sensitive outcome measure of emphysema-modifying therapy than physiology and health status, and demonstrates a trend of treatment benefit from α_1 -AT augmentation.

KEYWORDS: α_1 -Antitrypsin deficiency, computed tomography, emphysema, exacerbations, lung densitometry, lung function

AFFILIATIONS

*Gentofte Hospital, Copenhagen University, Hellerup, Denmark.

[#]University Hospital, Malmö, Sweden.

[†]University Hospitals of Coventry and Warwickshire and

[‡]University Hospitals of Birmingham, UK

⁺Talecris Biotherapeutics Inc., Research Triangle Park, NC, USA.

[§]Talecris Biotherapeutics GmbH, Frankfurt, Germany.

CORRESPONDENCE

A. Dirksen, Gentofte Hospital, Copenhagen University, DK-2900 Hellerup, Denmark. Fax: 45 39777693

E-mail: adi@dadinet.dk

Received:

October 22 2008

Accepted after revision:

January 12 2009

Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE)



Noel G McElvane, Jonathan Burdon, Mark Holmes, Allan Glanville, Peter A B Wark, Philip J Thompson, Paul Hernandez, Jan Chlumsky, Helmut Teschler, Joachim H Ficker, Niels Seersholm, Alan Altraja, Riitta Mäkitaro, Joanna Chorostowska-Wynimko, Marek Sanak, Paul I Stoicescu, Eeva Piitulainen, Oliver Vit, Marion Wencker, Michael A Tortorici, Michael Fries, Jonathan M Edelman, Kenneth R Chapman, on behalf of the RAPID Extension Trial Group*

Summary

Background Purified α 1 proteinase inhibitor (A1PI) slowed emphysema progression in patients with severe α 1 antitrypsin deficiency in a randomised controlled trial (RAPID-RCT), which was followed by an open-label extension trial (RAPID-OLE). The aim was to investigate the prolonged treatment effect of A1PI on the progression of emphysema as assessed by the loss of lung density in relation to RAPID-RCT.

Methods Patients who had received either A1PI treatment (Zemaira or Respreeza; early-start group) or placebo (delayed-start group) in the RAPID-RCT trial were included in this 2-year open-label extension trial (RAPID-OLE). Patients from 22 hospitals in 11 countries outside of the USA received 60 mg/kg per week A1PI. The primary endpoint was annual rate of adjusted 15th percentile lung density loss measured using CT in the intention-to-treat population with a mixed-effects regression model. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00670007.

Findings Between March 1, 2006, and Oct 13, 2010, 140 patients from RAPID-RCT entered RAPID-OLE: 76 from the early-start group and 64 from the delayed-start group. Between day 1 and month 24 (RAPID-RCT), the rate of lung density loss in RAPID-OLE patients was lower in the early-start group (-1.51 g/L per year [SE 0.25] at total lung capacity [TLC]; -1.55 g/L per year [0.24] at TLC plus functional residual capacity [FRC]; and -1.60 g/L per year [0.26] at FRC) than in the delayed-start group (-2.26 g/L per year [0.27] at TLC; -2.16 g/L per year [0.26] at TLC plus FRC, and -2.05 g/L per year [0.28] at FRC). Between months 24 and 48, the rate of lung density loss was reduced in delayed-start patients (from -2.26 g/L per year to -1.26 g/L per year), but no significant difference was seen in the rate in early-start patients during this time period (-1.51 g/L per year to -1.63 g/L per year), thus in early-start patients the efficacy was sustained to month 48.

Interpretation RAPID-OLE supports the continued efficacy of A1PI in slowing disease progression during 4 years of treatment. Lost lung density was never recovered, highlighting the importance of early intervention with A1PI treatment.

Funding CSL Behring.

Lancet Respir Med 2016

Published Online

December 1, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30430-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30430-1)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30434-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30434-9)

See Online/Comment

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30434-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30434-9)

*Members listed in the appendix

Beaumont Hospital, Royal

College of Surgeons in Ireland,

Dublin, Ireland

(Prof N G McElvane MD);

St Vincent's Hospital,

Department of Respiratory

Medicine, Fitzroy, VIC, Australia

(J Burdon MD); University of

Adelaide and Royal Adelaide

Hospital, Department of

Thoracic Medicine, Respiratory

Clinical Trials Unit, Adelaide,

SA, Australia

(Prof M Holmes MD);

St Vincent's Hospital,

Department of Lung

Transplantation and Thoracic

Medicine, Darlinghurst, NSW,

Australia (Prof A Glanville MD);

Hunter Medical Research

Institute, Centre for Asthma

and Respiratory Disease,



Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep
Medicine

Revue canadienne des soins respiratoires et critiques et de la médecine
du sommeil

ISSN: 2474-5332 (Print) 2474-5340 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ucts20>



Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence

Jean Bourbeau, Mohit Bhutani, Paul Hernandez, Shawn D. Aaron, Meyer
Balter, Marie-France Beauchesne, Anthony D'Urzo, Roger Goldstein, Alan
Kaplan, François Maltais, Don D. Sin & Darcy D. Marciniuk

SPECIAL ARTICLE

Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline

DD Marciniuk MD FRCPC FCCP^{1*}, P Hernandez MDCM FRCPC^{2†}, M Balter MD FRCPC FCCP³,
J Bourbeau MD MSc FRCPC⁴, KR Chapman MD MSc FRCPC FACP⁴, GT Ford MD FRCPC FCCP⁵,
JL Lauzon MD MHSc FRCPC FCCMG⁵, F Maltais MD FRCPC⁶, DE O'Donnell MD FRCPI FRCPC⁷,
D Goodridge RN PhD^{1‡}, C Strange MD^{8§}, AJ Cave MB ChB FCFP FRCGP^{9§}, K Curren MA¹⁰, S Muthuri MSc¹⁰;
Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group

D Marciniuk, P Hernandez, M Balter, et al: Canadian Thoracic
Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency
Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted
testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society
clinical practice guideline. *Can Respir J* 2012;19(2):109-116.

Des tests ciblés sur le déficit en alpha-1 antitrypsine
et le traitement substitutif : guide de pratique clinique
de la Société canadienne de thoracologie

L'alpha-1 antitrypsine (AAT) fonctionne principalement pour inhiber

provides an evidence-based update. The evidence supports the practice that targeted testing for A1AT deficiency be considered in individuals with COPD diagnosed before 65 years of age or with a smoking history of <20 pack years. The evidence also supports consideration of A1AT augmentation therapy in nonsmoking or exsmoking patients with COPD (forced expiratory volume in 1 s of 25% to 80% predicted) attributable to emphysema and documented A1AT deficiency (level ≤ 11 $\mu\text{mol/L}$) who are receiving optimal pharmacological and nonpharmacological therapies (including comprehensive case management and pulmonary rehabilitation) because of benefits in computed tomography scan lung density and mortality.



ANA BUSTAMANTE
BEATRIZ LARA
RAFAEL VIDAL
ALBERTO HERREJÓN
IGNACIO BLANCO
JOSÉ MARÍA HERNÁNDEZ

GUIA PARA PACIENTES CON DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

ANEXO 06 TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON ALFA-1 ANTITRIPSINA

El tratamiento sustitutivo con alfa-1 antitripsina consiste en la administración de la proteína por vía endovenosa en forma de suero. El medicamento se comercializa en forma de polvo liofilizado que debe reconstituirse en líquido en condiciones de esterilidad en el hospital, justo antes de su administración. La infusión requiere la colocación de un catéter endovenoso a través del cual se administra el suero. Los efectos secundarios son muy poco frecuentes y leves (dolor de cabeza, sensación de mareo, molestias en el punto de punción...) por lo que habitualmente no necesitan tratamiento ni obligan a su interrupción. Existen en el mercado español dos productos disponibles (Protastin® y Trypsin®) de igual eficacia. Su médico le indicará la dosis y periodicidad de administración que precisa para mantener una cantidad de AAT en sangre que proteja sus pulmones. Este tratamiento no influye en la afectación del hígado.



NEWLY DIAGNOSED ▾ ALPHAS, FRIENDS & FAMILY ▾ HEALTHCARE PROVIDERS ▾

Treatment



The specific therapy for the treatment of Alpha-1-related lung disease is augmentation therapy – also called replacement therapy. Augmentation therapy is the use of alpha-1 antitrypsin protein (AAT) from the blood plasma of healthy human donors to augment (increase) the alpha-1 levels circulating in the blood and lungs of Alphas diagnosed with emphysema. The therapy is administered by a weekly intravenous infusion and, until other therapies become available, is considered ongoing and lifelong.

While augmentation therapy is considered the only specific therapy for Alpha-1 lung disease, the treatment plan for lung-affected individuals with Alpha-1 should also include the appropriate use of antibiotics, an immunization program including viral hepatitis and influenza strains, reduction or elimination of environmental risk factors, appropriate inhaled medications, an exercise program, and oxygen, if needed.

What are the goals of therapy?

The basic goal of augmentation therapy is to increase the level of alpha-1 protein in the lungs. Alpha-1 antitrypsin protects the lungs from the destructive effects of neutrophil elastase, an enzyme released by our body's white blood cells as they respond to inflammation or infection.

The ultimate goal is to slow or stop the progression of lung destruction by replacing the deficient protein. The therapy cannot restore lost lung function — nor is it considered a cure. There is also some evidence that augmentation therapy can reduce the frequency and severity of pulmonary exacerbations (flare-ups of lung disease) and it appears to be an effective treatment for the Alpha-1 related skin disease, Necrotizing Panniculitis.



Recomendación

En pacientes con EPOC y con deficiencia de alfa-1 antitripsina en adición a la terapia convencional, el panel **sugiere** usar alfa-1 antitripsina en vez de otras terapias de manejo (*recomendación **condicional**, basada en baja certeza en la evidencia de los efectos ⊕⊕○○*).

Observaciones: el panel considera que es importante que los pacientes que van a ser sometidos a la terapia de reemplazo con alfa-1 antitripsina cumplan con los criterios diagnósticos incluyendo tanto los niveles séricos reducidos de la enzima como la mutación genética, pero adicionalmente es necesaria la presencia de enfisema pulmonar, tener tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo y no ser fumador activo.

Otra mirada a quien tratar

Criterios del REDAAT para tratamiento con AAT iv^a

1. Mayores de 18 años
2. DAAT demostrado por concentraciones séricas ≤ 50 mg/dL
3. No fumadores o exfumadores al menos durante los últimos 6 meses
4. Enfisema pulmonar demostrado por pruebas de función pulmonar y/o TCAR de tórax
5. EPOC con $FEV_1 < 80\%$ del predicho^b, que reciben tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo
6. Que no presenten un déficit de inmunoglobulina A
7. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1 antitripsina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV_1 : volumen espiratorio forzado espirado en el primer segundo; REDAAT: Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

^a Se deben cumplir todos los criterios

^b El tratamiento con AAT iv no debe ser suspendido en un paciente ya tratado si su función pulmonar se deteriora y/o su FEV_1 cae por debajo del 25%.

Los prevalencia de alelos mutados para DAAT en Asma en Colombia es:

A. 5%

B. 6%

C. 12%

D. 15%



¿Y el asma de difícil control?

Prevalencia del Déficit de Alfa-1 Antitripsina (DAAT) en pacientes adultos con asma de difícil tratamiento en Colombia – PREDAATCOL Asma

Abraham Alí Munive*, Leidy Prada+, Nadia Juliana Proaños°, Jaime Chacón”, Leslie Vargas^, Claudia Diaz”, Ángela Giraldo` y John Pedrozo¬.



Metodología del estudio

- **Diseño del estudio:** estudio de corte transversal
- **Tamaño de muestra:** 561 pacientes (112 pacientes por centro)

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Diagnóstico previo de asma con reporte de espirometría pre broncodilatador con relación FEV1/FVC que indique obstrucción de máximo 2 años de antigüedad
3. Tener diagnóstico de asma de difícil tratamiento definido como: asma en paso 4 o 5 de tratamiento según GINA con mal control pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico
4. Ausencia de síntomas de infección respiratoria de vías bajas o altas, al menos durante las cuatro semanas previas a la inclusión (bronquitis aguda, neumonía aguda, rinosinusitis aguda) o uso de antibióticos o esteroides en las últimas 4 semanas, que alteren el resultado de los niveles séricos de AAT
5. Pacientes que den su consentimiento informado para la participación en el estudio

Criterios de exclusión:

1. Tener estudio previo de genotipificación de AAT

¿Y el asma de difícil control?

Tabla 1: Características generales de la población

	Todos = 449	Sin Mutación n=393 (87,5)	Mutados n=56 (12,5)	Valor p
Edad, años	56,1 ± 14,9	55,7 ± 14,8	55,5 ± 15,5	0,200
Sexo				0,725
Femenino	328 (73,1)	286 (72,8)	42 (75,0)	
Masculino	121 (26,9)	107 (27,2)	14 (25,0)	
IMC, kg/m ²	27,5 ± 4,9	27,6 ± 4,9	27,3 ± 4,6	0,726
Edad inicio de síntomas	1 (1-4) 7,5 ± 14,5	1 (1-4) 7,5 ± 14,4	1 (1-2,5) 7,7 ± 15,7	0,810
Edad de diagnóstico	1 (1-5) 9,4 ± 17,0	1 (1-5) 9,6 ± 17,2	1 (1-3) 8,3 ± 15,9	0,403
Requirió visita a urgencias último año	79 (17,6)	72 (18,3)	7 (12,5)	0,285
Promedio de visitas urgencias	2,1 ± 2,1	2,2 ± 2,2	1,6 ± 1,0	0,471
Exacerbaciones Graves	130 (28,9)	116 (29,5)	14 (25,0)	0,486
Promedio exacerbaciones graves	2,2 ± 2,6	2,3 ± 2,8	1,4 ± 0,6	0,209
Requirió Esteroide en exacerbación	192 (42,8)	170 (43,3)	22 (39,3)	0,574
Promedio de exacerbaciones que requirieron esteroide	2,5 ± 2,9	2,5 ± 2,7	2,3 ± 4,0	0,725

Valores como promedio ± desviación estándar, mediana (p25-p75), n(%)



¿Y el asma de difícil control?

Broncodilatador, ACT: Asthma control test, ACQ: Asthma Control Questionnaire, TAI: Test de adhesión a los inhaladores; mMrc:

Tabla 4: Tratamiento del asma

Variables	Todos = 449	Sin Mutación n=393	Mutados n=56	Valor p
GINA				
Paso 3	49 (10,9)	42 (10,7)	7 (12,5)	0,801
Paso 4	202 (45,0)	179 (45,6)	23 (41,1)	
Paso 5	198 (44,1)	172 (43,8)	26 (46,4)	
Uso de Oxígeno	53 (11,8)	46(11,7)	7 (12,5)	0,863
LABA	442 (98,4)	387(98,5)	55 (98,2)	0,884
LAMA	220 (49,1)	199 (50,8)	21 (37,5)	0,063
Esteroides Inhalados	385 (85,7)	337 (85,7)	48 (85,7)	0,994
SABA	366 (81,5)	317 (80,7)	49 (87,5)	0,217
SAMA	85(18,9)	76 (19,3)	9 (16,1)	0,559
Biológico	150 (33,4)	130 (33,1)	20 (35,7)	0,696
Tipo Biológico n=150	n=150	n=130	n=20	
Omalizumab	43 (28,7)	36 (27,7)	7 (35,0)	0,805
Benralizumab	44 (29,3)	39 (30,0)	5 (25,0)	
Mepolizumab	17 (11,3)	14 (10,8)	3 (15,0)	
Dupilumab	46 (30,7)	41 (31,5)	5 (25,0)	
Vacunación Influenza n=446	198 (44,4)	173 (44,4)	25 (44,6)	0,968
Vacunación Neumococo n=447	114 (25,5)	99 (25,3)	15 (26,8)	0,814
Rehabilitación Pulmonar	163 (36,3)	142 (36,1)	21 (37,5)	0,842

GINA: Global initiative for asthma, LABA: Beta agonista de acción prolongada, LAMA: Antagonistas muscarínicos de acción prolongada, SABA: Beta agonista de acción corta, SAMA: Antagonista muscarínico de acción corta.



¿Y el asma de difícil control?

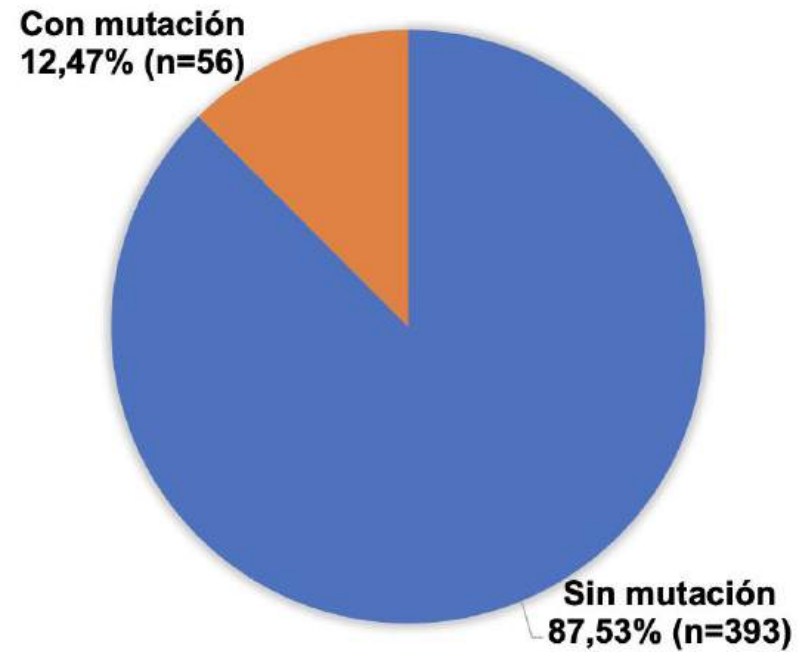


Figura 1: Prevalencia de las mutaciones del gen AAT en pacientes con asma de difícil tratamiento en Colombia.



El orden lógico para el diagnóstico es:

- A. Niveles de alfa 1 AT sangre
- B. Estudio genético con pocos genes
- C. Secuenciación completa
- D. PCR + Niveles DAAT



¡Me tocó Volver al Diagnóstico!



College of Medicine Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
Alpha-1 Genetics Laboratory
1600 SW Archer Rd, JHMHSC, M-452
Gainesville, FL 32610-0225



Date: 11/1/2013 Alpha-1 Antitrypsin Genetics Laboratory Results

Carlos Durán
Avenida 9N 24N 12
Cali, Valledel Cauca 76001000
Colombia

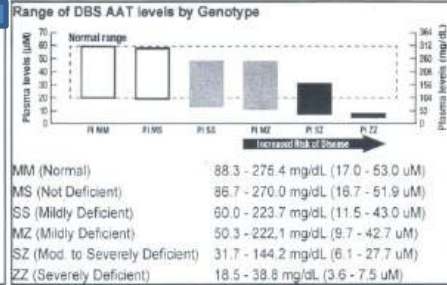
Fax: (000) 000-0000
Phone: (317) 657-0607

Patient's Alpha-1 Antitrypsin (AAT) Laboratory Results

Patient's Name: [REDACTED]
Lab Reference No.: 206909
Date of Birth: 10/9/1960
Age (Years): 53
Specimen Collection Date: 10/17/2013
Specimen Received Date: 10/25/2013
Approval Date: 10/31/2013

AAT Genotype* **SZ**
Level AAT** **85.7 mg/dL (16.5 uM)**

Laboratory Diagnosis **SZ**



** AAT level obtained from the DBS by Nephelometry is an estimate of the AAT plasma level.
* Genotypic analysis by allelic discrimination detects the S and Z alleles which constitutes >99% of all mutations that cause alpha-1 antitrypsin deficiency and will not identify rare cases of alpha-1 antitrypsin deficiency. Greater than 99% of the alleles, which are not S or Z, are the normal M alleles. Since genetic variations and other problems can affect the accuracy of direct mutation testing, this result should always be interpreted in light of the clinical and familial data. While the accuracy and specificity of this test is very high, we encourage the submission of a second sample to the laboratory for PI typing of individuals identified as MZ, SZ, ZZ, SS, or suspected rare deficiency alleles based upon the importance that this diagnosis may have on your patient's future health care. Individuals with PI types ZZ, SZ, MZ, and some rare deficiency alleles are at greater risk than the normal population for developing chronic obstructive pulmonary disease and liver disease. These individuals are considered to have "at risk" allele combinations.

To assist in counseling your patient with the above "at risk" allele combinations, we ask that you encourage your patient to read the enclosed brochure(s). For your alpha-1 antitrypsin deficient patient, we request that your patient consider participating in the Alpha-1 Foundation Research Registry (See enclosed forms). Alpha-1 Association's Genetic Counseling Call Center (1-800-785-3177) offers information and resources to patients, family members, and medical professionals. If you have any questions regarding this report, or need more testing or educational materials, please contact our program at (866) 522-0692, FAX at (352) 273-6059, or email us at alpha1lab@alphaone.ufl.edu or visit us at www.alphaone.ufl.edu.

GENEADIX
GeneAidix, Alpha-1 Antitrypsin Genetics Laboratory

Date: 12/12/2014
Alpha-1 Antitrypsin Genetics Laboratory Results

Calle 24N #8N-50
Cali-Valledel Cauca, CO 760010000
Columbia

Fax: (000) 000-0000
Phone: (572) 608-0108

Patient's Alpha-1 Antitrypsin (AAT) Laboratory Results

Patient's Name: [REDACTED] Range of DBS AAT levels by Genotype

Date of Birth: 4/15/1963
Specimen Collection Date: Not Provided
Specimen Received Date: 11/25/2014
Diagnosis Date: [REDACTED]

Sample type: DBS

AAT Genotype* **ZZ**
Level AAT** **210.0 mg/dL (40.4 uM)**

Laboratory Diagnosis **ZZ**

Range of DBS AAT levels by Genotype

Genotype	Plasma Level Range (mg/dL)	Plasma Level Range (uM)
MM (Normal)	88.3 - 276.4	17.0 - 53.0
MS (Not Deficient)	86.7 - 270.0	16.7 - 51.9
SS (Mildly Deficient)	60.0 - 223.7	11.5 - 43.0
MZ (Mildly Deficient)	50.3 - 222.1	9.7 - 42.7
SZ (Mod. to Severely Deficient)	31.7 - 144.2	6.1 - 27.7
ZZ (Severely Deficient)	18.5 - 38.8	3.6 - 7.5

Your patient has an increased level of AAT likely due to supplemental therapy. Your questionnaire states not augmentation. Please check your records on time of re-appointment.

* Genotypic analysis by allelic discrimination detects the F, I, S, and Z alleles which constitutes >99% of all mutations that cause alpha-1 antitrypsin deficiency and will not identify other very rare cases of alpha-1 antitrypsin deficiency. Greater than 99% of the alleles, which are not F, I, S, or Z, are the normal M alleles. Since genetic variations and other problems can affect the accuracy of direct mutation testing, this result should always be interpreted in light of the clinical and familial data. While the accuracy and specificity of this test is >99.9%, but we encourage the submission of a second sample to the laboratory for PI typing of individuals identified with any combination F, I, Z, S (except for MS, a variant of normal), or suspected very rare deficiency alleles based upon the importance that this diagnosis may have on your patient's future health care.

Individuals with PI types ZZ, SZ, MZ, and some very rare deficiency alleles may be associated with greater risk than the normal population for developing chronic obstructive pulmonary disease. These individuals are considered to have "at risk" allele combinations. To assist in counseling your patient with the above "at risk" allele combinations, we ask that you encourage your patient to read the enclosed brochure(s). For your alpha-1 antitrypsin deficient patient, we request that your patient consider participating in the Alpha-1 Foundation Research Registry (See enclosed forms). Alpha-1 Association's Genetic Counseling Call Center (1-800-785-3177) offers information and resources to patients, family members, and medical professionals. If you have any questions regarding this report, or need more testing or educational materials, please contact our program at (866) 522-0692, FAX at (352) 273-6059, or email us at alpha1lab@geneaidix.com or visit us at www.alphaone.ufl.edu.

Toma de la muestra de mucosa bucal

 **ORACollect-DNA**

REF **OCR-100**

Para diagnóstico in vitro



Precauciones para la recolección:

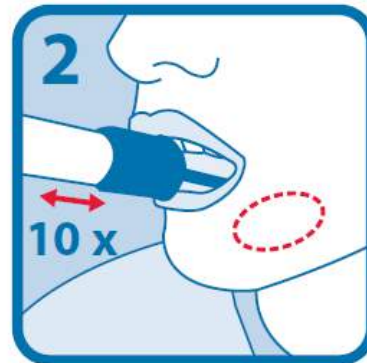
Asegúrese de que el extremo del hisopo **NO** entre en contacto con ninguna superficie antes de la recolección.

El dador **NO** debería ingerir alimentos ni bebidas, fumar ni masticar goma de mascar 30 minutos antes de la recolección de la muestra oral.

Instrucciones para la recolección de muestras:



Abra el envase y quite el recolector sin tocar el extremo del hisopo. Coloque el hisopo en la boca lo más profundamente posible y raspe las encías inferiores con movimientos hacia delante y atrás (vea la imagen ampliada). Raspe suavemente las encías 10 veces. Si es posible, evite friccionar sobre los dientes.



Repita suavemente los movimientos de fricción en el lado opuesto de la boca, sobre las encías inferiores, 10 veces más.

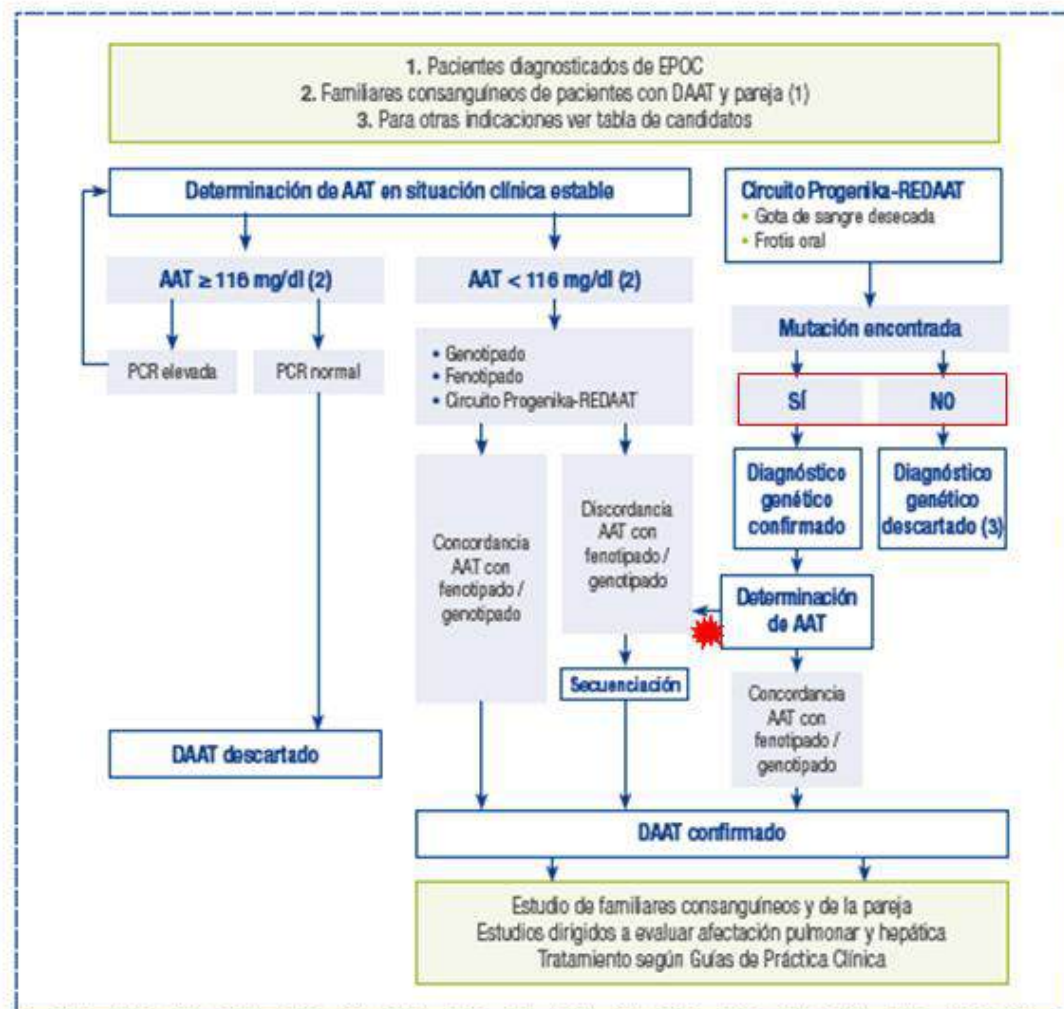


Figura 3.2. Algoritmo diagnóstico del déficit de alfa-1 antitripsina. (Ilustración cortesía de F. Casas).

- (1) Estudio de la pareja, si la hubiera, para valorar riesgo en la descendencia.
- (2) Determinación por nefelometría. Para otras técnicas aplicar factor de conversión.
- (3) Si hay alta sospecha clínica de DAAT, determinar la AAT en situación clínica estable si es posible.

Secuenciación



INFORME DE SECUENCIACIÓN

Código de muestra: 41001810055290

INFORMACIÓN DE LA MUESTRA

Código de muestra: 41001810055290 Fecha recepción muestra: 08/04/2019
Código de laboratorio: AA_3896 Fecha emisión informe: 21/06/2019
Tipo de muestra: Saliva

RESULTADOS

Se ha llevado a cabo la secuenciación completa del gen SERPINA1 (NM_001127701.1) y las variantes asociadas al déficit de alfa 1 antitripsina detectadas son las siguientes:

Estado	Posición genómica	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Código SNP / Código ClinVar	Alelo asociado	Actividad predicha de la proteína	Referencias
HET	g.94378610	c.1096G>A	p.(Glu366Lys)	rs28929474 / 17967	PI* Z	Reduced (severe)	¹
HET	g.94383009_94383011	c.227_229delTCT	p.Phe76del	rs775982338 / 315028	PI* M malton / PI* M palermo	Reduced (severe)	²

¹ Turino et al (1996) Am J Respir Crit Care Med. 154 (6 Pt 1):1718-25; Ogushi et al (1987) J Clin Invest. 80(5):1366-74; Chappell et al (2008) Hepatology. 47(1):127-32

² Graham et al (1989) Hum. Genet. 84:55-58; Cox (1976) In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, and D. Valle, eds. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. McGraw-Hill, New York; Curjel et al (1989) J Biol Chem. 15; 264(23):13938-45; Faber et al (1994) Am J Hum Genet. 55:1113-1121; Lang et al (2005) Eur J Med Res. 10(12):509-14; Nakamura et al (1980) Soc. Intern. Med. 69: 47-54; Matsunaga et al (1990) Am J Hum Genet. 46:602-612

INTERPRETACIÓN

La muestra 41001810055290 (AA_3896) se procesó con el A1AT Genotyping Test, y se reportó el día 9 de abril de 2019 con un resultado de Z/M malton.

Los alelos M malton y M Palermo se caracterizan por presentar la misma variante: c.227_229delTCT, pero se diferencian en el alelo base del que derivan. Así, mientras que la variante M malton deriva del alelo M2, la variante M Palermo deriva del alelo M1V. El A1AT Genotyping Test detecta la variante c.227_229delTCT y, en el caso de presentarse la variante, se informa como Mmalton, por ser éste el más frecuente. Sin embargo, puesto que no interroga las posiciones del genoma determinantes de los alelos base, podría tratarse de cualquiera de las dos.

La secuenciación de los 7 exones del gen SERPINA1 permite identificar cual es genotipo del paciente para los alelos base.

Los resultados de la secuenciación confirman la presencia de las variantes c.1096G>A y c.227_229delTCT, correspondientes a los alelos PI* Z y PI* M malton / PI* M palermo, respectivamente.

Técnicas para la cuantificación de niveles de AAT (en suero o plasma)

- (Inmuno) nefelometría
- (Inmuno) turbidimetría
- (Inmuno) difusión radial



Tabla 1. Casos clínicos en los que se recomienda realizar un cribado de DAAT ante la sospecha clínica de la enfermedad⁵.

Cribado de DAAT

Todos los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Enfisema pulmonar precoz (pacientes menores de 45 años)

Enfisema cuando no se expone a factores de riesgo conocidos (fumar y factores ocupacionales)

Enfisema panacinar predominantemente basal

Asma con espirometría que no se normaliza a pesar del tratamiento adecuado

Adultos con bronquiectasias

Adolescentes con obstrucción persistente en las pruebas de función pulmonar

Historia clínica de disnea y tos crónica en varios miembros de la familia

Hepatopatía de causa desconocida

Disminución del pico de la proteína alfa-1 en el proteinograma

Paniculitis o vasculitis de causa desconocida

Familiares de pacientes con DAAT (hermanos, hijos, padres, otros)



Gracias

www.neumologica.org



neumologica



neumologica



fundacionneumologica



Fundación Neumologica Colombiana



Esteroides en Neumología: “un mundo infinito”



Fundación
Neumológica
COLOMBIANA

FABIO VARON -VEGA. MD. MSc. PhD.

*Jefe Cuidado Intensivo y trasplante pulmonar
Director Centro de Investigación y
Entrenamiento en Ventilación Mecánica
Profesor Universidad de La Sabana -
Universidad El Rosario*

¿Donde esta su utilidad?



Tres mecanismos de acción útiles en el pulmón:

Complementar la actividad de los glucocorticoides endógenos y limitar la disfunción del eje hipotalámico, pituitario y suprarrenal.

Atenúa la liberación de citocinas, reduciendo la lesión epitelial alveolar y endotelial pulmonar.

- La reducción de mediadores proinflamatorios y el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos pueden reducir la acumulación de líquido alveolar, lo que a su vez puede mejorar el intercambio de gases y la distensibilidad pulmonar.

Promueve la eliminación del edema alveolar mediante una resolución más rápida de la lesión epitelial alveolar.

El término:
**insuficiencia
suprarrenal
relativa**

En 2000, un estudio postuló,
insuficiencia suprarrenal relativa
puede diagnosticarse mediante una
prueba de estimulación con ACTH

Hipotesis, los
pacientes se benefician
de manejo con
glucocorticoides

Table 4. Frequency of Fatal Events in 299 Patients with Septic Shock*

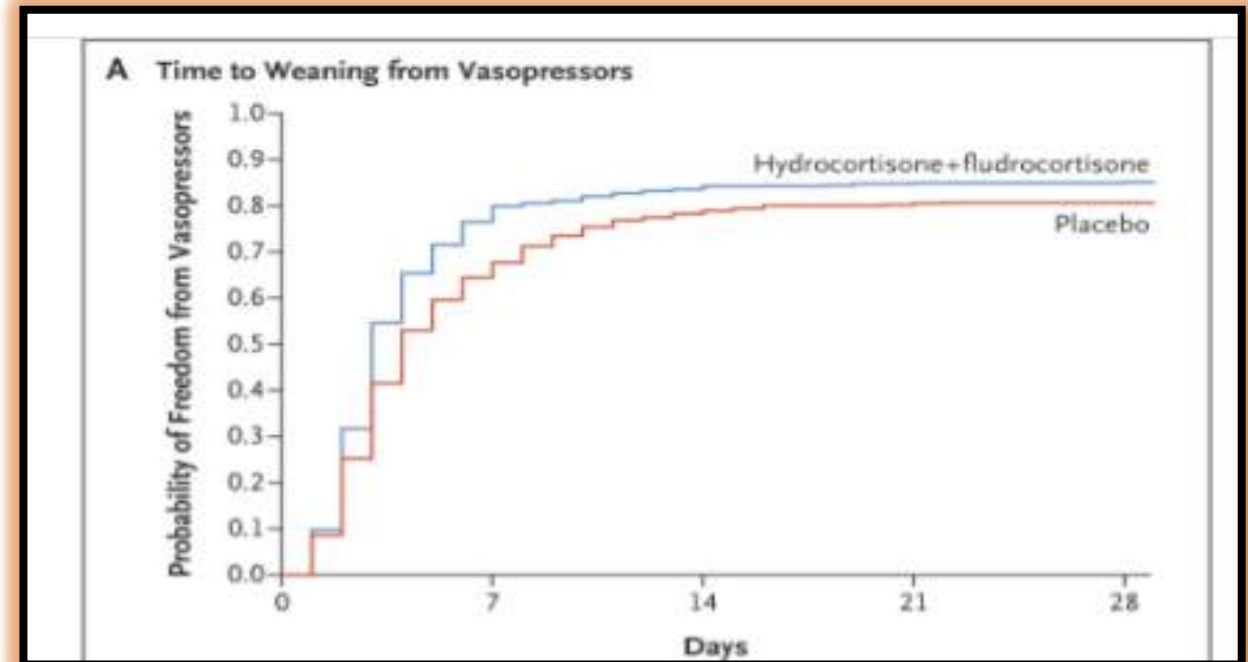
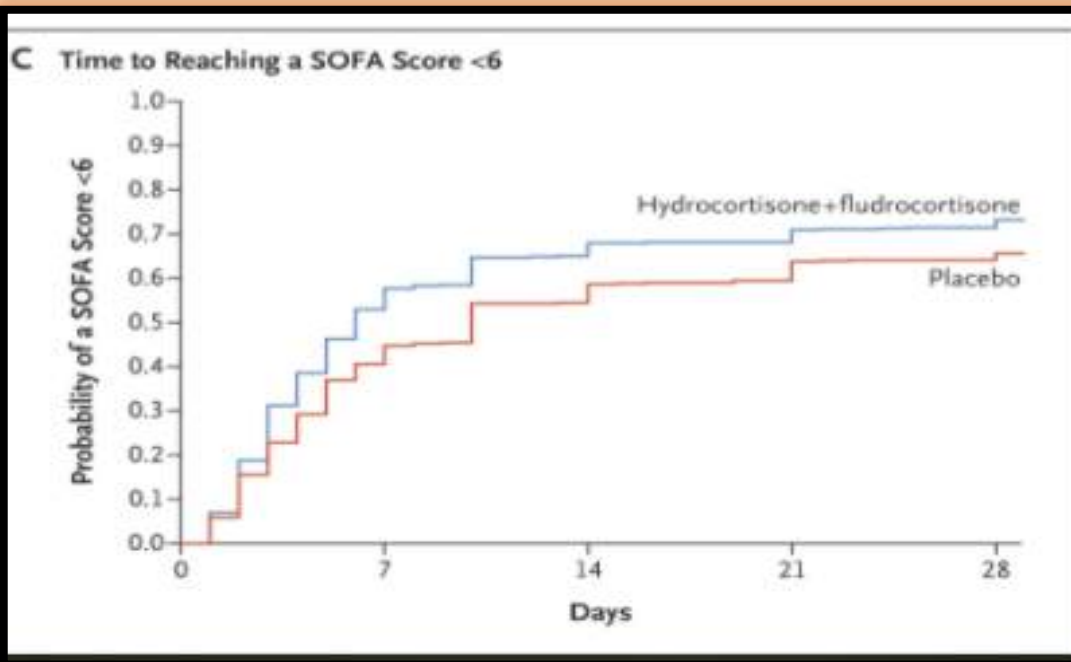
Variable	No. (%)		Adjusted OR (95% CI)	P Value
	Placebo	Steroids		
	Nonresponders			
No. of patients	115	114		
28-day mortality	73 (63)	60 (53)	0.54 (0.31-0.97)	.04
ICU mortality	81 (70)	66 (58)	0.50 (0.28-0.89)	.02
Hospital mortality	83 (72)	70 (61)	0.53 (0.29-0.96)	.04
1-Year mortality	88 (77)	77 (68)	0.57 (0.31-1.04)	.07
	Responders			
No. of patients	34	36		
28-Day mortality	18 (53)	22 (61)	0.97 (0.32-2.99)	.96
ICU mortality	20 (59)	24 (67)	0.99 (0.31-3.16)	.99
Hospital mortality	20 (59)	25 (69)	1.20 (0.38-3.76)	.75
1-Year mortality	24 (71)	25 (69)	0.70 (0.20-2.40)	.57

ORIGINAL ARTICLE

N ENGL J MED 378;9 NEJM.ORG MARCH 1, 2018

Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock

APROCCHSS



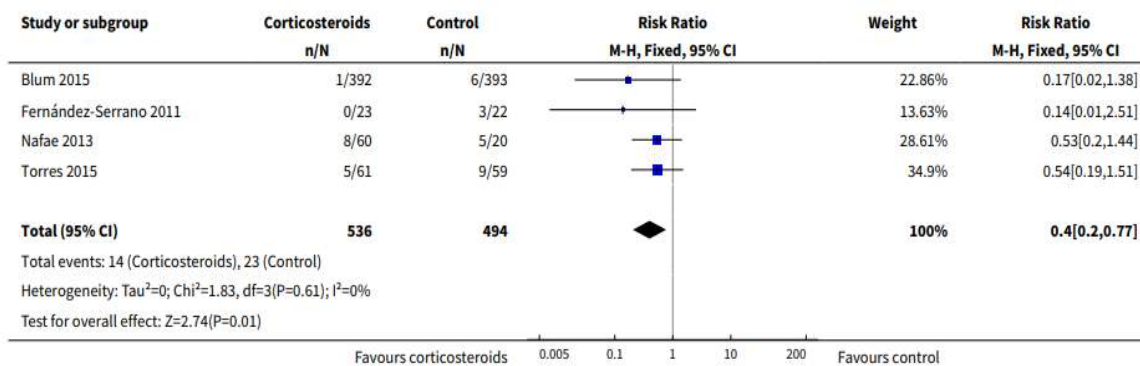
1241 pacientes incluidos en el ensayo, la mortalidad a los 90 días fue del **43,0%** (264 de 614 pacientes) en el grupo de hidrocortisona más fludrocortisona y del **49,1%** (308 de 627 pacientes) en el grupo de placebo.

La neumonía grave adquirida en la comunidad es una de las principales causas de hospitalización y puede provocar una morbilidad y mortalidad significativas.

Corticosteroids for pneumonia (Review)

Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M

Analysis 1.10. Comparison 1 Corticosteroids versus no treatment or placebo, Outcome 10 Need for mechanical ventilation - adults.



Analysis 1.11. Comparison 1 Corticosteroids versus no treatment or placebo, Outcome 11 Development of shock - adults.

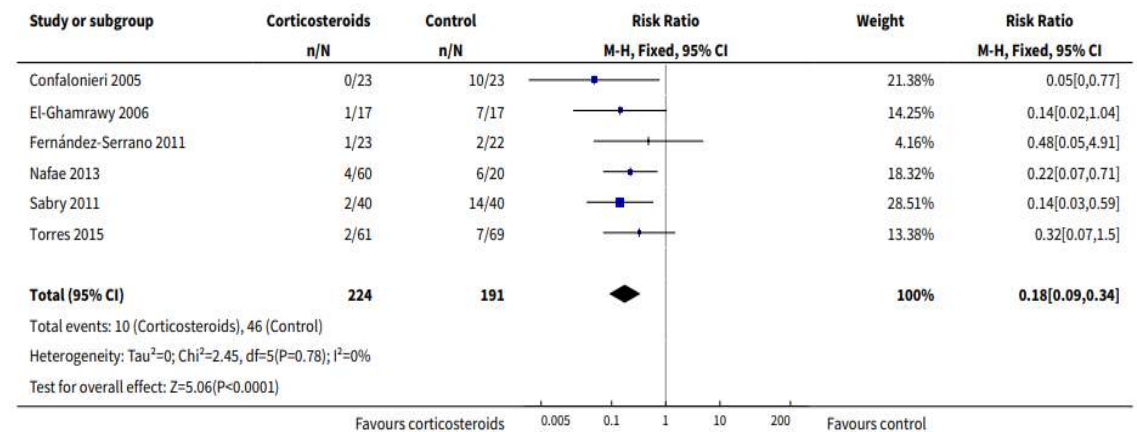
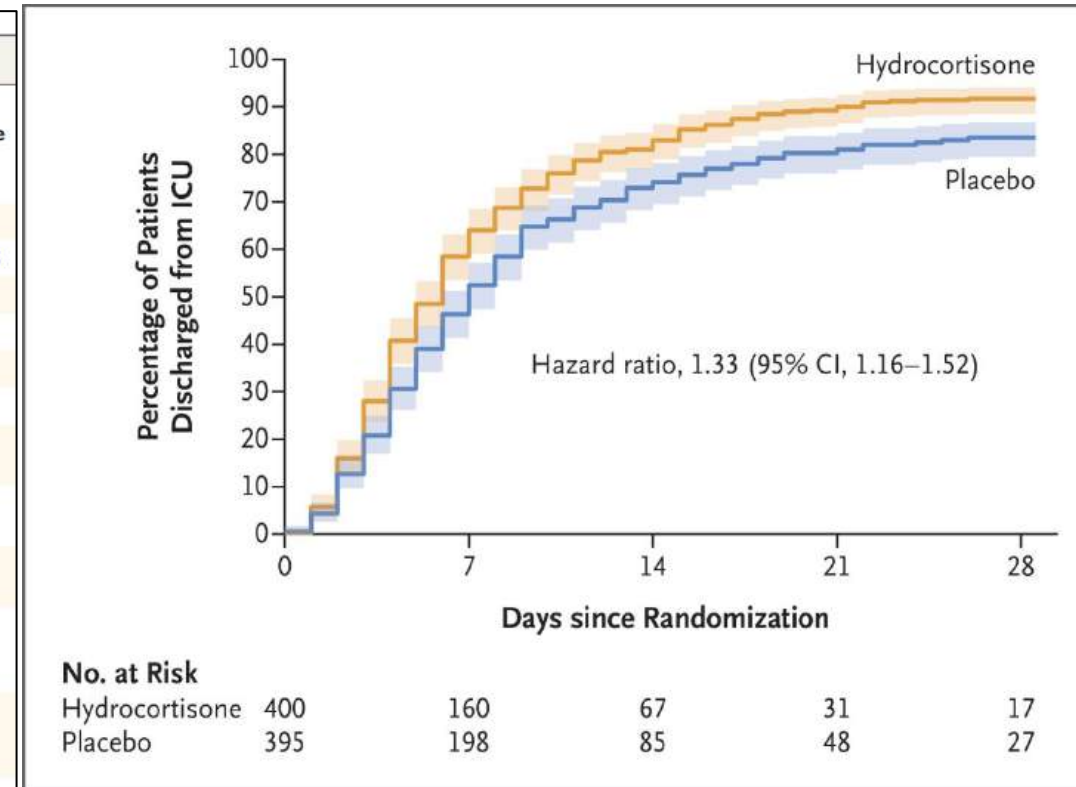


Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Hydrocortisone	Placebo	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Death by day 28 — no./total no. (%)	25/400 (6.2)	47/395 (11.9)	Difference, -5.6	0.006
95% CI — percentage points	3.9 to 8.6	8.7 to 15.1	-9.6 to -1.7	
Secondary outcomes†				
Death by day 90 — no./total no.	36/388 (9.3)	57/389 (14.7)	Difference, -5.4	
95% CI — percentage points	6.4 to 12.2	11.1 to 18.2	-9.9 to -0.8	
Patients not receiving any mechanical ventilation at baseline — no./total no. (%)				
Cumulative incidence of endotracheal intubation by day 28	40/222 (18.0)	65/220 (29.5)	HR, 0.59 (0.40 to 0.86)	
Cumulative incidence of noninvasive ventilation by day 28	15/222 (6.8)	24/220 (10.9)	HR, 0.60 (0.32 to 1.15)	
Cumulative incidence of endotracheal intubation by day 28 in patients not receiving endotracheal intubation at baseline — no./total no. (%)	60/308 (19.5)	86/310 (27.7)	HR, 0.69 (0.50 to 0.94)	
Cumulative incidence of initiation of vasopressors by day 28 in patients not receiving vasopressor at baseline — no./total no. (%)	55/359 (15.3)	86/344 (25.0)	HR, 0.59 (0.43 to 0.82)	



RESEARCH

Open Access

Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials



Jheng-Yan Wu^{1,2†}, Ya-Wen Tsai^{3†}, Wan-Hsuan Hsu⁴, Ting-Hui Liu⁵, Po-Yu Huang⁴, Min-Hsiang Chuang⁴, Mei-Yuan Liu^{1,6,7} and Chih-Cheng Lai^{8,9*}

- Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Medline, Embase, ClinicalTrials.gov y Scopus de artículos publicados hasta el 24 de abril de 2023.
- Se incluyeron solo los ensayos controlados aleatorios que evaluaron la eficacia clínica y la seguridad de los corticosteroides complementarios para el tratamiento de la neumonía severa adquirida en la comunidad.
- El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días.

Table 1 Characteristics of included studies

Study	Design	Study site	Patients	Regimen of corticosteroid	No. of patients	
					Study	Control
Dequin et al. [17]	Double-blind, randomized, controlled trial	31 centers in French	Adult patients with severe CAP requiring ICU admission	Hydrocortisone, 200 mg daily for either 4 or 8 days	400	395
Meduri et al. [9]	Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	42 centers in US	Adult patients with severe CAP requiring ICU admission	Methylprednisolone 40 mg loading followed by 40 mg/day through day 7 and progressive tapering for 20 days	297	287
Torres et al. [8]	Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	3 centers in Spain	Adult patients with severe CAP	Methylprednisolone 0.5 mg/kg q12h for 5 days	61	59
Sabry et al. [7]	Double-blind, randomized, controlled trial	2 centers in Egypt	Adult patients with severe CAP requiring ICU admission	Hydrocortisone, loading dose of 200 mg, followed by 300 mg daily for 7 days	40	40
El-Ghamrawy et al. [10]	Double-blind, randomized, controlled trial	Saudi Arabia	Adult patients with severe CAP requiring ICU admission	Hydrocortisone, loading dose of 200 mg, followed by 240 mg daily for 7 days	17	17
Confalonier et al. [6]	Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	6 centers in Italy	Adult patients with severe CAP requiring ICU admission	Hydrocortisone, 200-mg bolus followed by infusion at a rate of 10 mg/hour for 7 days	23	23
Marik et al. [5]	Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	1 center in US	Adult patients with severe CAP requiring ICU admission	Hydrocortisone 10 mg/kg once	14	16

CAP, community-acquired pneumonia; ICU, intensive care unit

- Siete ECA doble ciego
- Cinco ECA multicéntricos

- Dos de los ECA se realizaron en Estados Unidos,
- Los demás se realizaron en España, Arabia Saudita, Italia, Francia y Egipto.

- En este metaanálisis se incluyó un total de 1689 pacientes, de los cuales 852 recibió corticosteroides sistémicos y 837 no recibió corticosteroides.



En general, el grupo de estudio tuvo una tasa de mortalidad más baja el día 30 que el grupo de control (RR 0,61; IC del 95%: 0,44 a 0,85; $p < 0,01$).

Las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas sólo dentro de subgrupos de pacientes específicos, que incluían a aquellos de 60 años o más, sin shock séptico en el momento de la inscripción, con ingreso en la UCI, uso de hidrocortisona y que recibieron corticosteroides \leq ocho días y no realizaron tapering de corticosteroides.

Severe community-acquired
bacterial pneumonia

Hydrocortisone 200 mg IV once, then 10 mg/hr IV infusion for 7 d (14, 66)

Hydrocortisone 200 mg IV daily (for 4 or 8 d based on clinical improvement), then taper (for a total duration of 8 or 14 d duration) (67)

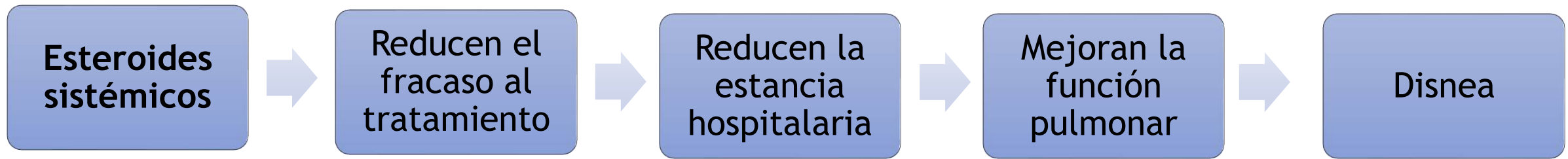
- Hydrocortisone discontinued on ICU discharge

Methylprednisolone 0.5 mg/kg IV every 12 hr for 7 d (within 36 hr of hospital admission, C-reactive protein >150 mg/L) (46)

Methylprednisolone 40 mg IV bolus, then

- Days 1–7: 40 mg/d
- Days 8–14: 20 mg/d
- Days 15–17: 12 mg/d
- Days 18–20: 4 mg/d
- Administered via continuous infusion in ICU, then changed two divided bid, via IV or enteral, after ICU discharge (68)

Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAPOC) se caracterizan por un **aumento de la tos, la producción de esputo y la disnea.**



DOI: 10.1056/NEJMoa2401389
<https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

Journal of the COPD Foundation



Original Research

High-Dose Versus Low-Dose Systemic Steroids in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review

Steroid Type			
Rizzato 1998 ¹³	<u>Deflazacort:</u> Deflazacort hemisuccinate 60 mg IV on days 1-7; n=30.	<u>Methylprednisolone:</u> Methylprednisolone 40 mg IV on days 1-7; n=30.	Adverse effects were less frequent in the deflazacort group; however, the adverse effects noted were minor and not clearly drug-related. There was no difference in dyspnea, wheezing, use of accessory muscles, cyanosis, FEV ₁ , FVC, or peak expiratory flow rate.
Li 2003 ¹²	<u>Dexamethasone:</u> Dexamethasone 0.375 mg/kg IV qD on days 1 through 7-14, then changed to prednisone 30 mg PO qD and reduced by 5 mg every 3 days until taking 5 mg PO qD, then, switched to ICS; n=71.	<u>Methylprednisolone:</u> Methylprednisolone 2 mg/kg IV qD on days 1-3, then reduced by 40 mg every 3 days. After 7-14 days of methylprednisolone IV, switched to prednisone 30mg PO qD and reduced by 5 mg every 3 days until taking 5 mg PO qD, then switched to ICS; n=71.	Methylprednisolone conferred greater benefit on FEV ₁ , symptom score, SpO ₂ , and time to maximal effect. There were no differences in PaO ₂ , sputum culture, or adverse effects.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica



Study ID/Set-ting	Inclusion criteria	AE definition	N partic- ipants includ- ed/Com- pleting	Mean age, years	% males/ % smok- ers	Prestudy SCS use, %	SCS ≤ 7 days	SCS > 7 days	Definition of treat- ment fail- ure
Chen 2005 Chi- na/ inpatients	2 years of continuous productive cough, FEV ₁ / FVC post BD < 0.7, FEV ₁ < 80% predicted. No res- piratory failure, diabetes or bronchial asthma	At least 2 of 3 symptoms: in- creased sputum or dyspnoea or purulent spu- tum	86/81	71	75/44	Not stated	Pred- nisolone 30 mg 7 days	Prednisolone 30 mg/d 10 days + 15 mg/d 5 days	Not known
Gomaa 2008 (abstract only)	FEV ₁ < 50% predicted, no respiratory acidosis	Not stated	42/Not known	Not stated	Not stated	Not stated	Pred- nisolone 30 mg 7 days	Prednisolone 30 mg 15 days	Outcome not reported
Leuppi 2013 Switzerland/5 sites	Age > 40 years, smoking history ≥ 20 pack-years	At least 2 of the following: change in base- line dyspnoea, cough or spu- tum quanti- ty/purulence	314/296	69	60/45	20	5 days: days 1 to 4 methylpred- nisolone 40 mg, days 2 to 5 oral pred- nisolone 40	14 days: days 1 to 4 methyl- prednisolone 40 mg, days 2 to 14 oral 40 mg pred- nisolone	Received open-label glucocorti- coids during index exac- erbation

Etiología

Enfermedades del tejido conectivo



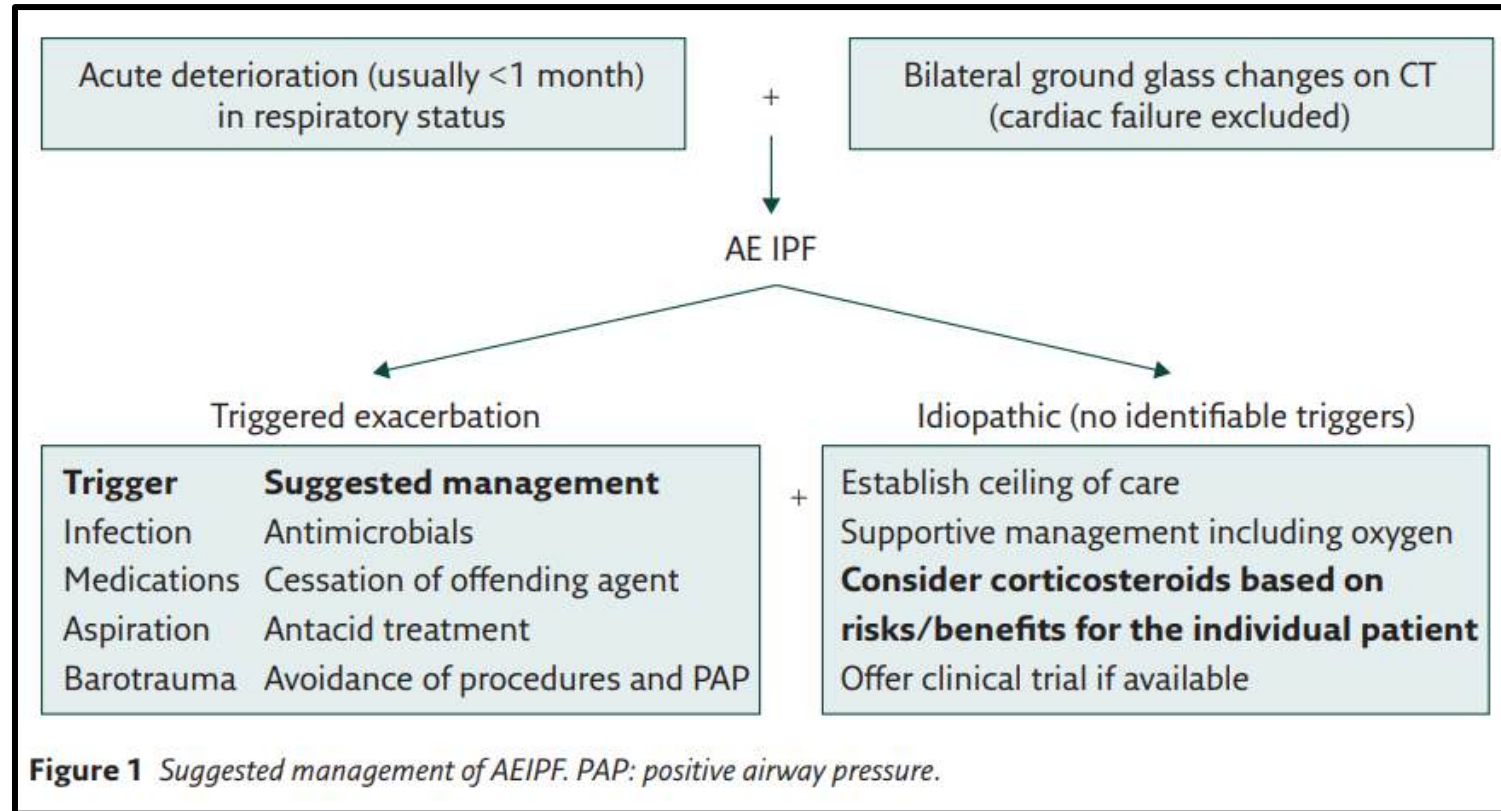
Presente hasta en el 40%

Artritis reumatoide, esclerosis sistémica
y miopatía inflamatoria idiopática.

Los más comunes patrones de EPI.

- Neumonía intersticial no específica NINE.
 - Neumonía intersticial usual NIU
 - Neumonía organizativa OP
- Neumonía intersticial linfocítica NIL
- Neumonía intersticial aguda NIA
 - Daño alveolar difuso DAD
- Neumonía intersticial descamativa

Enfermedad pulmonar intersticial



- Débil recomendación para el uso de corticoesteroides.
- Existe controversia.

Review

Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis



5.10.3. Conclusion

Based on the evidence outlined above, although the evidence level is low, the guideline formulation committee suggests that patients with acute exacerbation of IPF should be treated with corticosteroid therapy including pulse therapy (strength of recommendation 2, quality of evidence D).

Systemic corticosteroids in fibrotic lung disease: a systematic review and meta-analysis

Table 1 Study characteristics of included cohorts

Study	Country	Cohort	Age	Male (%)	Cohort size	Type of fILD	FVC%	Corticosteroids	
De Sadeleer <i>et al</i> ⁶ 2018	Belgium	University Hospitals Leuven between 1 January 2005 and 31	65.3	60.4	109	fHP	72.26	Prednisolone 40mg/day	
								Anticipated absolute effects	
Outcomes		No of participants (studies)				Certainty of the evidence (GRADE)	Relative risk (95% CI)	Risk with none	Risk difference with oral corticosteroids
All-cause mortality		1560 (10 observational studies)				⊕○○○ Very low	RR 1.05 (0.82 to 1.35)	597 per 1000	30 more per 1000 (107 fewer to 209 more)
Change in FVC % (non-IPF)*		155 (2 observational studies)				⊕⊕○○ Low	–		MD 10.89% higher (5.25 higher to 16.53 higher)
Change in FVC % (IPF)*		220 (1 observational study)				⊕○○○ Very low	–		MD 3.8% lower (8.94 lower to 16.83 higher)
		December 2019							
Nagai <i>et al</i> ²⁸ 1999	Japan	Data collected via questionnaire between August 1991 and	NR	72.65	234	IPF	NR	Prednisolone 35mg/day	

No encontramos evidencia de un efecto beneficioso de los corticosteroides sobre la función pulmonar. El efecto sobre la mortalidad sigue siendo muy incierto en ambos grupos.

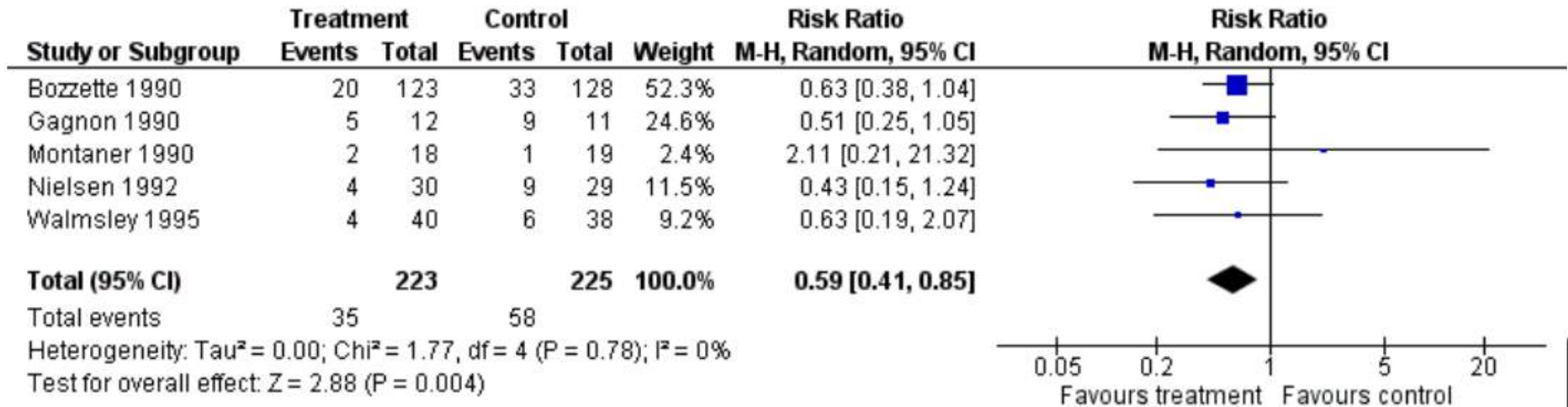
Infección pulmonar en inmunocomprometidos



Los corticoesteroides dosis bajas mejoran los resultados en adultos con VIH y neumonía por *Pneumocystis* moderada a grave.

Presión parcial de oxígeno arterial menor a 70 mm Hg o un gradiente alveolo-arterial mayor a 35 mm Hg con aire ambiente.

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Adjunctive corticosteroids versus no such treatment, outcome: 1.2 Death at 3 to 4 months; adults.





Infección pulmonar en inmunocomprometidos

El tratamiento adyuvante con corticosteroides (CAT) para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) en pacientes no VIH es muy controvertido.

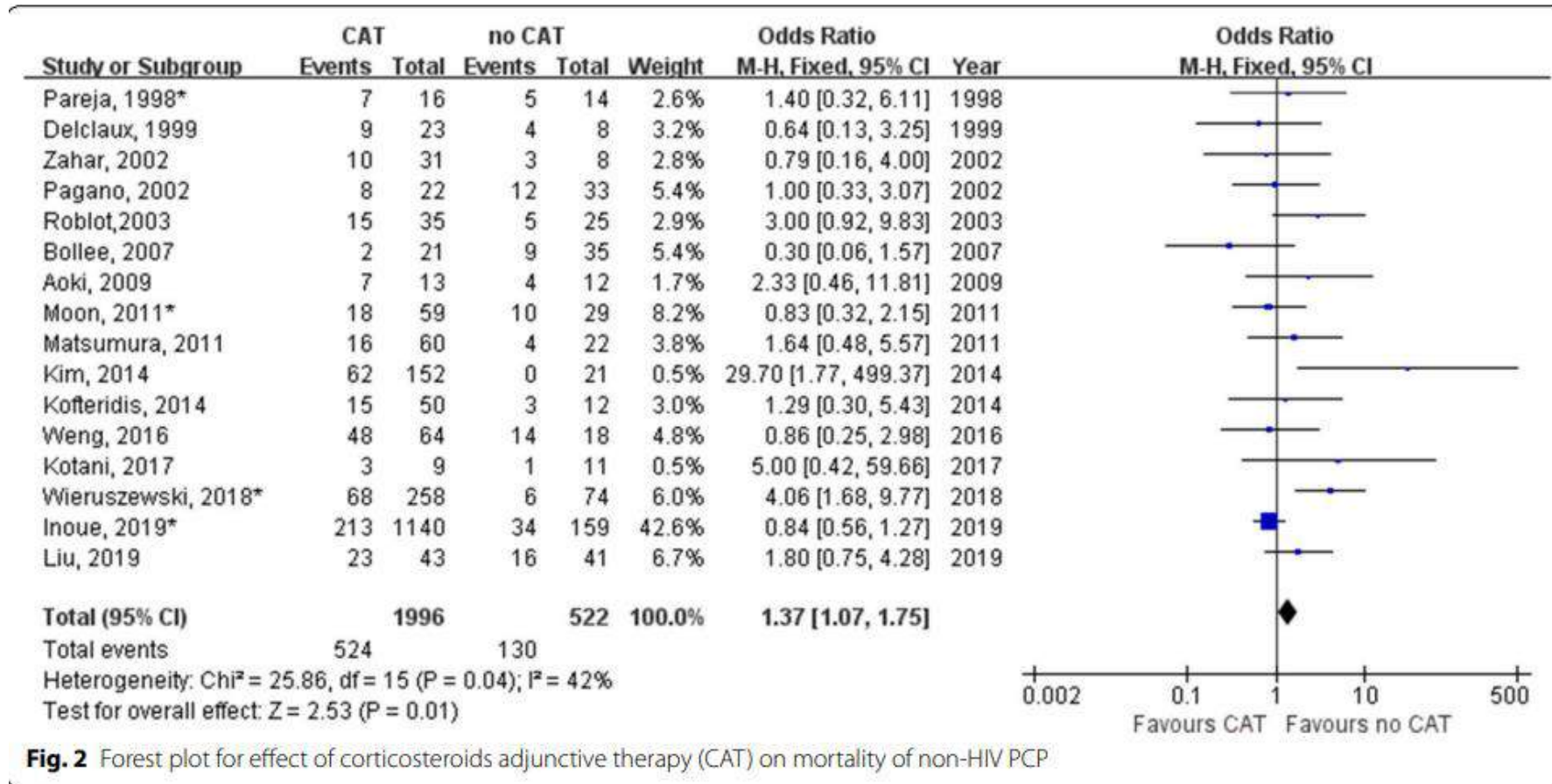


Fig. 2 Forest plot for effect of corticosteroids adjunctive therapy (CAT) on mortality of non-HIV PCP



Infección pulmonar en inmunocomprometidos

El tratamiento adyuvante con corticosteroides (CAT) para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) en pacientes no VIH es muy controvertido.

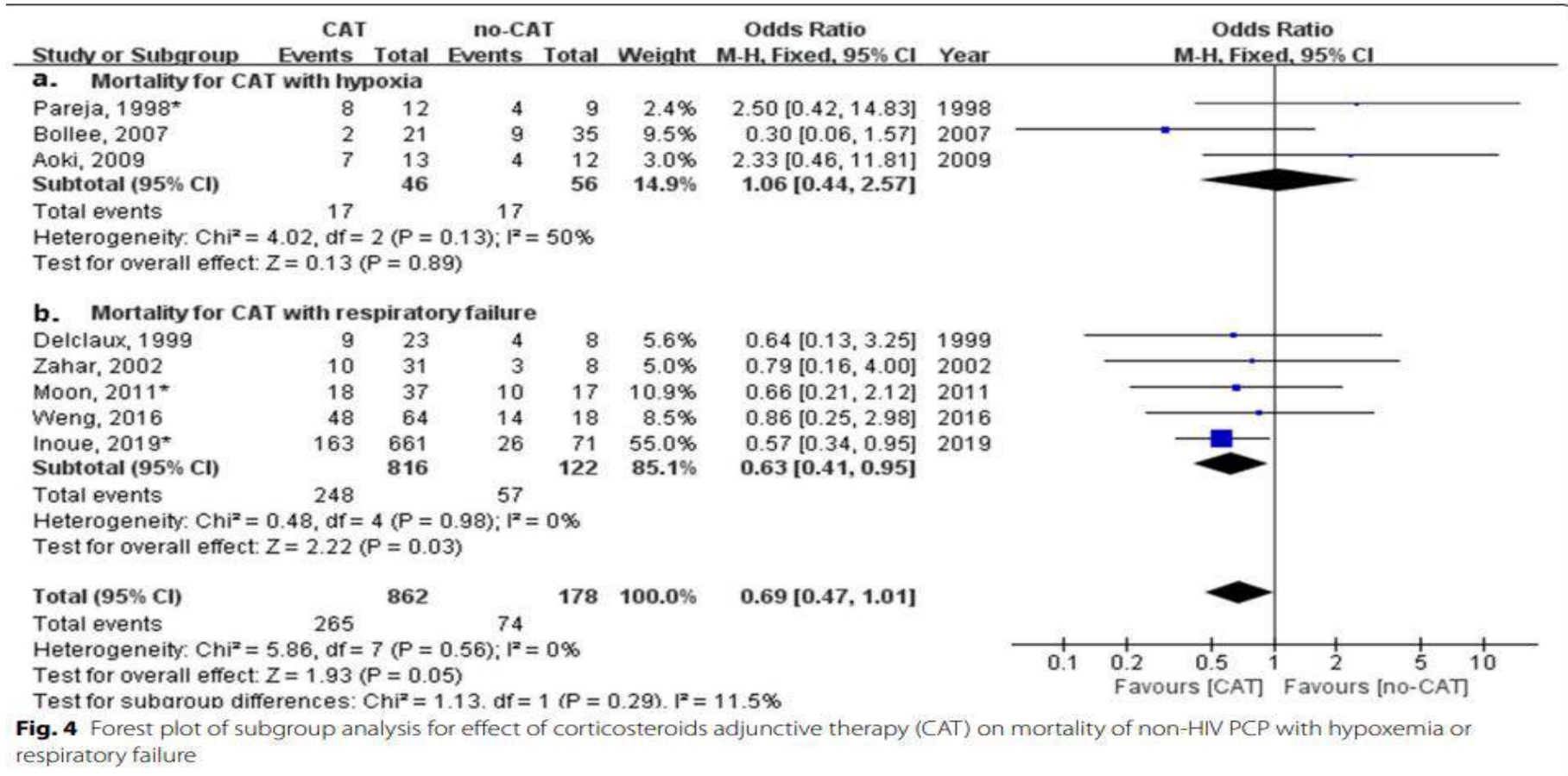



Fig. 4 Forest plot of subgroup analysis for effect of corticosteroids adjunctive therapy (CAT) on mortality of non-HIV PCP with hypoxemia or respiratory failure

Infección pulmonar en inmunocomprometidos



<p><i>Pneumocystis pneumonia</i> in patients with HIV</p>	<p>HIV Medicine Association of IDSA 2019</p> <p> Strongly recommended <i>High evidence</i></p>	<p>Oral prednisone 40 mg twice daily days 1-5, 40 mg once daily days 6-10, 20 mg once daily days 11-21</p>	<p>Moderate to severe <i>Pneumocystis pneumonia</i>, defined as room air PaO₂ <70 mm Hg or alveolar-arterial gradient >35 mm Hg.</p>
---	--	--	---



La tuberculosis miliar (MTB) es una enfermedad mortal causada por la diseminación vía hematológica de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.



Causa rara de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).



En camino nuevos agentes antituberculosos.



Sin embargo, los pacientes con MTB complicado por SDRA tienen un mal pronóstico.



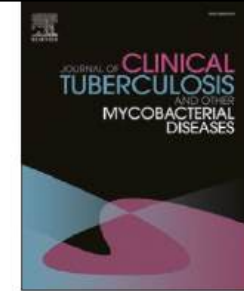
Hasta la fecha, sólo unos pocos estudios han informado sobre MTB complicado por SDRA, con una mortalidad reportada en el rango de 33–100 %



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jctube



Efficacy of steroid pulse therapy for miliary tuberculosis complicated by acute respiratory distress syndrome



Kentaro Wakamatsu^{a,*}, Nobuhiko Nagata^b, Hiroyuki Kumazoe^c, Satoshi Honjo^d,
Minako Hamada^e, Kouta Katsuki^f, Makiko Hara^a, Aiko Nagaoka^a, Naotaka Noda^a,
Ruriko Kiyotani^a, Izumi Fukui^a, Mizuko Ose^a, Katsuyuki Katahira^a, Takashi Akasaki^a,
Sanae Maki^a, Miiru Izumi^a, Masayuki Kawasaki^a, Yasuko Harada^g

- Se utilizaron registros médicos para investigar retrospectivamente el pronóstico y la información clínica de 13 pacientes diagnosticados con MTB complicado por SDRA entre 68 pacientes diagnosticados con MTB en nuestro hospital entre enero de 1994 y octubre de 2016.

Tuberculosis miliar:







- Tres pacientes en el grupo de terapia y 2 en el grupo de no terapia ya habían recibido prednisolona 8 mg/día, 10 mg/día, 20 mg/día, 20 mg/día, 20 mg/día este último al inicio de SDRA.
- En el grupo de terapia, 6 pacientes recibieron metilprednisolona en pulsos de esteroides de 1000 mg/día durante 3 días. (mayor sobrevida)
- 2 pacientes recibieron Metil prednisolona 500 mg/día durante 3 días. (mayor sobrevida)
- De estos 8 pacientes, 3 recibieron esteroides. Terapia de mantenimiento.
- La terapia con pulsos de esteroides fue iniciado al ingreso en 3 de 6 pacientes que ya habían desarrollado SDRA al ingreso y 3 iniciaron tratamiento al día siguiente del ingreso. Dos pacientes que desarrollaron SDRA después de la hospitalización comenzaron la terapia el día del inicio.

Tuberculosis miliar:



- Tres pacientes en el grupo de terapia y 2 en el grupo de no terapia ya habían recibido prednisolona 8 mg/día, 10 mg/día, 20 mg/día, 20 mg/día, 20 mg/día este último al inicio de SDRA.
- En el grupo de terapia, 6 pacientes recibieron metilprednisolona en pulsos de esteroides de 1000 mg/día durante 3 días. (mayor sobrevida)
- 2 pacientes recibieron Metil prednisolona 500 mg/día durante 3 días. (mayor sobrevida)
- De estos 8 pacientes, 3 recibieron esteroides. Terapia de mantenimiento.
- La terapia con pulsos de esteroides fue iniciado al ingreso en 3 de 6 pacientes que ya habían desarrollado SDRA al ingreso y 3 iniciaron tratamiento al día siguiente del ingreso. Dos pacientes que desarrollaron SDRA después de la hospitalización comenzaron la terapia el día del inicio.

POPULATION	RECOMMENDATIONS	TREATMENT REGIMEN AND ADDITIONAL REMARKS	
Outpatients with COVID-19 Hospitalized patients who do not require supplemental oxygen	NIH COVID-19 Treatment Guidelines  Strongly recommended against <i>Moderate evidence</i>	NA	In the RECOVERY trial, no survival benefit was observed with dexamethasone. In an observational cohort study, use of dexamethasone was associated with higher mortality in hospitalized patients with COVID-19 who did not require supplemental oxygen.
Hospitalized patients with COVID-19 who require conventional oxygen	 Strongly recommended <i>Moderate evidence</i>	Dexamethasone 6 mg once daily for up to 10 d (dosing for critically ill patients was not addressed by the guidelines)	<i>Conventional oxygen</i> refers to oxygen supplementation that is not HFNC oxygen, NIV, MV, or ECMO. Use of dexamethasone 6 mg/d for 10 d or until hospital discharge significantly reduced mortality in the RECOVERY trial.
Hospitalized patients with COVID-19 who require HFNC oxygen, noninvasive ventilation, or invasive mechanical ventilation	 Strongly recommended <i>High evidence</i>		Dexamethasone was shown to reduce mortality in critically ill patients with COVID-19 in a meta-analysis of 7 randomized clinical trials.
Influenza pneumonia	ATS/IDSA 2019  Conditionally recommended against <i>Low evidence</i>	NA	Evidence is based on only observational studies.



Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Cell Type	Glucocorticoid Effects On Cellular Responses	Laboratory Finding(s)	Clinical Implications ^a
Neutrophils [11–15]	↑ Production ↓ Extravasation	Neutrophilia and impaired phagocytic activity	↑ Risk of common bacterial and viral infections [52, 53]
Eosinophils [16, 17]	↑ Apoptosis ↓ TLR signaling	Eosinopenia	↑ Risk of fungal infections
Basophils [18]	↑ Apoptosis	Basopenia and decreased histamine release	Limited clinical relevance
Mast cells [19–21]	↓ Cytokines, chemokine, and arachidonic acid derivative production, as well as FcεRI expression	Decreased histamine release and antiallergic actions	Limited clinical relevance
Macrophages and monocytes [11, 12, 22–26, 31, 32]	↑ Pro-resolution cytokine ↓ Inflammatory cytokine production, TLR signaling	Limited impact on macrophage function, although impaired opsonization and T _H -cell activation	↑ Risk of intracellular infections (eg, <i>Legionella</i> species, <i>Salmonella</i> species), MTB, and fungal infections
Natural killer cells [33, 34]	↑ Activation ↓ Inflammatory cytokine production	Reduced cytotoxicity	↑ Risk of viral infections or reactivation (eg, HSV, HZ, CMV) and fungal infections
Dendritic cells [39]	↑ Apoptosis ↓ Inflammatory cytokine production, antigen presentation, maturation	Decreased T-cell activity	Limited clinical relevance (although contributes significantly to T-cell response)
T _H cells (CD4 cells) [35, 36, 38, 42, 45]	↑ Apoptosis ↓ T _H 1 > T _H 2 and T _H 17 cell response and inflammatory cytokine production, T-cell signaling	Decreased number of circulating T _H cells with shift from cell-mediated immunity to humoral-mediated immunity	↑ Risk of bacterial, viral, and fungal infections or reactivation, including intracellular (eg, <i>Legionella</i> species, <i>Salmonella</i> species) and opportunistic infections, (eg, MTB, <i>P. jirovecii</i> , candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis, SHS)
Cytotoxic T cells (CD8+ T cells) [37]	↑ Apoptosis ↓ Inflammatory cytokine production, T-cell signaling	Reduced cytotoxicity	↑ Risk of viral infections or reactivation (eg, HSV, HZ, CMV)
B cells [4, 46–48]	↑ BAFF, IL-10, Blimp-10, apoptosis ↓ B-cell receptor signaling and TLR-7 signaling	Decreased number of circulating B cells and lower plasma immunoglobulins, except for IgE	↑ Risk of <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> [50, 51]

En pacientes con diagnóstico de choque séptico la recomendación de manejo con corticoesteroides es:



- a. Metilprednisolona
- b. Prednisona + hidrocortisona
- c. Hidrocortisona + fluodrocortisona
- d. Ninguno de los anteriores

Tiene utilidad el uso corticoesteroides en pacientes con EPOC exacerbado:



a. Si

b. No

Si se define el uso de corticoesteroides en pacientes con enfermedad intersticial no FPI, las dosis deben ser:



- a. Bolos de esteroides
- b. Altas dosis de prednisona $> 1\text{mg/kg/día}$, con dosis máximas de 80 mg
- c. Bajas dosis de prednisona $< 0.75\text{mg/día}$ con dosis máximas de 40 mg
- d. Considerar hidrocortisona en reemplazo de la prednisona

¿Los corticoesteroides son útiles en que pacientes cuando hay infección por P. jirovecii?



- a. Todos los pacientes que tengan la enfermedad
- b. Pacientes que reciben esteroides orales
- c. Pacientes con terapia biológica independiente de la que se administre
- d. Pacientes VIH

Evidencia moderada-fuerte:

NAC
EPOC exacerbado

Evidencia debil-moderada:

Exacerbación de enfermedad intersticial
Enfermedad intersticial asociada a enfermedades autoinmunes
SDRA
Infección por pneumocystis - VIH





Evidencia débil:

TBC miliar
Infección por pneumocystis - No VIH



GRACIAS.



-  Neumologica
-  Neumologica
-  Neumologica
-  Fundación Neumológica Colombiana

Volúmenes Pulmonares

Estandarización – Actualización 2023

Gustavo Adolfo Hincapié Díaz

Medicina Interna – Neumología

Hospital Militar Central

Profesor Titular Universidad Militar Nueva Granada

Director de programa de postgrado de neumología

Miembro emérito de Astoneumocito

Núcleo operativo de comité de función pulmonar

- Empleado
 - Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada
- Medico Adscrito
 - Clínica del Country – Coordinador Laboratorio Pulmonar
- Conferencista
 - Astra Zeneca, Boehringer, Novartis, Fisher & Pykel, La boutique del cuidado respiratorio
- Participante en Reunión de expertos
 - GSK, Boehringer, Sanofi
- No tengo vínculos con la industria tabacalera y rechazo a los médicos que sin los tienen
- Todos los conceptos son de carácter personal, no corresponden a políticas institucionales del Hospital Militar, de la universidad Militar Nueva Granada, ni de la Clínica del Country



COLOMBIA
POTENCIA DE LA
VIDA



Grupo Social y Empresarial
de la Defensa



HOSPITAL MILITAR CENTRAL



EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
ERS OFFICIAL DOCUMENTS
N.R. BHAKTA ET AL.

European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update

Nirav R. Bhakta¹, Aisling McGowan², Kathryn A. Ramsey ³, Brigitte Borg^{4,5}, Jana Kivastik⁶,
Shandra Lee Knight⁷, Karl Sylvester^{8,9}, Felip Burgos ¹⁰, Erik R. Swenson^{11,12}, Kevin McCarthy¹³,
Brendan G. Cooper¹⁴, Francisco García-Río ¹⁵, Gwen Skloot¹⁶, Meredith McCormack¹⁷, Carl Mottram¹⁸,
Charles G. Irvin¹⁹, Irene Steenbruggen ²⁰, Allan L. Coates²¹ and David A. Kaminsky²²





Nomenclatura

La VTG o TGV corresponde a la medición de

- A. Capacidad Pulmonar Total
- B. Capacidad Inspiratoria Máxima
- C. Capacidad funcional residual
- D. Volumen residual

Nomenclatura



AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS
AMERICAN THORACIC SOCIETY



Pulmonary Terms and Symbols

A Report of the ACCP-ATS Joint Committee on
Pulmonary Nomenclature*

Nomenclatura

- CFR (FRC) es el volumen de gas presente en el pulmón al final de la espiración pasiva durante la respiración normal
- VRE (ERV) es el volumen de gas que se puede exhalar al máximo desde el volumen pulmonar al final de la espiración
- VR (RV) se refiere al volumen de gas que queda en el pulmón después de la exhalación máxima
- El volumen máximo de gas que se puede inspirar de CFR a CPT se denomina capacidad inspiratoria (CI)

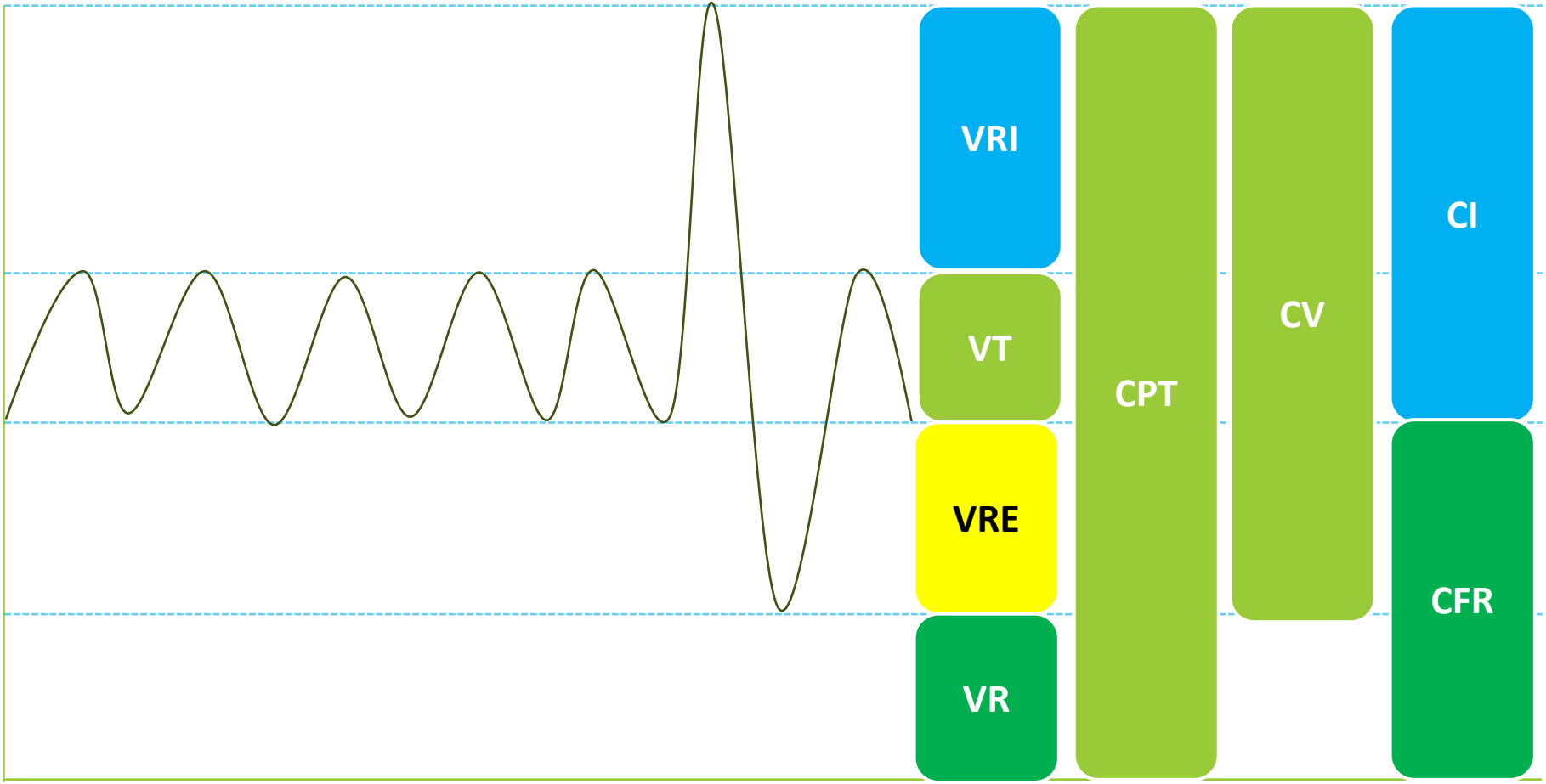


Definiciones

- El término “volumen pulmonar” se refiere al volumen de gas dentro de los pulmones, medido por pletismografía corporal, dilución de gas o lavado.
- El volumen total del pulmón en inspiración máxima es la CPT y se puede dividir en subdivisiones que son volúmenes o capacidades
- Los volúmenes pulmonares se pueden combinar para formar capacidades pulmonares, que incluyen capacidad vital (VC), capacidad inspiratoria (CI), CFR y CPT



Volúmenes y capacidades pulmonares estáticos basados en curva volumen - tiempo

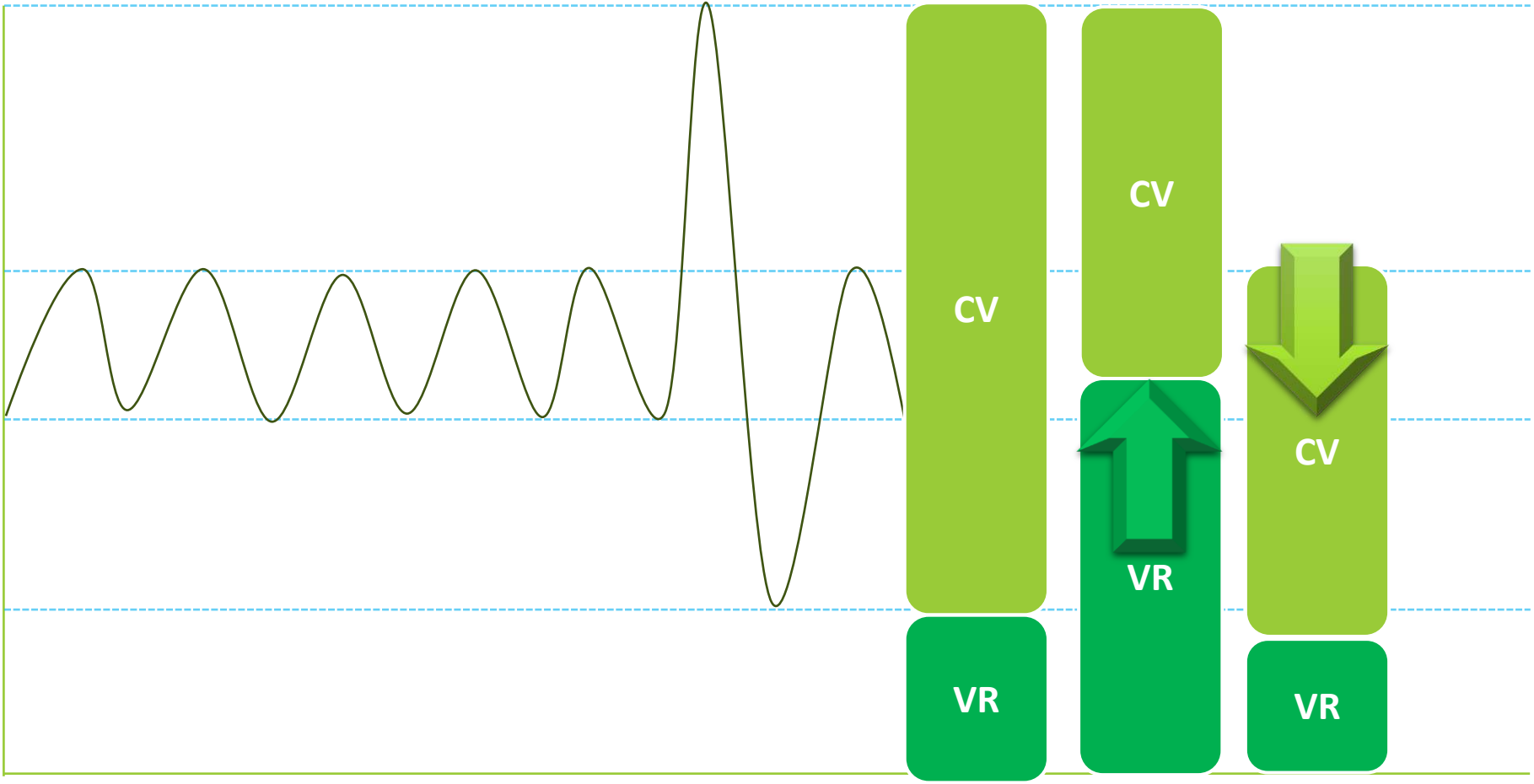


Antecedentes

- Agregan información diagnóstica importante a lo que se puede deducir de la espirometría sola



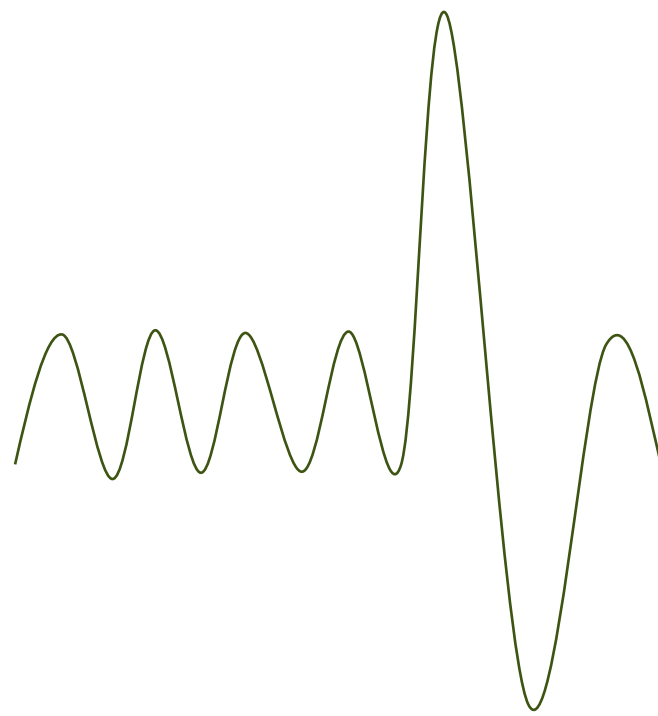
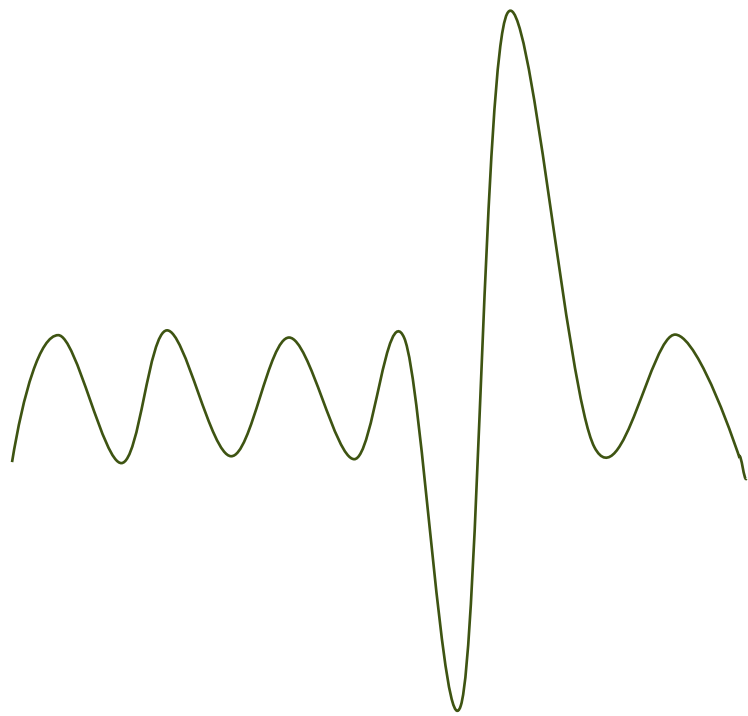
Volúmenes y capacidades pulmonares estáticos basados en curva volumen - tiempo



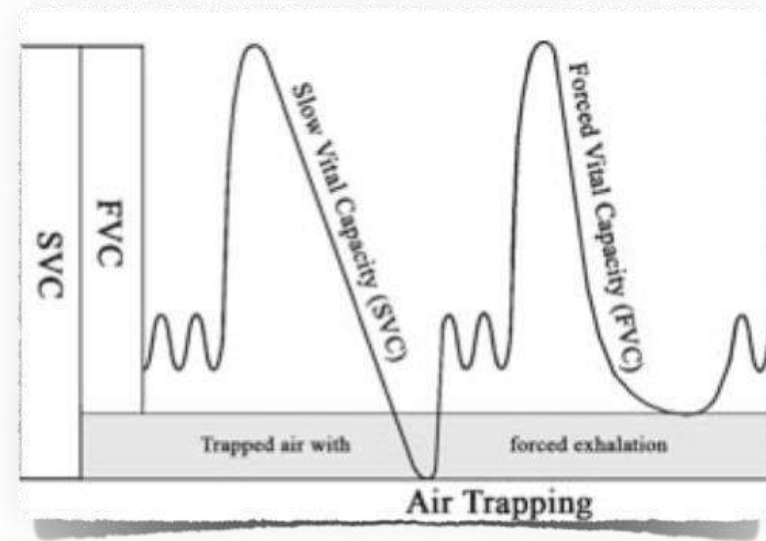
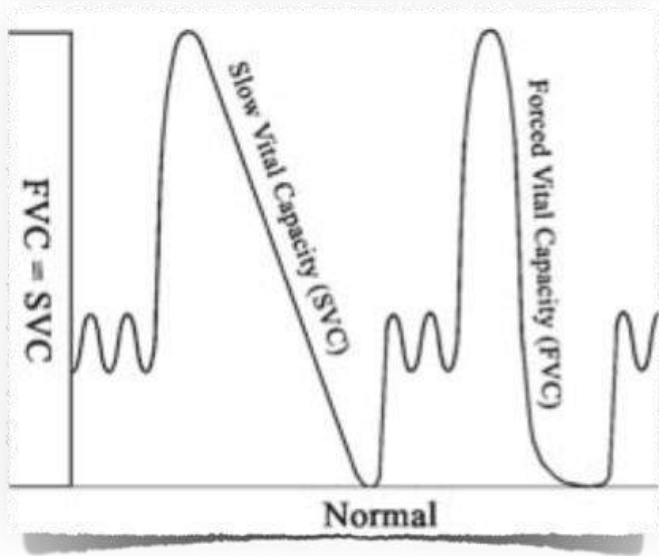
Capacidad vital

- La CV es el cambio de volumen en la boca entre las posiciones de inspiración completa (CPT) y espiración completa (VR).
- Capacidad vital inspiratoria, la medición se realiza de manera relajada, desde una posición de espiración completa hasta una inspiración completa
- Capacidad vital espiratoria (CVE), la medición se realiza de manera similar desde una posición de inspiración completa hasta una espiración completa

Medición de CV



FVC \approx SVC

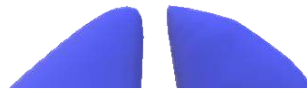


Capacidad funcional residual

- La determinación de la FRC es el componente clave en la medición de los volúmenes pulmonares
- Lograr una FRC estable durante la respiración corriente
- VT espiratorio final estable, al menos tres respiraciones corrientes con la diferencia entre el volumen pulmonar espiratorio final máximo y mínimo dentro del 15 %
- La CFR medida por pletismografía (CFR_{pleth}) incluye compartimentos pulmonares no ventilados, así como ventilados, y, por lo tanto, puede producir resultados más altos que los métodos de gases

Capacidad funcional residual

- La CFR en pletismografía puede ser mayor por el gas intrabdominal, sin embargo no es mayor a 100 mL
- En casos de obstrucción grave del flujo aéreo, la CFR en Pletismografía, puede sobreestimarse, cuando las frecuencias de jadeo superan >1 Hz
- El volumen de gas torácico, (TGV o V_{TG})
 - Es el volumen de gas dentro del tórax en tiempo y presión alveolar definida
 - Como se trata de un término inespecífico, se sugiere no utilizarlo. Se prefiere VL_{pleth} o CFR_{pleth}



Ventajas

Desventajas

Pletismografía corporal: mide el volumen de todo el gas comprimible.

Período de prueba más corto

Mide todos los gases torácicos

Requiere poco tiempo para repetir las mediciones

Técnicamente difícil de administrar y realizar
Potencial de claustrofobia

Puede sobreestimar el FRC en obstrucciones graves
Mayor costo de equipo y requisitos de espacio

La cabina puede no adaptarse al peso o tamaño del paciente

Lavado de respiración múltiple: mide el volumen de gas en áreas ventiladas

Técnica de respiración tranquila para medir la FRC.

Requiere volúmenes corrientes ligeramente mayores
Período de prueba más largo

Requiere más tiempo para repetir las mediciones
Puede subestimar la CRF en enfermedad pulmonar obstructiva
Riesgo potencial para pacientes con ventilación sensible a niveles elevados de oxígeno inspirado

Dilución de helio: mide el volumen de gas en áreas ventiladas

Técnica de respiración tranquila para medir la FRC.

Período de prueba más largo

Requiere absorbente de CO₂, desecante y purga de O₂
Requiere más tiempo para repetir las mediciones
Puede subestimar la FRC en la enfermedad pulmonar obstructiva



Medición de Subdivisiones pulmonares

- Independientemente de la técnica que se utilice para medir la CFR es necesario medir el VC y una de sus subdivisiones, CIM o VRE, para calcular la CPT y VR
- Recomendación
- Inmediatamente después de la de CFR, se realiza una maniobra CI
- A la maniobra CI le sigue una maniobra CV lenta hasta VR.

La VTG o TGV corresponde a la medición de

- A. Capacidad Pulmonar Total
- B. Capacidad Inspiratoria Máxima
- C. Capacidad funcional residual
- D. Volumen residual

Secuencia

Estudios dinámicos: Espirometría, Curva de flujo-volumen, PEF

Volúmenes pulmonares estáticos

Inhalación de agente broncodilatador

Capacidad de difusión

Repetir estudios dinámicos (si se administró broncodilatador)

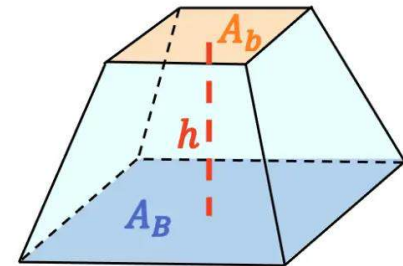
El orden de las pruebas debe mantenerse constante para evitar introducir una variabilidad imprevista en los resultados de las pruebas



Método Radiológico



Volumen de un Tronco de Pirámide



$$V = \frac{h}{3} \cdot (A_B + A_b + \sqrt{A_B \cdot A_b})$$

$$V = \frac{h}{3} * \frac{AB + Ab + \sqrt{AB \cdot Ab}}{3}$$



Dilución con Helio

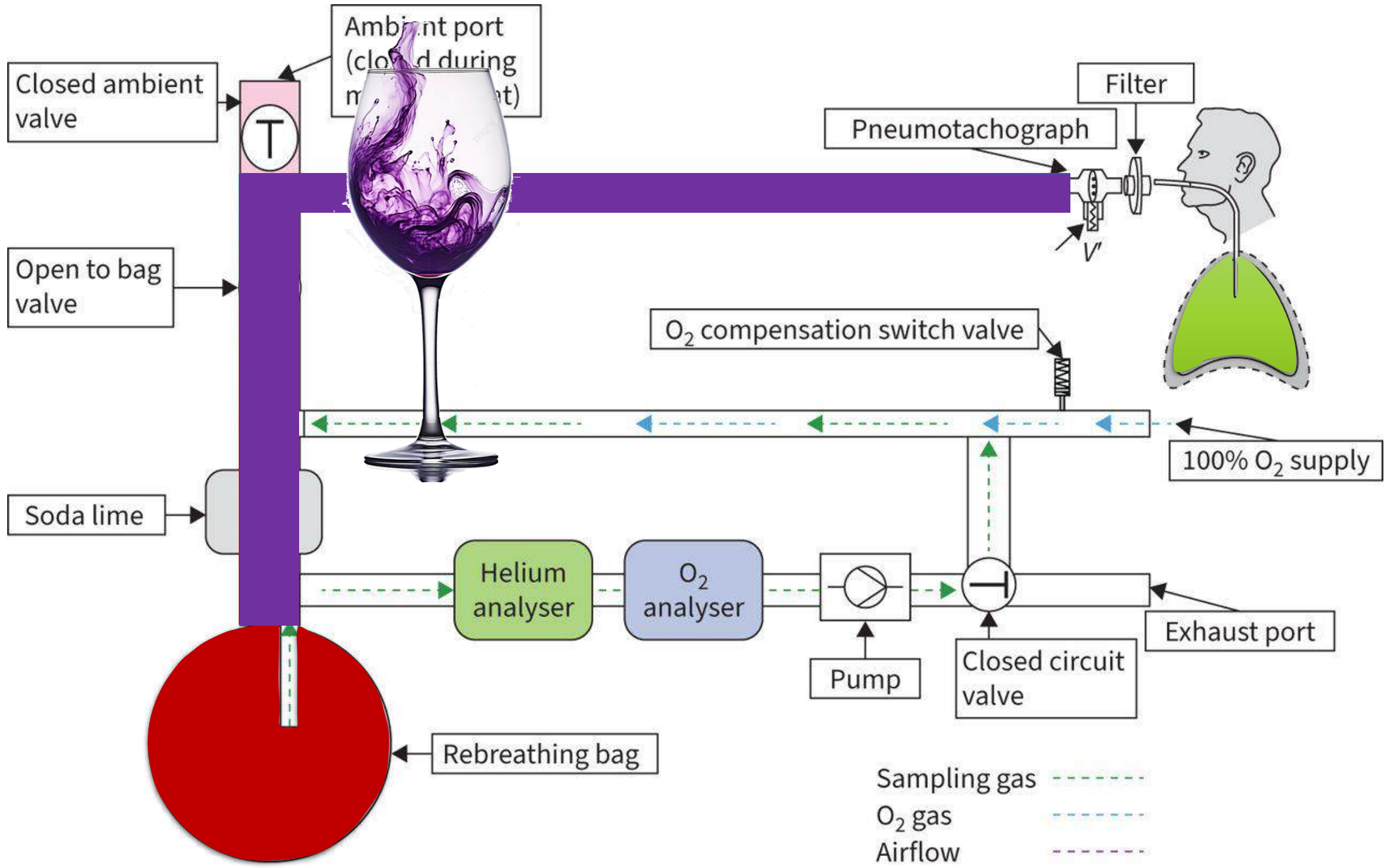
La propiedad del helio, que le permite ser útil en la medición de volúmenes es:

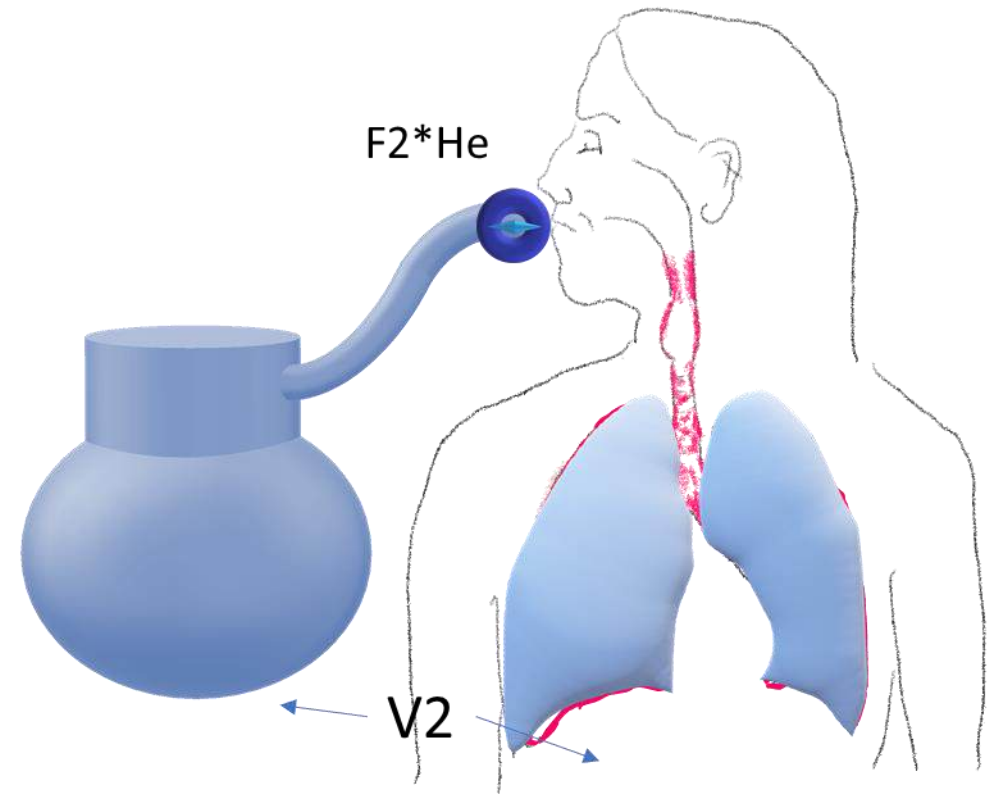
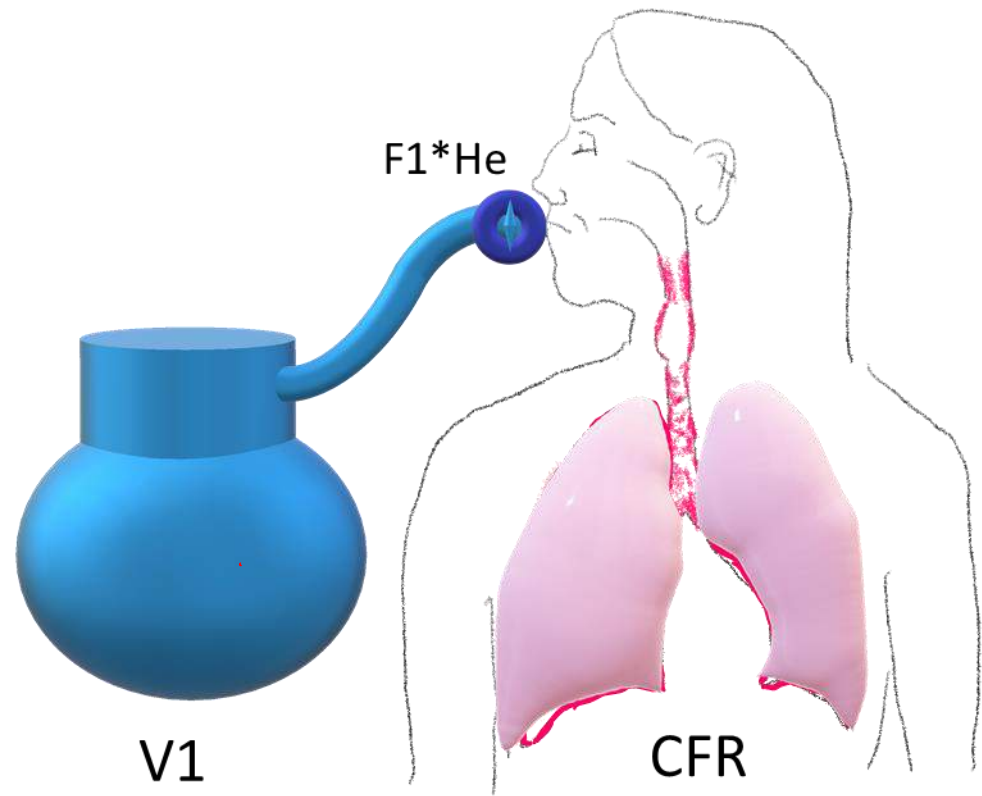
- A. Difunde a través de la membrana alveolocapilar
- B. No se metaboliza en el pulmón y se recupera el 100% en la espiración
- C. Tiene alta afinidad por la hemoglobina
- D. Se intercambia con oxígeno en cada respiración

Dilución con Helio

- El espirómetro se llena con una concentración conocida de helio
- 9-14% de helio, 21% de oxígeno, aire para equilibrio
- Bolsa de re inhalación desde la cual el paciente inhalará y exhalará hasta que se alcance el equilibrio







$$\text{CFR} + \text{VD} = V_1 \left(\frac{F_1 \text{He} - F_2 \text{He}}{F_2 \text{He}} \right)$$

La propiedad del helio, que le permite ser útil en la medición de volúmenes es:

- A. Difunde a través de la membrana alveolocapilar
- B. No se metaboliza en el pulmón y se recupera el 100% en la espiración
- C. Tiene alta afinidad por la hemoglobina
- D. Se intercambia con oxígeno en cada respiración



Lavado de Nitrógeno

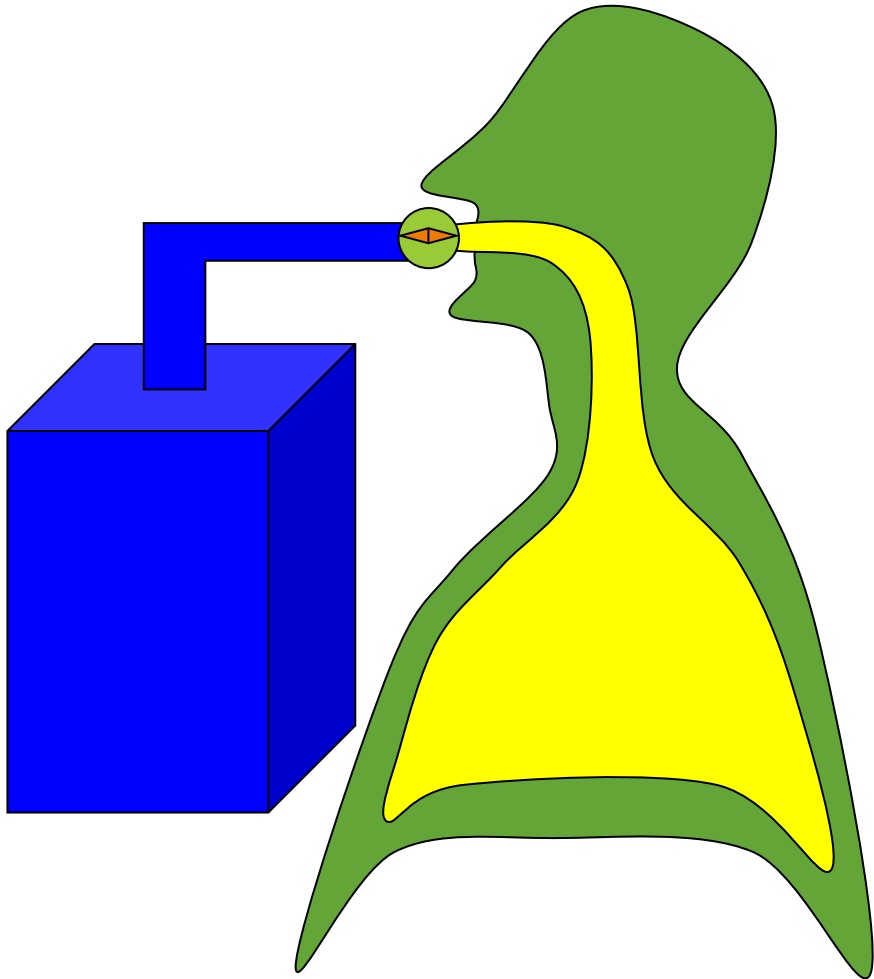
Para medir volúmenes por lavado de nitrógeno se utiliza

- A. Inhalación de oxígeno al 100%
- B. Inhalación en circuito cerrado de aire con mayor cantidad de nitrógeno
- C. Inhalación de una mezcla de gases donde el Nitrógeno debe ser superior al 80%
- D. Mezcla de CO₂, He, Oxígeno y balance de nitrógeno

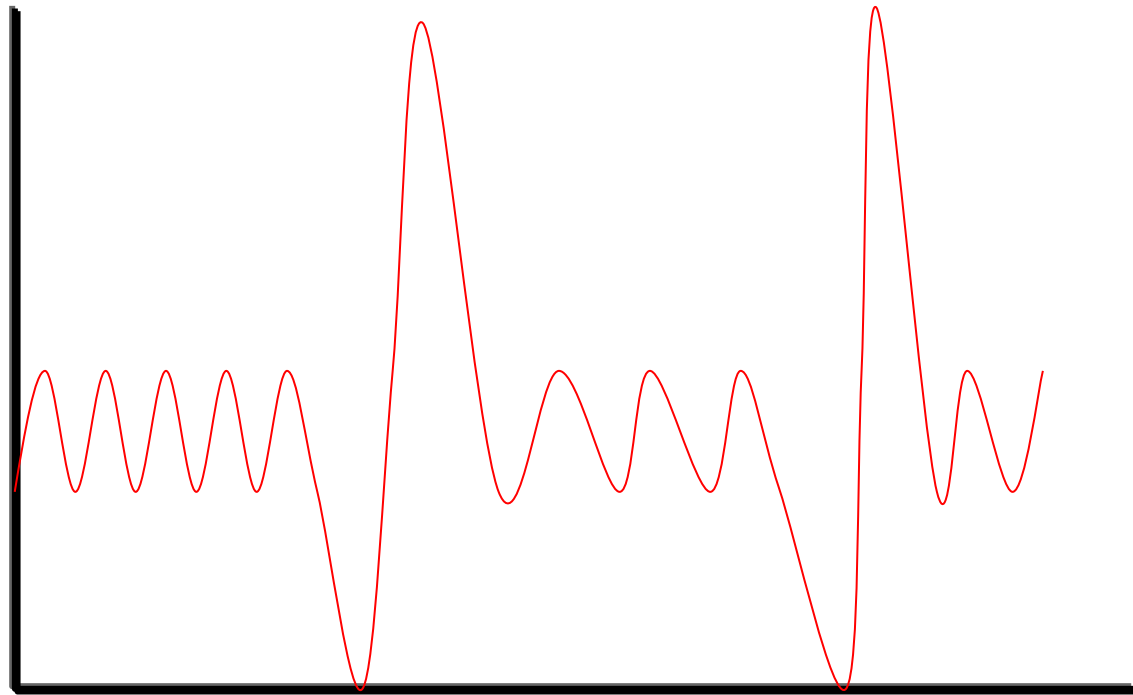
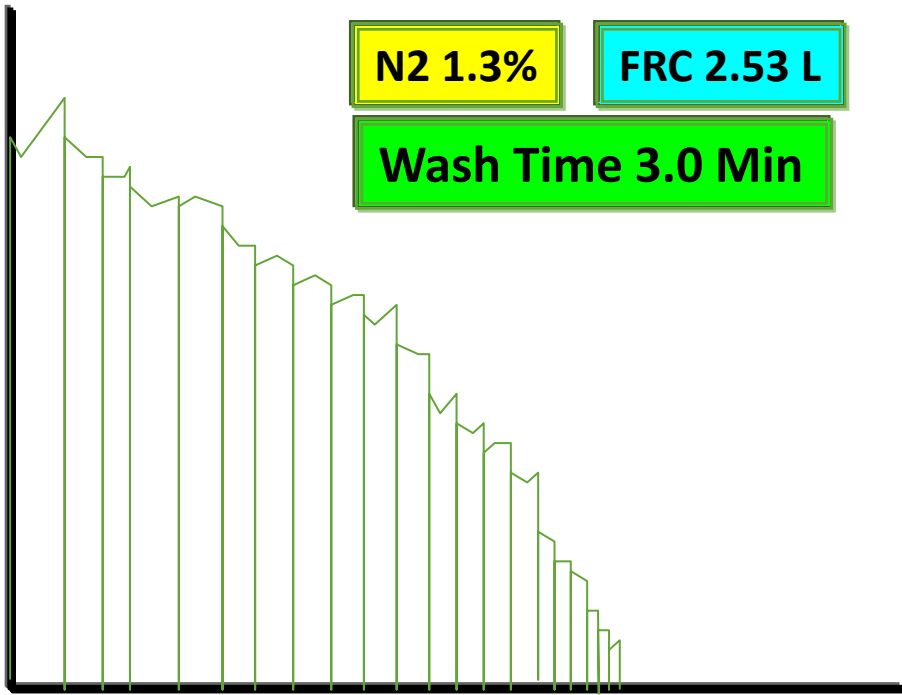
Lavado con múltiples respiraciones

- Se basa en el lavado de un gas trazador inerte de los pulmones a lo largo de múltiples respiraciones corrientes.
- El gas trazador puede ser un gas endógeno (*p. ej.*, N_2) lavado al respirar oxígeno al 100%
- Gas exógeno (*p. ej.*, hexafluoruro de azufre) lavado usando aire ambiente.
- La CFR medida por MBW (FRC_{MBW}) representa el volumen pulmonar al final de la espiración en comunicación directa con la apertura de la vía aérea

Lavado de Nitrógeno



- Lavado de nitrógeno de los pulmones mientras se respira O_2 al 100%
- Medición indirecta de la concentración de Nitrógeno, eliminando contenido de O_2 y CO_2 espirados.



Para medir volúmenes por lavado de nitrógeno se utiliza

- A. Inhalación de oxígeno al 100%
- B. Inhalación en circuito cerrado de aire con mayor cantidad de nitrógeno
- C. Inhalación de una mezcla de gases donde el Nitrógeno debe ser superior al 80%
- D. Mezcla de CO₂, He, Oxígeno y balance de nitrógeno



Pletismografía

Si un paciente tiene CPT medida por pletismografía 6,69 Lts (136%) y por lavado de Nitrógeno 5,90 Lts (120%), el enunciado mas apropiado es:

- A. No se ajusto adecuadamente la temperatura de la cabina
- B. El valor por lavado de nitrógeno tiene errores por lo que lo ideal es medir con pletismografía
- C. El paciente tiene hiperinsuflación y enfermedad bulosa
- D. Dado que las diferencias no son significativas no es importante la discrepancia

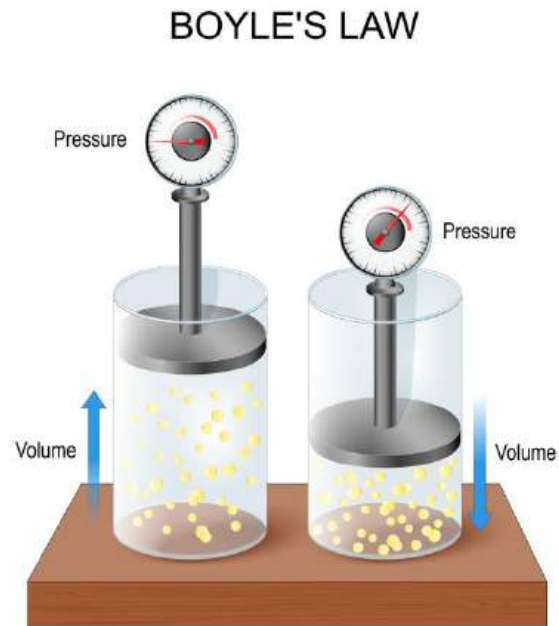
Medición de volúmenes por pletismografía

- El termino volumen de gas torácico (TGV o VTG), se refiere a la medición del gas intratoracico al ocluir el flujo aéreo
- El volumen es el gas comprimido dentro del tórax
- El termino FRC_{pleth} hace referencia a la CFR durante respiración a VT. Se requiere corrección del VTG, para obtener la CFR



Ley de Boyle

En condiciones isotérmicas, cuando se comprime o descomprime una masa constante de gas, el volumen del gas disminuye o aumenta y la presión del gas cambia de manera que el producto del volumen y la presión en un momento dado es constante

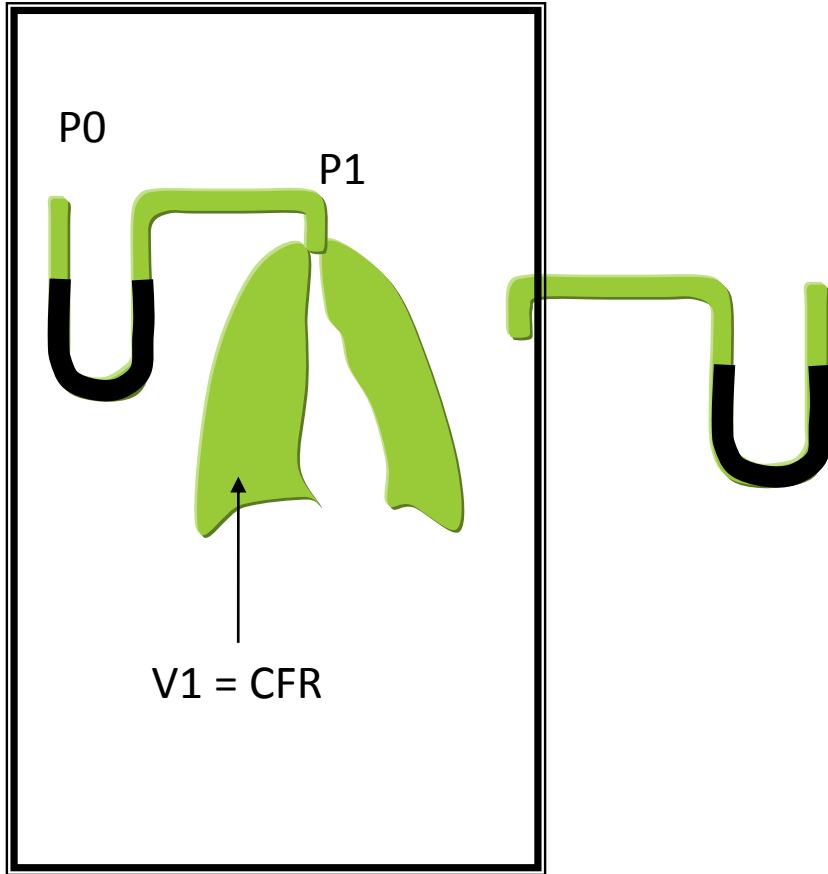


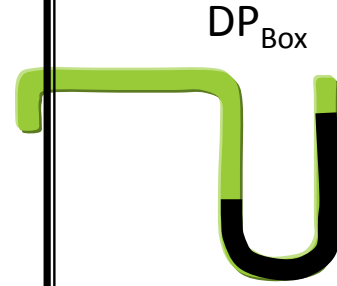
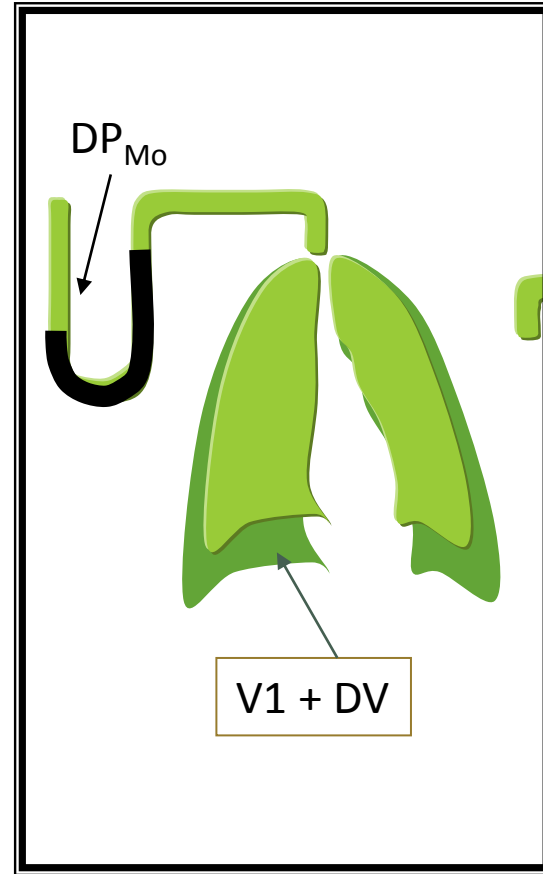
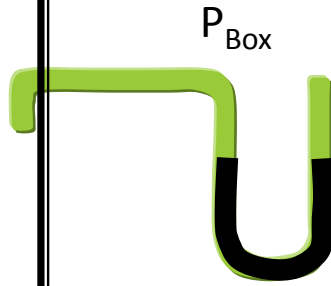
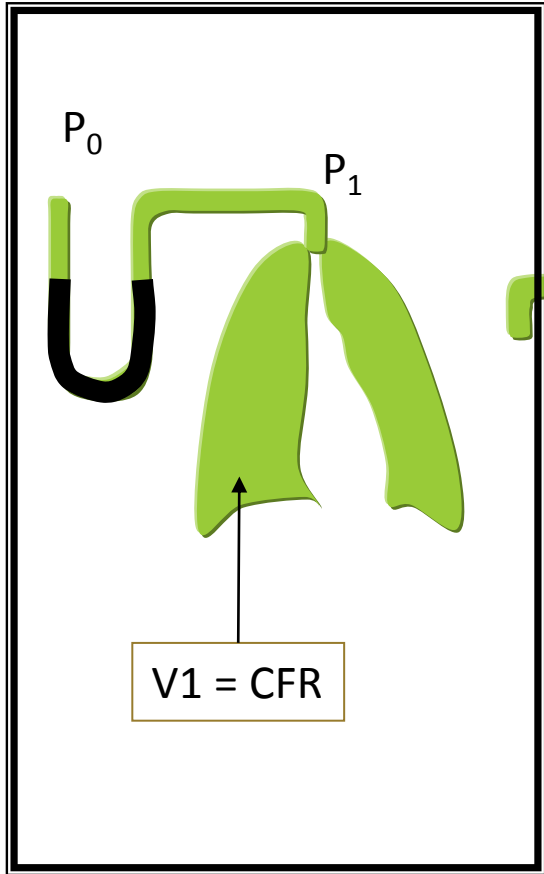
Pletismografía

- $P_{alv_1} \times VTG_1 = P_{alv_2} \times VTG_2$
- $P_{alv_1} \times VTG_1$ son presión y volumen alveolar antes de maniobra de compresión y descompresión
- $P_{alv_2} \times VTG_2$ después de la maniobra

$$VTG = \Delta V / \Delta P \times P_{alv_2}$$

$$VTG = \Delta V / \Delta P \times P_B$$





$$P_1 * V_1 = P_2 * V_2$$

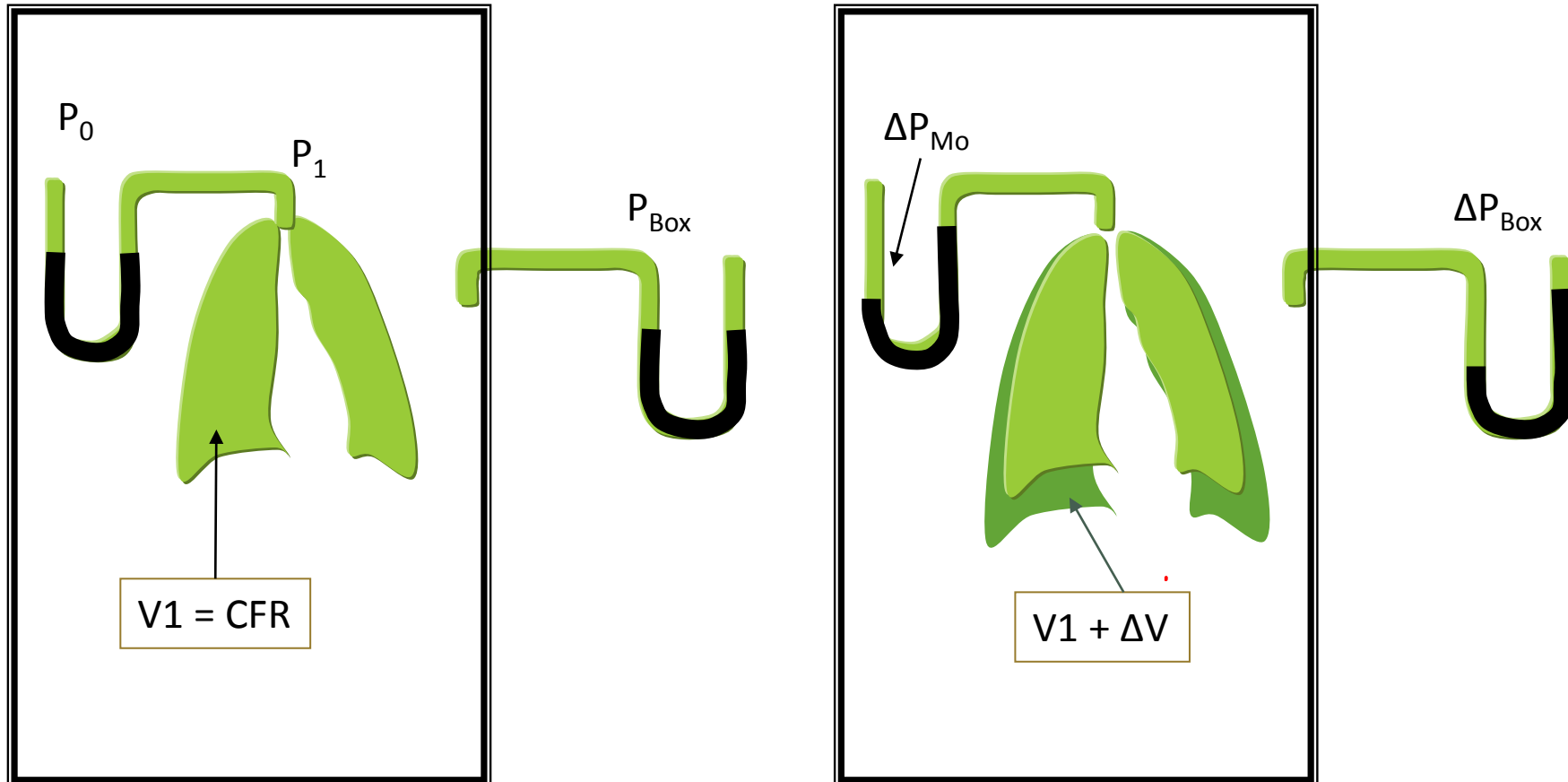
$$P_1 * V_1 = (P_1 - \Delta P) * (V_1 + \Delta V)$$

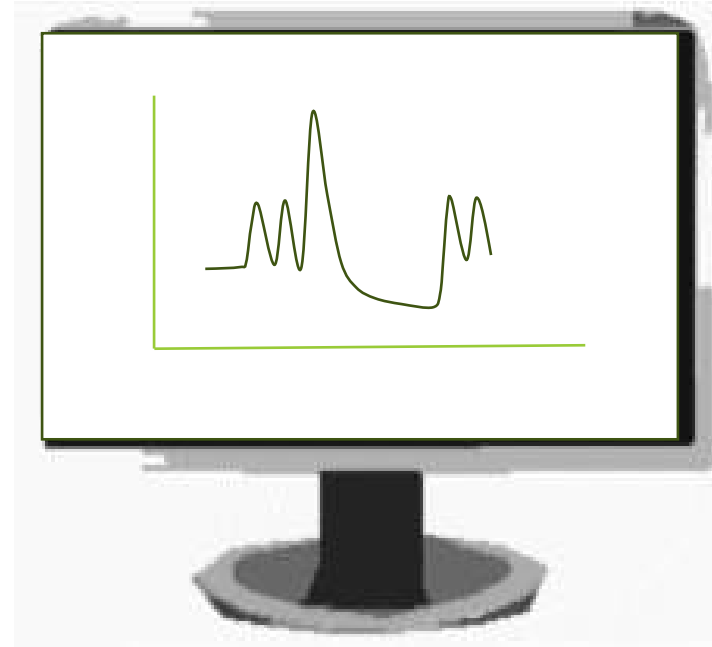
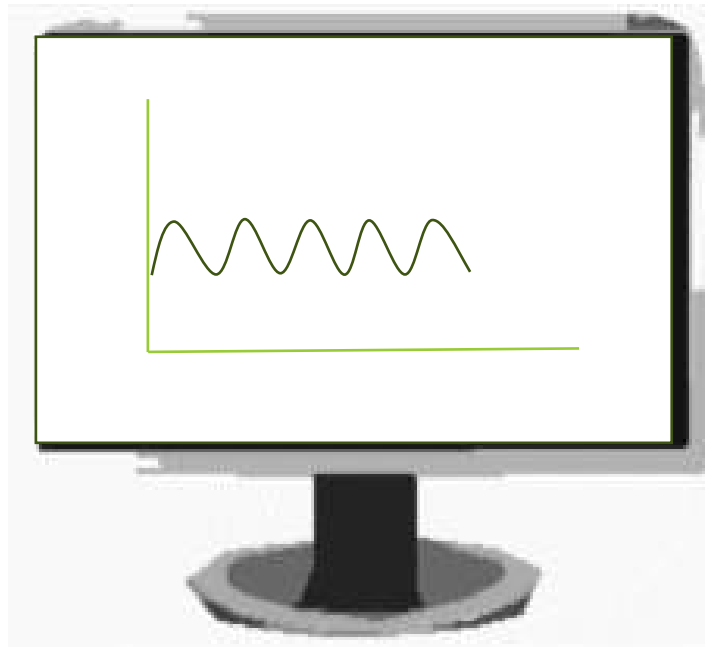
$$= P_1 * V_1 - V_1 \Delta P + P_1 \Delta V - \Delta P \Delta V$$

$$V_1 \Delta P = P_1 V_1 - P_1 V_1 + P_1 \Delta V$$

$$V_1 \Delta P = P_1 \Delta V$$

$$V_1 = P_1 \Delta V / \Delta P$$





Si un paciente tiene CPT medida por pletismografía 6,69 Lts (136%) y por lavado de Nitrógeno 5,90 Lts (120%), el enunciado mas apropiado es:

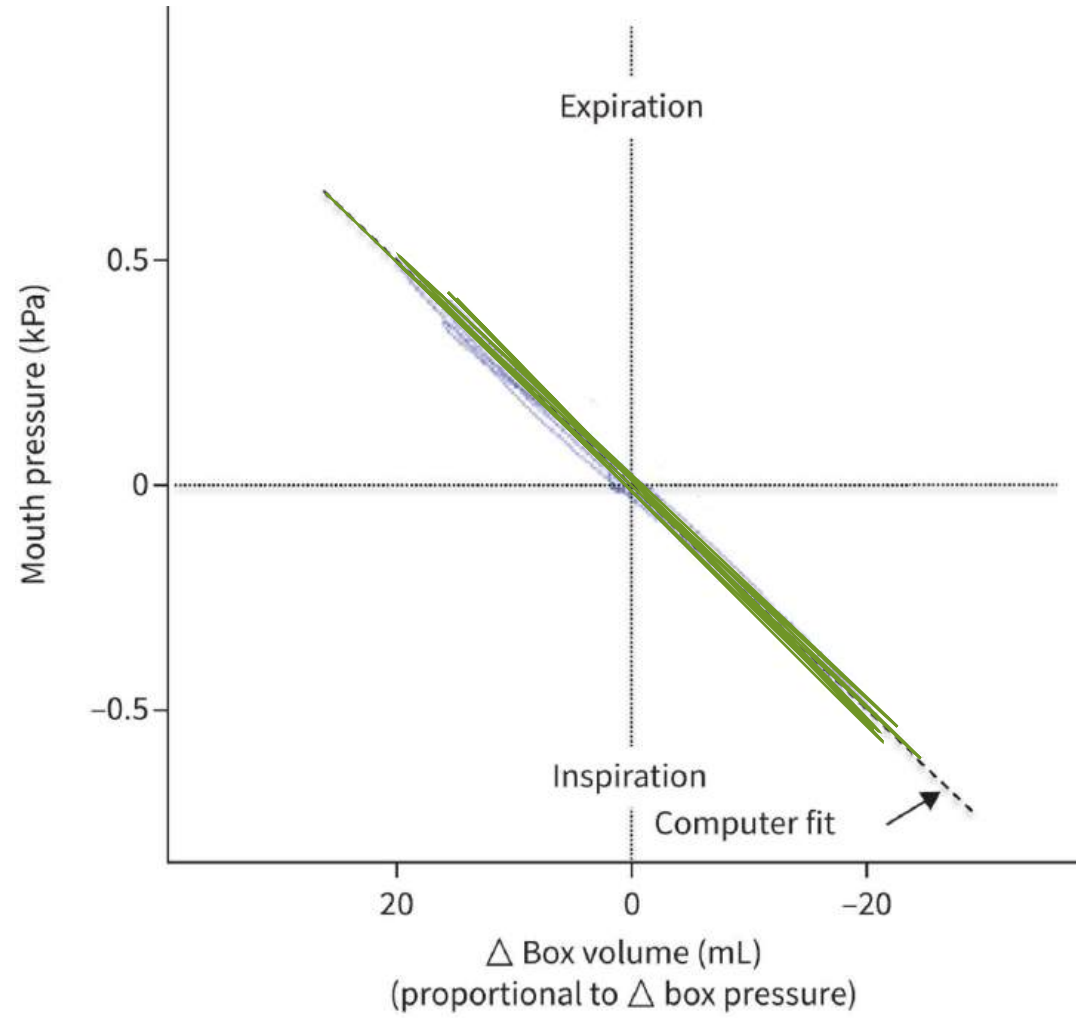
- A. No se ajusto adecuadamente la temperatura de la cabina
- B. El valor por lavado de nitrógeno tiene errores por lo que lo ideal es medir con pletismografía
- C. El paciente tiene hiperinsuflación por enfermedad bulosa
- D. Dado que las diferencias no son significativas no es importante la discrepancia

La recomendación de la guía para la medición de la Raw en pletismografía, es:

- A. Hacer la maniobra de jadeo vinculada antes de realizar la CFR
- B. Hacer la maniobra de jadeo vinculada después de realizar la CFR
- C. Hacer la maniobra de jadeo vinculada después de 3 manobras de volumen corriente posterior a la CFR
- D. No realizar medición de Raw.

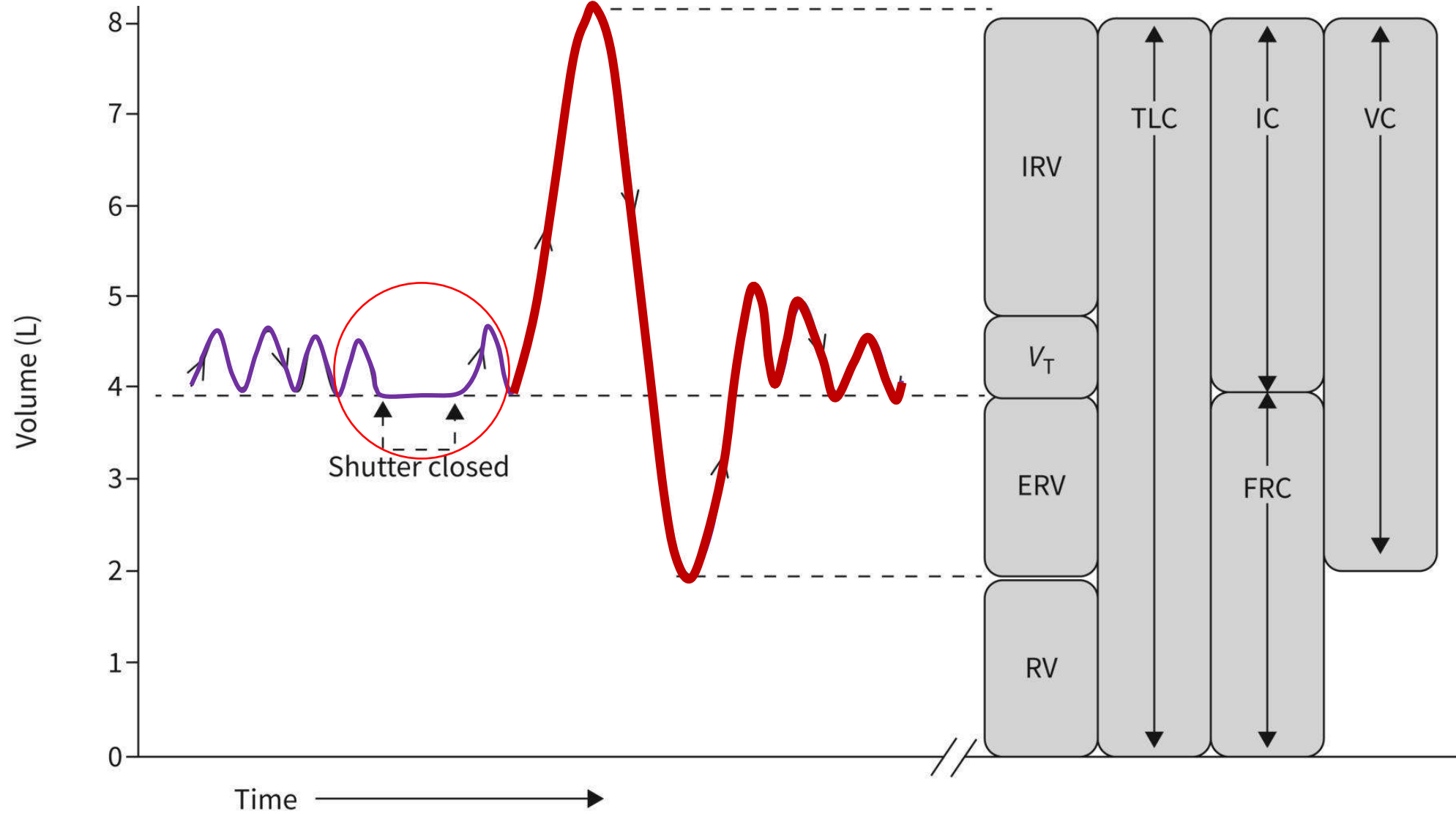
Maniobra de pletismografía

- Cerrar la puerta del pletismógrafo
- Tiempo para que los termostatos se estabilicen y el paciente se relaje (aproximadamente 30 s a 2 min)
- Coloque la boquilla respire suavemente hasta que el volumen de final de espiración se estabilice.
- Cerrar obturador al final de la espiración durante 2–3 s
- Realice una serie de jadeos suaves contra el obturador cerrado
- Frecuencia entre 0,5 y 1,0 Hz, 30 – 60 jadeos por minuto



Maniobra de pletismografía

- Abrir el obturador y el paciente realiza una maniobra IC vinculada seguida de una CV espiratoria
- Se puede hacer la maniobra de CV luego de tres maniobras de VT. (En pacientes con disnea)
- La medición de la resistencia de las vías respiratorias **no debe realizarse durante la misma maniobra** realizada para medir los volúmenes pulmonares porque **las frecuencias óptimas de jadeo son diferentes** y el aumento del tiempo con la boquilla aumenta la posibilidad de fugas, lo que puede comprometer la medición precisa de los volúmenes pulmonares



La recomendación de la guía para la medición de la Raw en pletismografía, es:

- A. Hacer la maniobra de jadeo vinculada antes de realizar la CFR
- B. Hacer la maniobra de jadeo vinculada después de realizar la CFR
- C. Hacer la maniobra de jadeo vinculada después de 3 manobras de volumen corriente posterior a la CFR
- D. No realizar medición de Raw.

Control de calidad



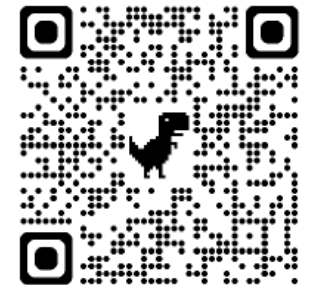
Si solamente se logra 1 maniobra aceptable en CPT
y Solamente 1 maniobra de CV lenta aceptable se
califica como

- A. Grado A
- B. Grado B
- C. Grado E
- D. Grado U

Repetibilidad

- Obtener al menos tres valores de CFR aceptables que coincidan en un 5 %
 - La diferencia entre el valor más alto y el más bajo dividido por la media es $\leq 0,05$
- La fatiga del paciente puede limitar el número de maniobras. Los resultados con una repetibilidad $>5\%$ pueden seguir siendo útiles.
- Para MBW y dilución de helio, obtener al menos dos pruebas técnicamente aceptables
- Deben estar dentro del 10% de la media

Eur Respir J 1998; 11: 787–790



Aceptabilidad

Clasificación práctica de la CFR y las maniobras de espirometría vinculadas

- Aceptable (que cumple con todos los criterios de calidad)
- Utilizable (informada y utilizada con precaución)
- No utilizable o aceptable (rechazar: considerar no informar)
- Combinar con la repetibilidad para la calificación de las pruebas

Acceptable	Previo al cierre del obturador
	• Volumen pulmonar al final de la espiración estable
	Durante el cierre del obturador:
	• Jadeo Cerrado
	• Sobreposición de líneas rectas
	• Mínima desviación de las líneas
	• frecuencia de jadeo de 0,5 a 1 Hz o frecuencia de jadeo > 1,0 a 1,5 Hz Espirimetría sin obstrucción o con obstrucción mínima

Grado	Número de mediciones de CPT	Número de mediciones de SVC	Repetitividad de CPT
A	≥2 aceptable	≥2 aceptable	Dentro del 10%
B	1 aceptable y ≥1 utilizable	1 aceptable y ≥1 utilizable	Dentro del 10%
C	≥2 utilizables	≥2 utilizables	Dentro del 10%
D	≥2 aceptable o utilizable	≥2 utilizables	Dentro del 25%
E	1 aceptable y 0 utilizable	1 aceptable y 0 utilizable	NA
U	0 aceptable y 1 utilizable	0 aceptable y 1 utilizable	NA
F	0 aceptable o utilizable		

Si solamente se logra 1 maniobra aceptable en CPT
y Solamente 1 maniobra de CV lenta aceptable se
califica como

- A. Grado A
- B. Grado B
- C. Grado E
- D. Grado U

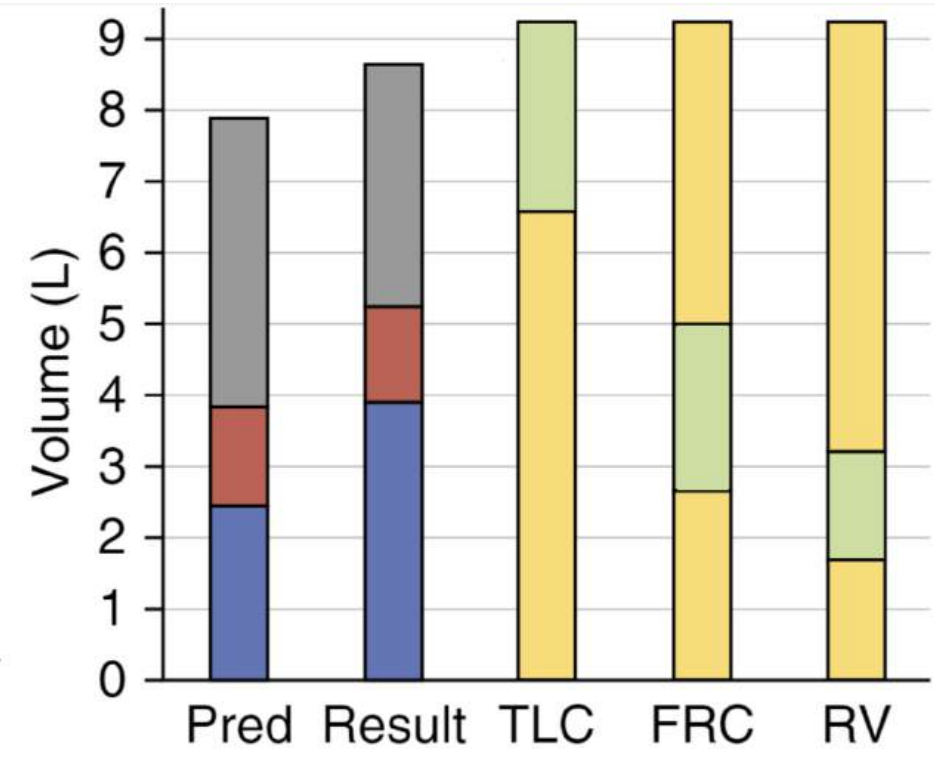
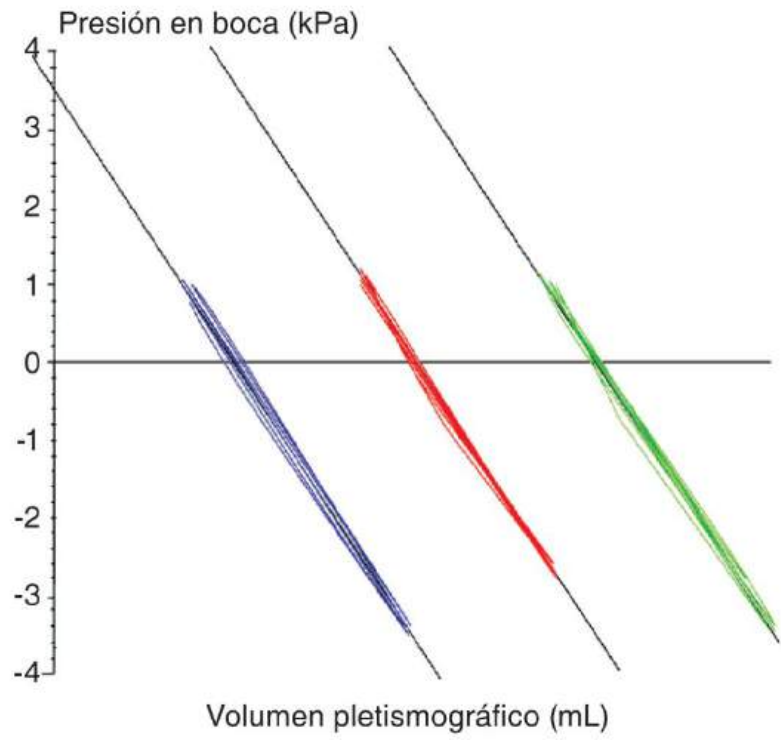


¿Que Reportar?

Selección de maniobras

- Se espera la menor variabilidad posible entre las diferentes maniobras
- Informar 2 o más maniobras aceptables y con criterios de repetibilidad
- Si no se logran al menos 2 maniobras aceptables, se deben usar todas las maniobras utilizables y que tengan repetibilidad
- Si no se logra repetibilidad, descartar la maniobra con la mayor diferencia con respecto a la media

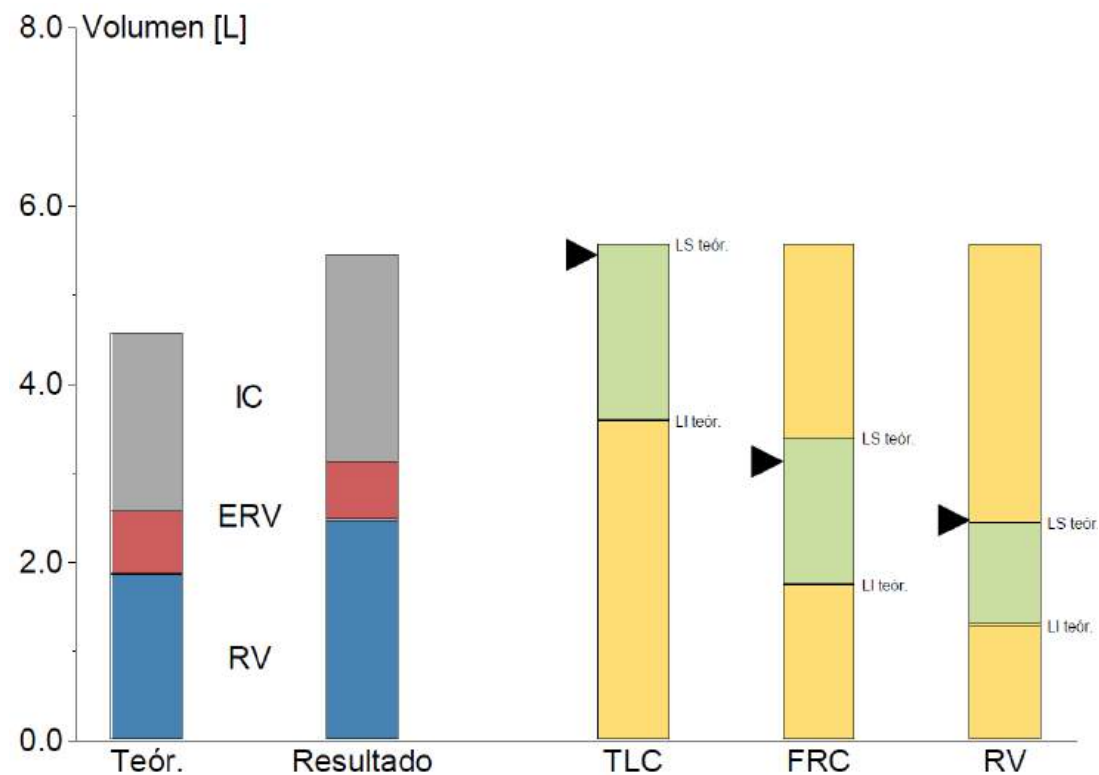
¿Que informar?



Reporte

	Pre	Teór.	LI teór.	LS teór.	%(Pre/Teór.)	Índice-Z
TLC [L]	5.45	4.57	3.58	5.56	119	1.46
VC [L]	2.98	2.86	2.20	3.52	104	0.30
IC [L]	2.31	1.79	1.79	1.79	130	
FRCpl' [L]	3.39	2.58	1.76	3.40	131	1.61
ERV [L]	0.67	0.72	0.72	0.72	93	
RV [L]	2.47	1.87	1.29	2.44	132	1.72
RV%TLC [%]	45.32	40.72	31.13	50.31	111	0.79

		Índice-Z									
		-5	-4	-3	-2	-1	Teór.	1	2	3	
TLC	L	[Red]					[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
VC	L	[Red]					[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
RV	L	[Green]					[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
RV % TLC	%	[Green]					[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	



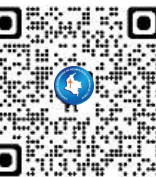


Interpretación

¿Después de uso de broncodilatador que cambio se considera significativo en volúmenes pulmonares?

- A. Disminución de VR 20% y CPT 10%
- B. Aumento de CI 200 mL y 12%, Disminución del VR en más del 20%
- C. Disminución de la CPT, CFR y VR mayor a 15%
- D. No se deben reportar resultados post broncodilatador

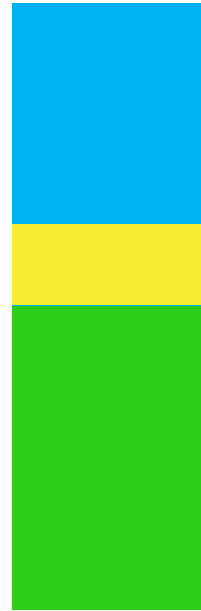
CPT



	CPT	CFR	VR	CFR/CPT	VR/CPT	Comentarios
Pulmones Grandes	↑	↑	↑	Normal	Normal	Vairante normal con valores por encima del LSN
Obstrucción	Normal/↑	Normal/↑	↑	Normal/↑	↑	Hiperinsuflación sin la CFR/CPT y VR/CPT estan elevados. Atrapamiento aéreo solamente sin la relación VR/CPT esta elevada
Restricción Simple	↓	↓	↓	Normal	Normal	Ejemplo EPID
Restricción Compleja	↓	↓	Normal/↑	Normal	↑	FEV1/FVC normal. Complejo se refiere a un proceso que contribuye a la restricción y hay reducción NO proporcional de la CVF en relación a la CPT (Ej. Enfermedad de vía aérea pequeña, con atrapamiento aéreo y Obesidad)
Alteración mixta	↓	Normal/↓	Normal/↑	Normal/↑	Normal/↑	Reducción de la relación VEF1/CVF (ej. EPID - EPOC)
Debilidad Muscular	↓	Normal/↓	↑	↑	↑	Esfuerzo insuficiente; CPT Reducida; VR aumenta especialmente en debilidad de M. Espiratorios
Esfuerzo Suboptimo	↓	Normal	↑	↑	↑	Esfuerzo insuficiente. Evaluar con la calidad de la prueba
Obesidad	Normal/↓	↓	Normal/↑	Normal/↓	Normal/↑	Volumen de reserva espiratoria bajo, CPT reducida

Disminución proporcional de
TLC, RV, ERV

ALTERACION RESTRICTIVA



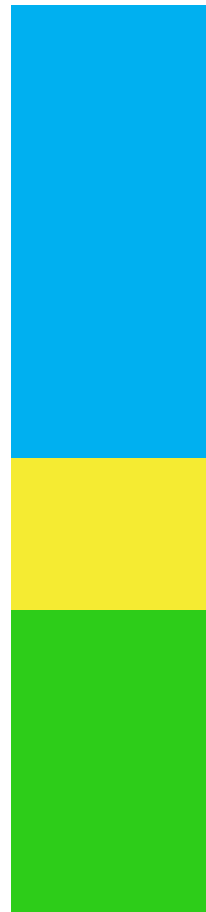
Mayor compromiso de ERV

OBESIDAD

**ALTERACION VENTILATORIA
MIXTA**

TLC Dentro de limites de normalidad
RV, FRC, RV/TLC Aumentados

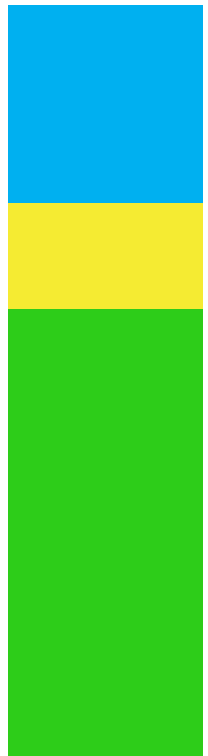
ATRAPAMIENTO AEREO



Relación IC/TLC menor al 25%
Gravedad de Obstrucción
Relación con Mortalidad
ATRAPAMIENTO AEREO

TLC Superior al limite de normalidad
RV, FRC, RV/TLC Aumentados

HIPERINSUFLACION



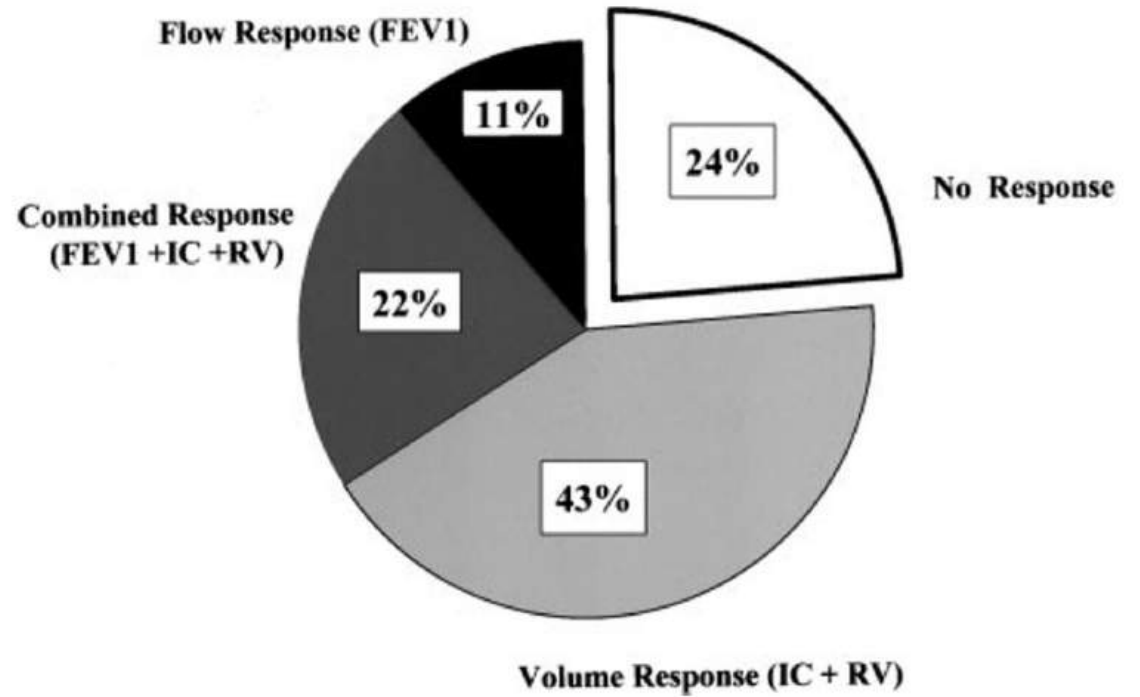
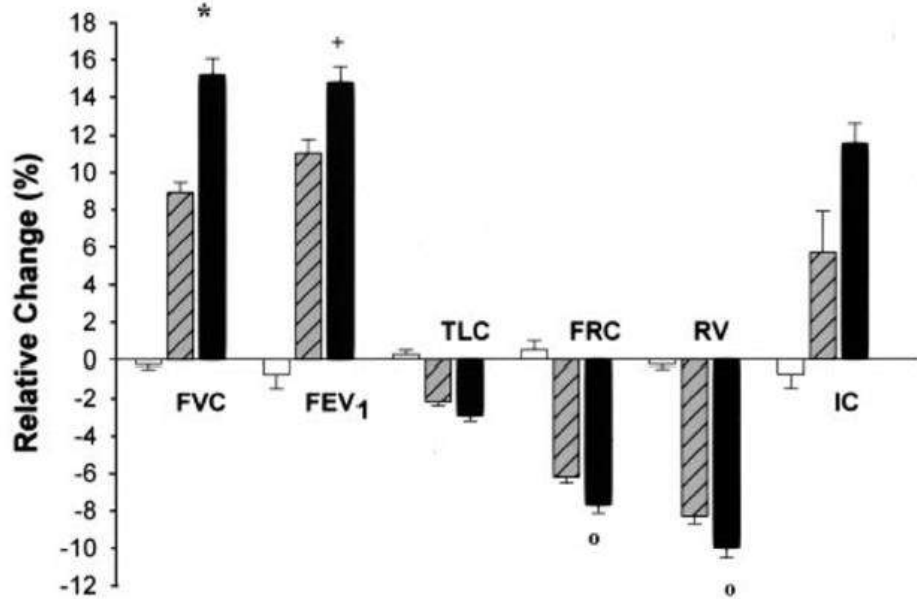
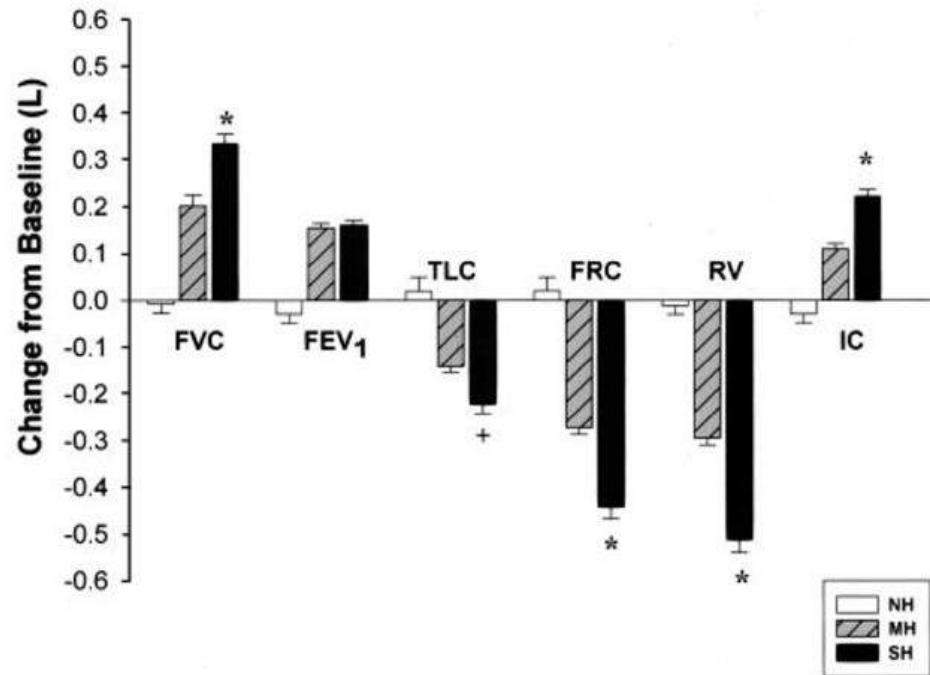


Broncodilatación

Response of Lung Volumes to Inhaled Salbutamol in a Large Population of Patients With Severe Hyperinflation*

Marcus F. Newton, MD; Denis E. O'Donnell, MD, FCCP; and Lutz Forkert, MD, FCCP









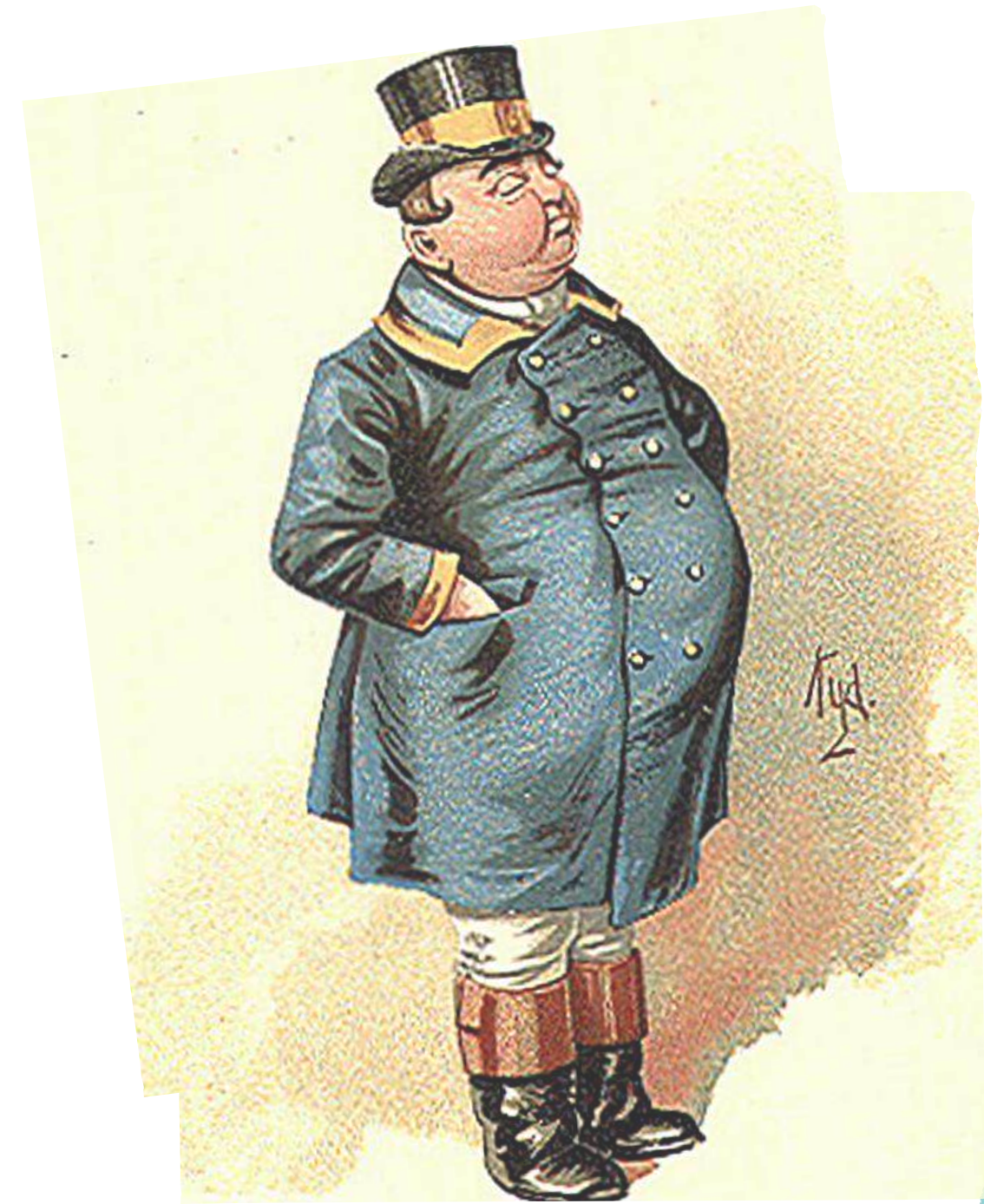
Predictores para prescribir CPAP

Luisa Fernanda Enciso Bahamón

Medicina interna- Neumología
Entrenamiento medicina del sueño
Agosto 2024

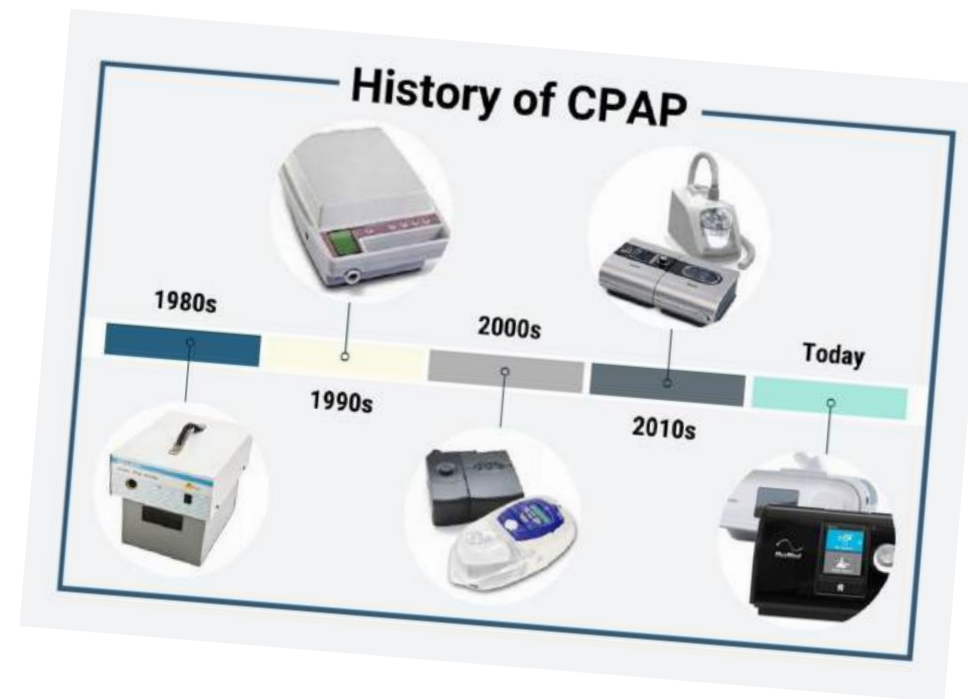
Historia

- Sullivan en 1980 intenta por primera vez corregir la apnea con una aspiradora
- Tto previo: traqueostomía.
- Años 70s existían pocos centros de estudios del sueño y estudiaban solo el sueño
- No se le conocía con el nombre actual sino solo Síndrome de Pickwick
- Existían pocas teorías sobre la irrupción del sueño y la Muerte relacionada:
 - Se le atribuía a aumento de CO2



Historia

- Se la atribuía la somnolencia diurna y el ronquido por la obesidad
- Sullivan inicia los estudios con Read que estudiaba la muerte súbita de los niños
- Inicia durante 3 años estudios en perros bulldogs, pugs y anatomías faciales similares
- Les pone una aspiradora
- Decide modelar en dispositivo de presión positiva luego que un pte se negara a la traqueostomía
- Cofundador de ResMed
- Problemas en exhalación



Pregunta 1

De la prescripción de CPAP es cierto :

- A. Todo paciente con IAH $\geq 15/h$ se debe prescribir CPAP
- B. Es el único método de tratamiento en la apnea moderada y severa
- C. Se debe tomar en cuenta las comorbilidades y los síntomas para su prescripción
- D. Solo se puede prescribir con una titulación hecha en laboratorio de sueño



Definición

1- **IAH** > 15/h

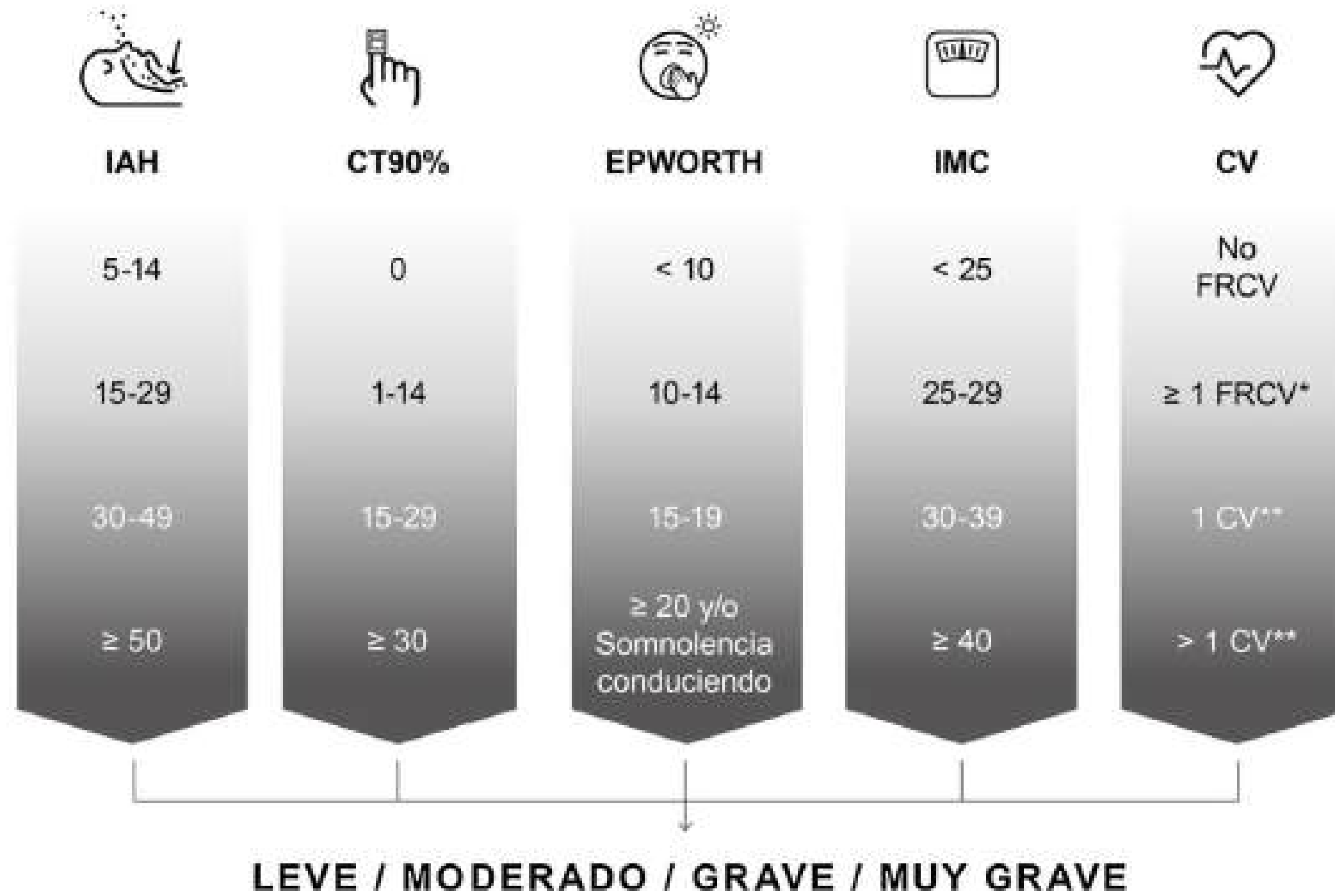
2- **IAH** >5/h + somnolencia diurna excesiva, roncopatía , sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro en calidad de vida que no se explique por otras causas.

La condición de gravedad no se reduce a IAH

Tomar en cuenta IAH, T90%, somnolencia diurna, comorbilidades relacionadas con AOS



Gravedad AOS



Higiene del sueño



Mantener un horario regular de sueño



Asegurar un ambiente adecuado. Dormir en un ambiente relajado, sin ruido, con control de temperatura y en una cama cómoda



No acostarse sin tener necesidad de descanso y evitar en las horas previas actividades que requieran concentración mental importante, ejercicio físico intenso o una ingesta alimenticia abundante y calórica



Evitar actividades en la cama, como ver la televisión, jugar con dispositivos electrónicos, hablar por teléfono, discutir, etc.



No prolongar excesivamente el tiempo en cama



Individualizar las siestas. Aunque son útiles en personas que realizan turnos o que no pueden dormir suficientes horas de forma continuada, dificultan la conciliación del sueño nocturno en otros sujetos



Realizar ejercicio físico de manera regular durante el día



Evitar el consumo de alcohol 6 h antes de acostarse



En fumadores, se recomiendan medidas para el abandono del tabaquismo, controlando siempre el posible aumento de peso



Evitar el uso de sedantes en la medida de lo posible



Indicaciones según diferentes guías : SEPAR

SEPAR

- IAH >15/H
- Somnolencia diurna excesiva (ESS >10)
- **Alteraciones en calidad de vida relacionadas con el sueño:**
 - Ronquido excesivo
 - Asfixia nocturna
 - Cefalea matutina
 - Nicturia
 - Deterioro de rendimiento laboral
 - Repercusión social
 - Cansancio diurno
- HTA

condicional

- Prueba terapéutica en ptes con IAH 5-15/h
- + alta carga morbilidad cardiovascular, cerebrovascular o metabólica
- + síntomas

Ttos alternativos

- Ptes con negativa
- No cumplan clínica + alteración calidad de vida
- NO hta



SPECIAL ARTICLES

**Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure:
An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline**

Se recomienda el uso de terapia positiva vs no terapia en los pacientes con somnolencia excesiva (FUERTE)

Se sugiere que los clínicos usen PAP comparado con la no terapia para tratar AOS en adultos con afectación en calidad de vida (CONDICIONAL):

Ronquido, asfixia durante el sueño, insomnio, interrupción del sueño del compañero, cefalea matutina, nicturia, daño en productividad o funcionamiento social, fatiga durante el día

Se recomienda que los clínicos usen PAP vs no terapia para tratar OSA en adultos con HTA como comorbilidad (CONDICIONAL)



SPECIAL ARTICLES

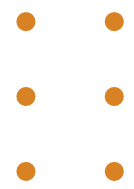
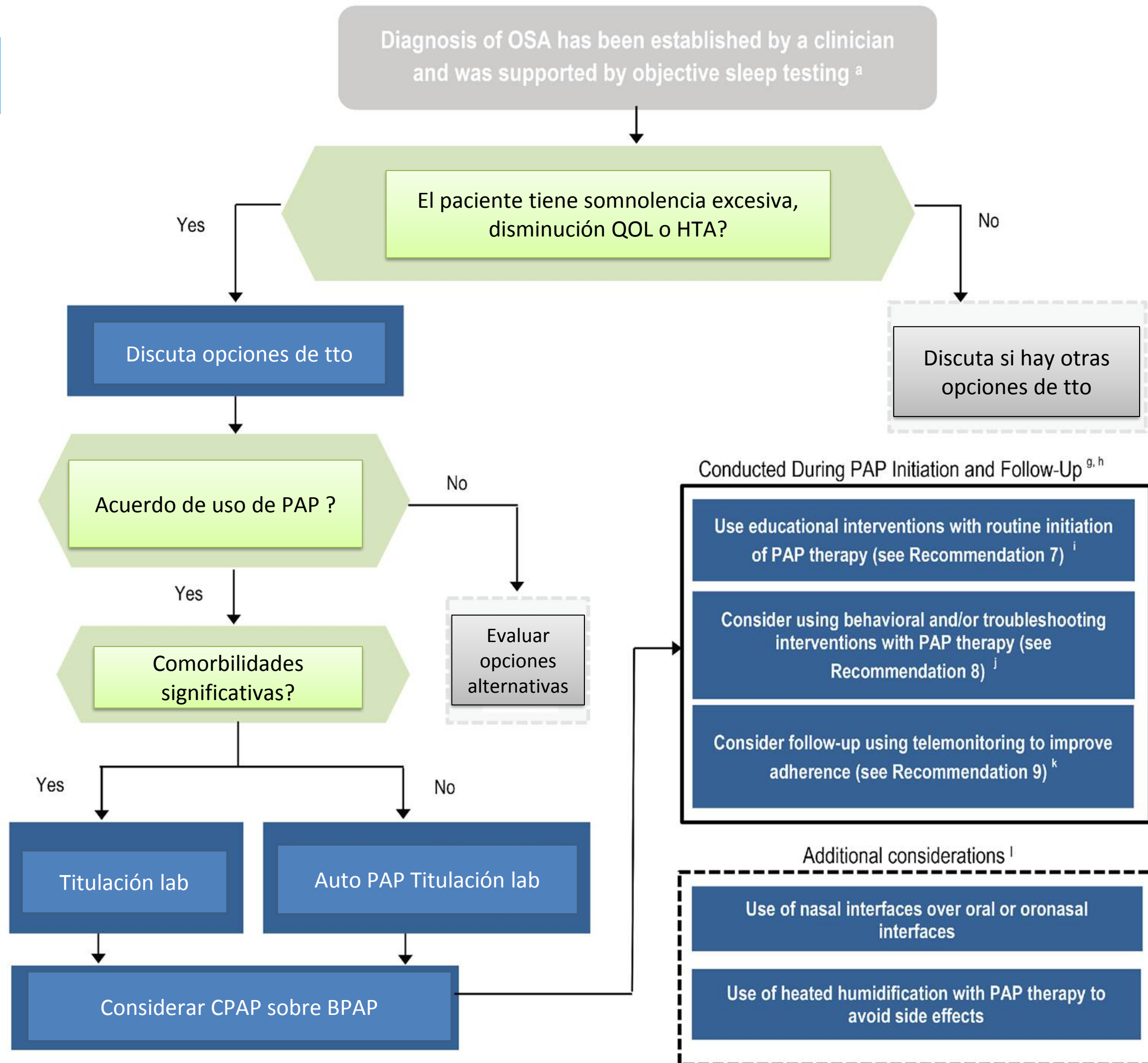
**Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure:
An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline**

Los pacientes Hipertensos que experimenten síntomas de somnolencia excesiva se aceptan más para inicio de PAP , con la posibilidad de mejoría secundaria en cifras tensionales

Iniciar PAP según titulación en laboratorio o Auto CPAP (excepto ptes con ICC, uso de opiáceos, EPOC, enfermedad neuro muscular, ant de uvulopalatofaringoplastia, uso de O2 o predicción de requerimiento de O2 como hipoventilación)








APAP: menor costo, menor tiempo fuera de casa, inicio más rápido de tratamiento y mayor acceso a la atención







Evaluation of a multicomponent grading system for obstructive sleep apnoea: the Baveno classification

Winfried J. Randerath ¹, Simon Herkenrath¹, Marcel Trembl¹, Ludger Grote ², Jan Hedner², Maria Rosaria Bonsignore ³, Jean Louis Pépin⁴, Silke Ryan ⁵, Sophia Schiza⁶, Johan Verbraecken⁷, Walter T. McNicholas ⁵, Athanasia Pataka ⁸, Pawel Sliwinski⁹ and Özen K. Basoglu ¹⁰

Athanasia Pataka ⁸, Pawel Sliwinski⁹ and Özen K. Basoglu ¹⁰

Sophia Schiza⁶, Johan Verbraecken⁷, Walter T. McNicholas ⁵

Jan Hedner², Maria Rosaria Bonsignore ³, Jean Louis Pépin⁴, Silke Ryan ⁵

Winfried J. Randerath ¹, Simon Herkenrath¹, Marcel Trembl¹, Ludger Grote ²



Modelo integrativo de Baveno



IAH pobre predictor para comorbilidades cardiovascular es o mortalidad.

La fisiopatología no es solo obstrucción VAS



Existen otros aspectos como carga hipóxica o somnolencia.



Para esto: grupo ad hoc de desórdenes del sueño de ERS desarrolló una nueva aproximación más allá del IAH



Worshop en Baveno, Italia



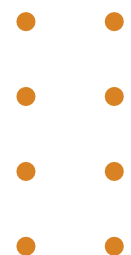
Esquema de 2 dimensiones dividido en 4 grupos, A a D. Nivel de síntomas en eje X y severidad de comorbilidades en Y



Registro ESADA



Guiar indicación y optimización de tto



Published in final edited form as:

Eur Respir J. 2014 December ; 44(6): 1600–1607. doi:10.1183/09031936.00032314.



SLEEP 2018, 1–13

doi: 10.1093/sleep/zsx201

Advance Access Publication Date: 2 January 2018

Original Article

The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis

Lichuan Ye¹, Grace W. Pien², Sarah J. Ratcliffe³, Erla Björnsdóttir^{4,5}, Erna Sif Arnardóttir^{4,5}, Allan I. Pack⁶, Bryndis Benediktsdóttir^{4,5}, Thorarinn Gislason^{4,5}



SLEEP 2018, 1–14

doi: 10.1093/sleep/zsx214

Advance Access Publication Date: 5 January 2018

Original Article

Original Article

Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis

RESEARCH ARTICLE

Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients

Tarja Saaresranta^{1,2*}, Jan Hedner^{3,4}, Maria R. Bonsignore^{5,6}, Renata L. Riha⁷, Wal T. McNicholas^{8,9}, Thomas Penzel^{10,11}, Ulla Anttalainen^{1,2}, John Arthur Kvamme¹², Martin Pretl^{13,14}, Pawel Sliwinski¹⁵, Johan Verbraecken^{16,17}, Ludger Grote^{3,4}, ESAI Study Group¹¹



click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Saaresranta T, Hedner J, Bonsignore MR, Riha RL, McNicholas WT, Penzel T, et al. (2016) Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. *PLoS ONE* 11(10): e0163439. doi:10.1371/journal.pone.0163439

Editor: Shahrud Taheri, Weill Cornell Medical College in Qatar, QATAR

Received: March 22, 2016

Accepted: September 8, 2016

Original Article

Changing Faces of Obstructive Sleep Apnea: Treatment Effects by Cluster Designation in the Icelandic Sleep Apnea Cohort

Solo ¼ población corresponde al fenotipo obeso, hombre, > edad, somnolencia diurna severa



Clasificación de Baveno

Impacto órgano /comorbilidad	C Síntomas leves Impacto mayor en órgano blanco	D Síntomas severos Impacto mayor en órgano blanco	Recurrente/pobremente controlado
	A Síntomas leves Impacto menor en órgano blanco	B Síntomas severos Impacto menor en órgano blanco	NO detectado / controlado

Escala Epworth <11
No somnolencia
NO insomnio

Escala Epworth >11
somnolencia
Insomnio



Resultados

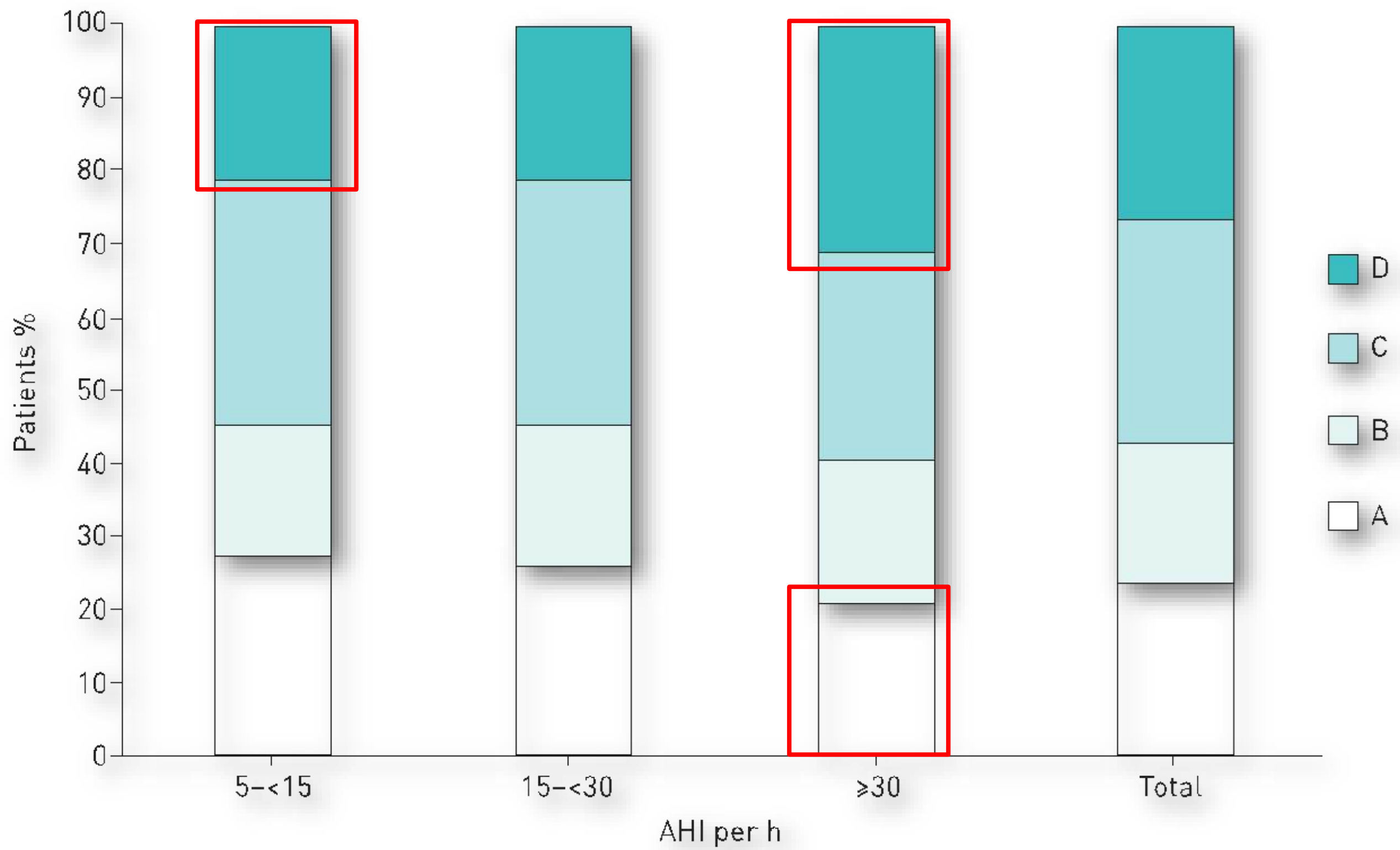
□ 14 499 pacientes con 943 con seguimiento con CPAP

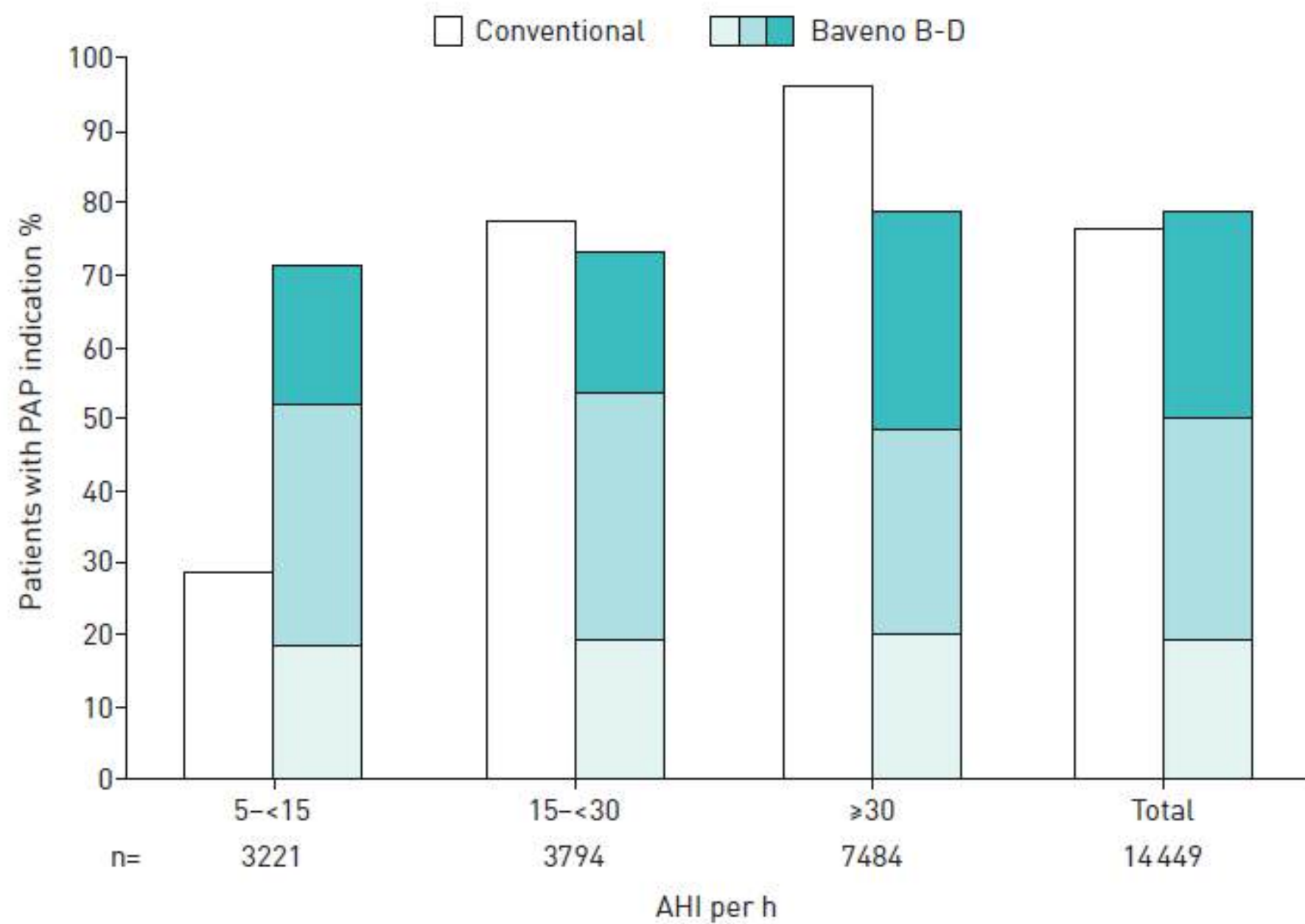
TABLE 1 Patient characteristics within the four Baveno groups A–D

	Group A (n=3447)	Group B (n=2771)	Group C (n=4482)	Group D (n=3799)
Females %	28.1	28.1	27.8	27.8
Age years	54 [44; 62]***,¶,+	52 [43; 60]***,¶	57 [48; 65]***	56 [47; 63]
BMI kg·m ⁻²	30.0 (26.9; 33.8)***,¶,+	31.0 [27.4; 35.3]***,¶	31.7 [28.1; 36.3]***	33.6 (29.8; 38.3)
Systolic BP mmHg	125 [120; 130]***,¶	125 [120; 130]***,¶	140 (130; 150)	140 (130; 150)
Diastolic BP mmHg	77 (70; 80)***,¶	77 (70; 80)***,¶	85 (78; 91)	85 (79; 91)
ESS [#]	6 (4; 8)***,+	14 (12; 16)¶	6 (4; 8)***	14 (12; 17)
AHI events·h ⁻¹	27.0 (14.3; 44.3)***,¶,+	31.5 [17.4; 53.5]***,¶	28.2 (15.6; 49.8)***	37.7 (19.5; 63.3)
ODI events·h ⁻¹	22.8 (10.4; 42.0)***,¶,+	27.4 [11.8; 51.5]***	24.9 [11.9; 47.0]***	35.0 (15.2; 61.9)
Mean S _{pO₂} %	93.4 (92.0; 95.0)***,¶,+	93.0 [91.0; 95.0]***	93.0 [91.0; 94.8]***	92.1 (90.0; 94.0)
Minimum S _{pO₂} %	82 [77; 87]***,¶,+	81 (74; 86)***	81 (74; 86)***	78 (70; 84)
t ₉₀ min	8.7 (1.0; 38.5)***,¶,+	15.0 (1.9; 62.8)***	13.0 (2.0; 59.0)***	31.0 (4.9; 102.0)

Data are presented as median (quartile 1; quartile 3) unless otherwise stated. BMI: body mass index; BP: blood pressure; ESS: Epworth Sleepiness Scale; AHI: apnoea–hypopnoea index; ODI: oxygen desaturation index; S_{pO₂}: oxygen saturation as measured by pulse oximetry; t₉₀: percentage of sleep time with S_{pO₂}<90%. #: scale 0–24. ***: p<0.001 versus D; ¶: p<0.001 versus C; +: p<0.001 versus B.



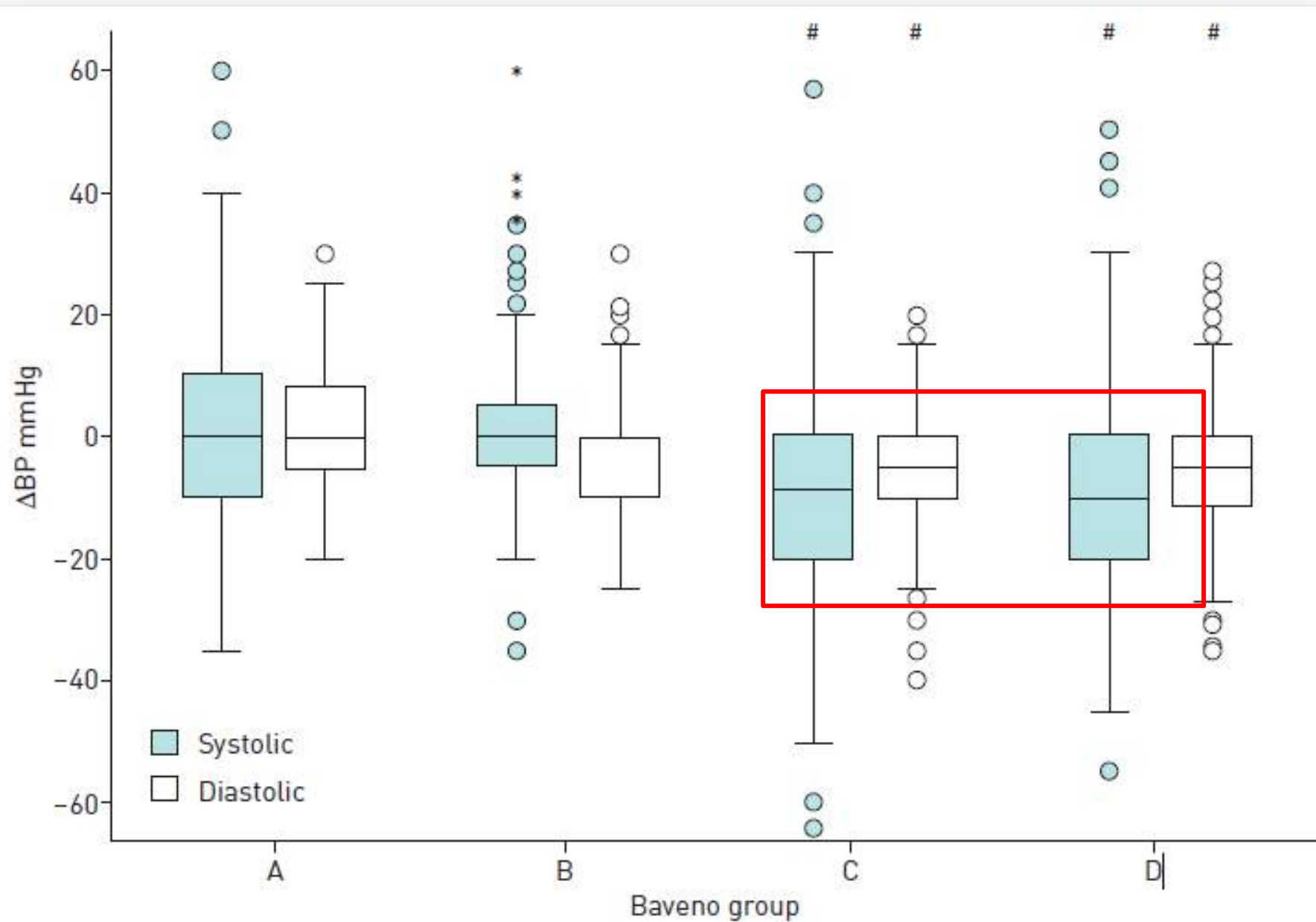




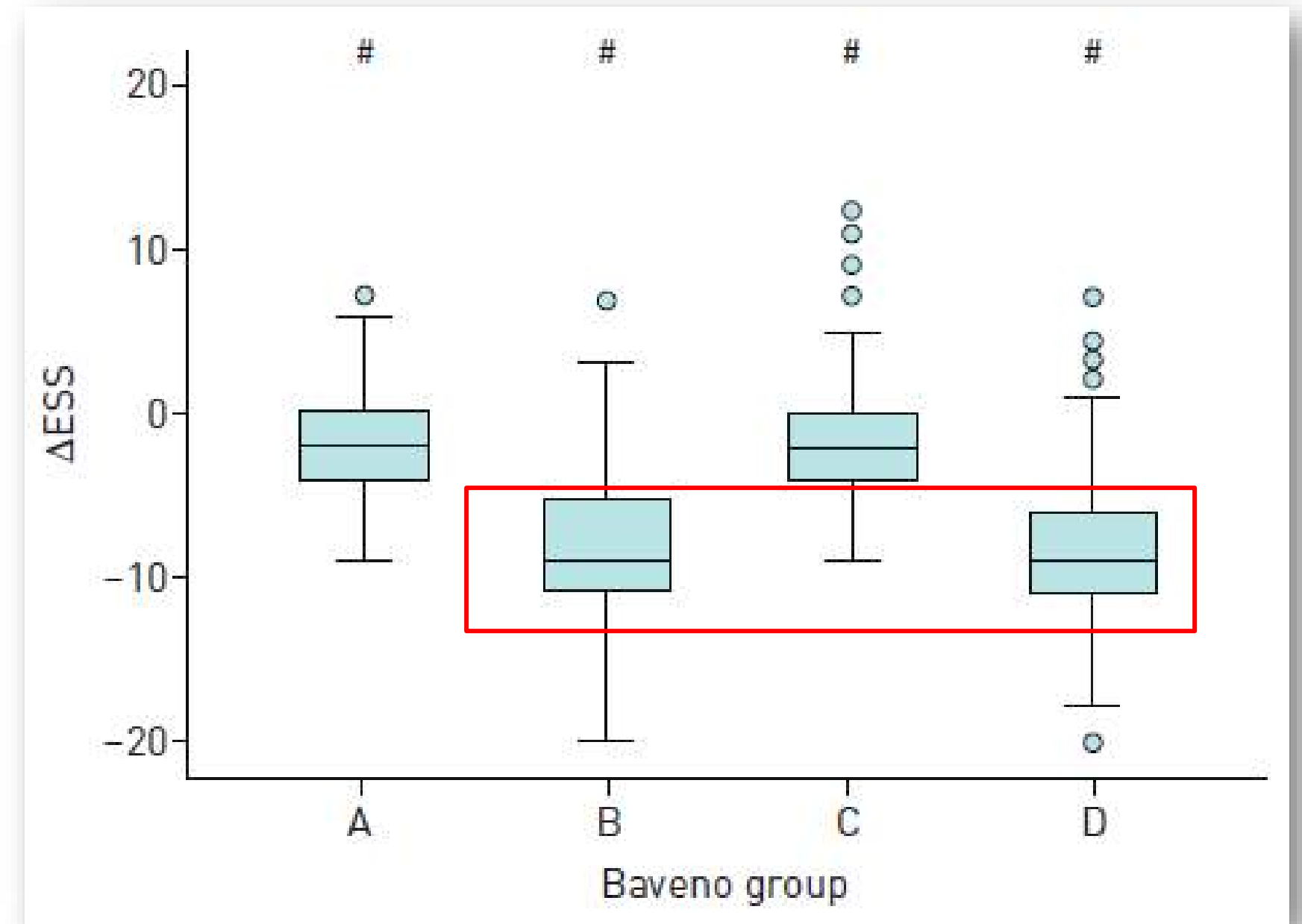
- ❑ En los paciente con bajo IAH se prescribió CPAP en 30% de los pacientes aunque 70% de ellos tenían comorbilidad alta
- ❑ La mayoría de paciente scon IAH > 30/h se prescribió CPAP a pesar que 1/5 parte no tenía comorbilidad



Prescripción de CPAP



Tensión arterial



Escala de Epworth



Pregunta 2

Sobre el modelo de Baveno es cierto EXCEPTO:

- A. Es integrativo entre síntomas y comorbilidades
- B. Estratifica la población independiente del IAH
- C. Demuestra que el IAH no influye en comorbilidad ni en síntomas
- D. **El IMC no demostró relación con la comorbilidad en AOS**



Pregunta 3

Sobre el insomnio en apnea del sueño es EXCEPTO:

A. Con el CPAP mejora el insomnio

B. **Se prefiere los hipnóticos para su tto**

C. Interfiere en la adherencia al CPAP

D. Los paciente con AOS e insomnio tienen peores desenlaces relacionados con la enfermedad, calidad de vida y salud mental



Insomnio

- Definición:
 - Dificultad para conciliar o mantener el sueño
 - Despertares en la madrugada
 - Afectación en comportamiento de la vida diaria por al menos 3 meses.
- Coexistencia entre 21-39% de los pacientes
- Es más frecuentes en las personas mayores
- Tiene presentación con otros rasgos como movimiento periódico de piernas, dolor crónico
- ↑ riesgo de depresión
- Se desconoce su causa: hiperarousal por activación simpática?



Factores que afectan la adherencia

- Adherencia = >4 horas uso 70% del tiempo de lectura.
- Características socio-demográficas:
 - trabajo del paciente, permisos para citas.
 - madres
 - Nivel socio-económico y educativo
 - Fumadores** : mayor discomfort, resequedad VAS
- Apoyo de la pareja: síntomas. Pena al uso
- Seguimiento al paciente.



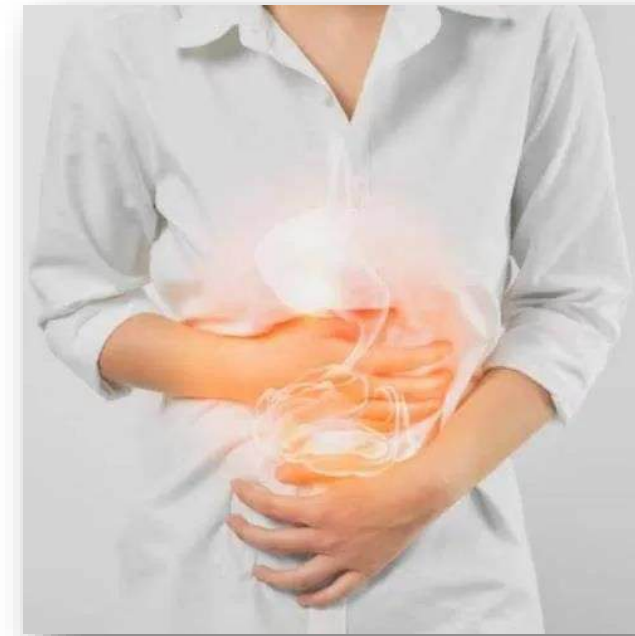
Efectos adversos

- ❑ Respiradores orales más susceptibles de congestión por disminución de espacio retroglóseo (colapso ATM)
- ❑ Fugas aumenta resequeidad
- ❑ Irritación de piel: ajuste inadecuado
- ❑ Efectos nasales: resequeidad, disfunción ciliar, daño en aclaramiento mucociliar
- ❑ Rinorrea = inflamación nasal
- ❑ Humidificación mejora los síntomas nasales
 - • /corticoides inhalados
 - •
 - •



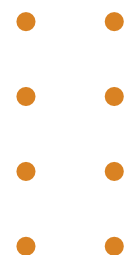
Efectos adversos

- Aerofagia /borborismos
- Inconfort abdominal
- Reflujo gastroesofágico
- Fuga: daños cornea , hiperemia conjuntiva, endoftamilitis
- Glaucoma es manifestación de AOS
- Apnea emergente desadaptación



Factores que mejoran la adherencia

- ❑ Soporte educativo: consecuencias de apnea, EA, efecto del CPAP, el camino a recorrer
 - ❑ Los primeros días de tto son los claves
- ❑ **Terapia cognitivo conductual:**
 - ✓ Puede mejorar la adherencia hasta 3.2 horas/noche
 - ✓ > aceptación del CPAP en pacientes.
 - ✓ Terapia de elección en insomnio



Pregunta 4

Sobre las máscaras para CPAP es CIERTO:

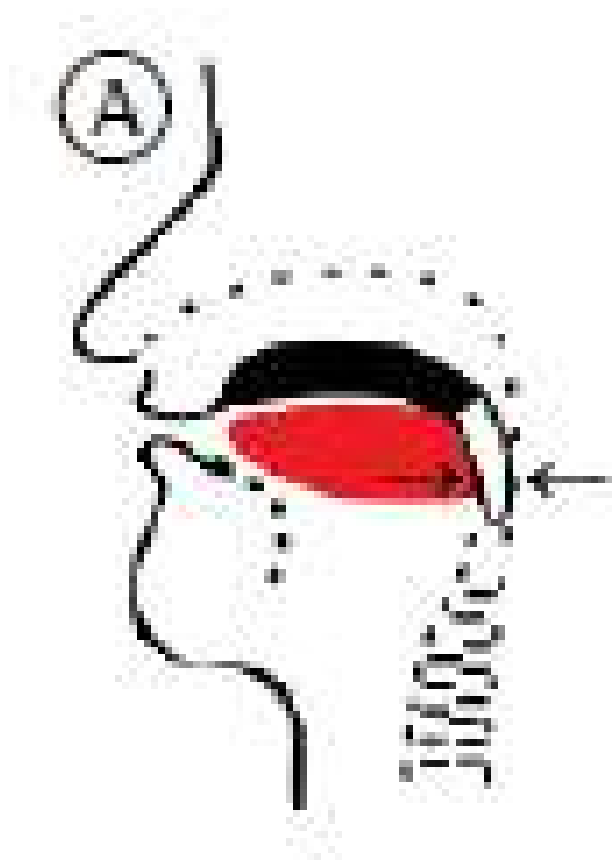
- A. **La máscara nasal requiere de menos presión vs la oronasal**
- B. Las máscaras de mínimo contacto son las más cómodas
- C. La fuga no altera el IAH residual
- D. El IAH residual es igual para las máscaras nasales vs oronasales



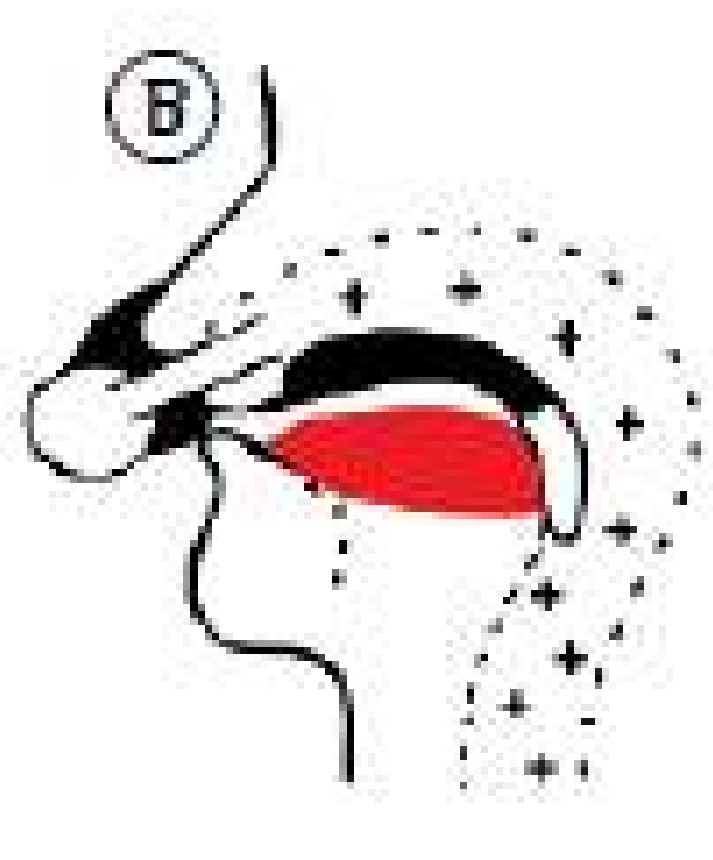
Interface a escoger



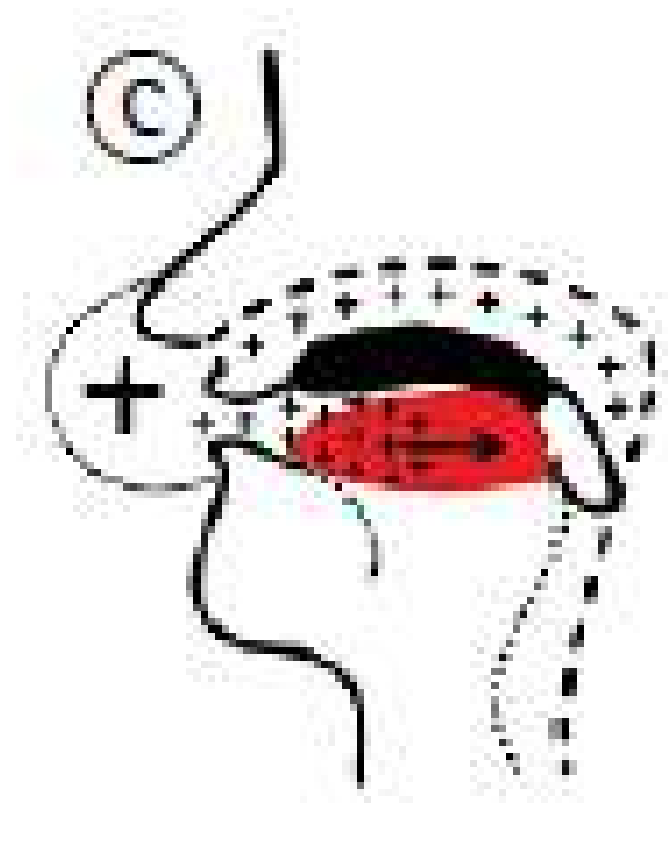
- ❑ Sullivan diseña la primera máscara como nasal.



A. Colapso retropalatino de un pte con AOS



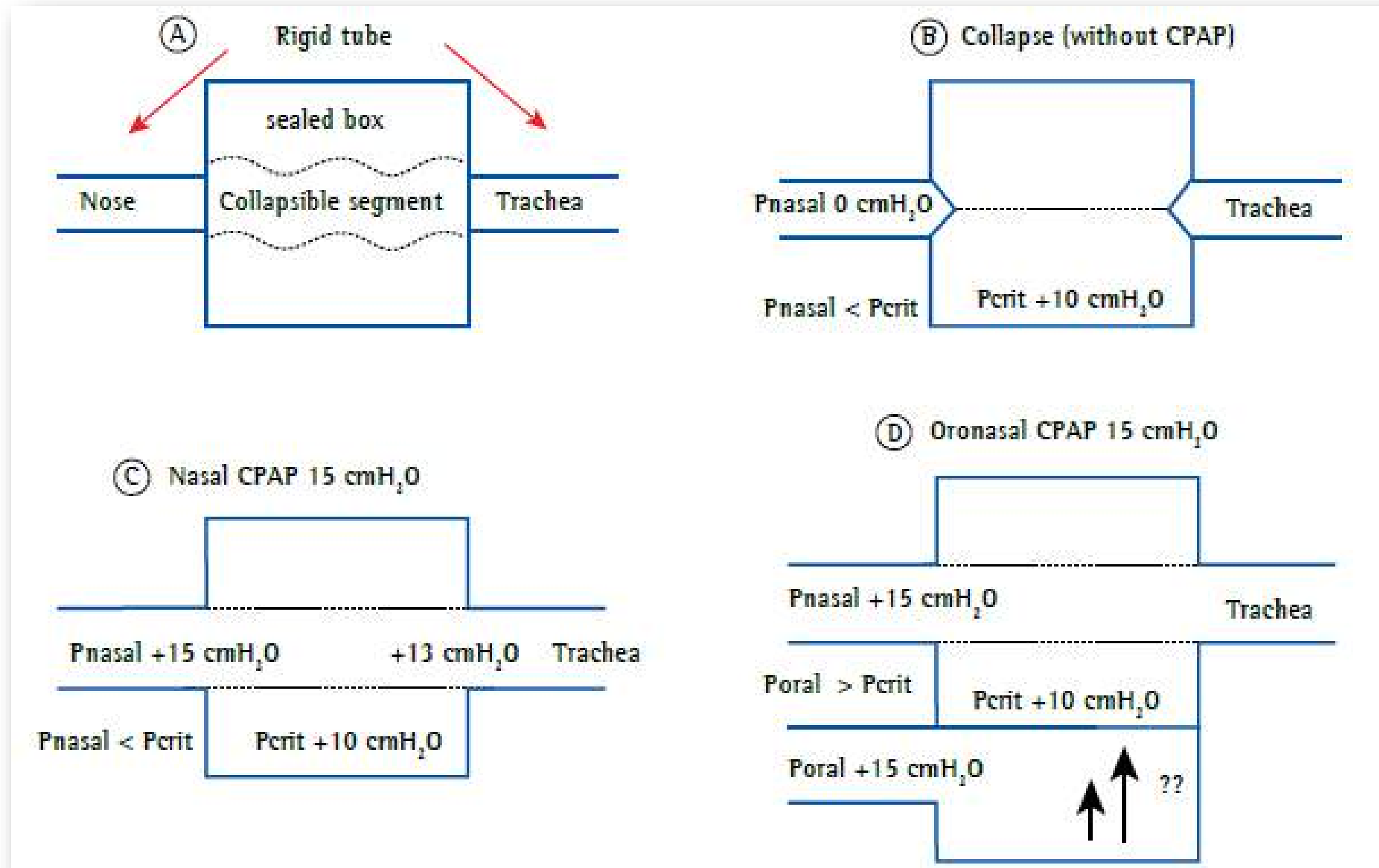
uso de máscara oronasal



Respirador oral

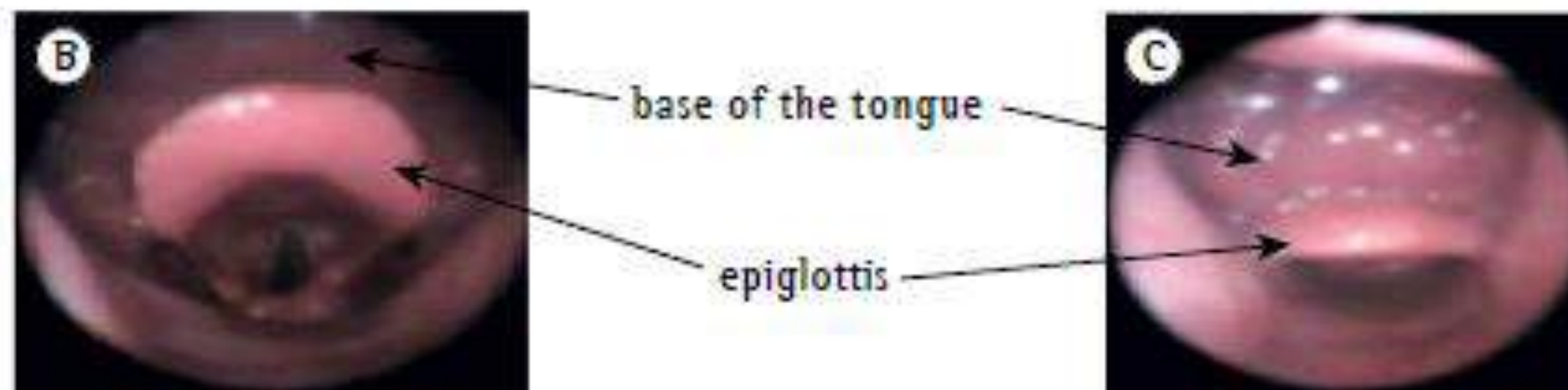
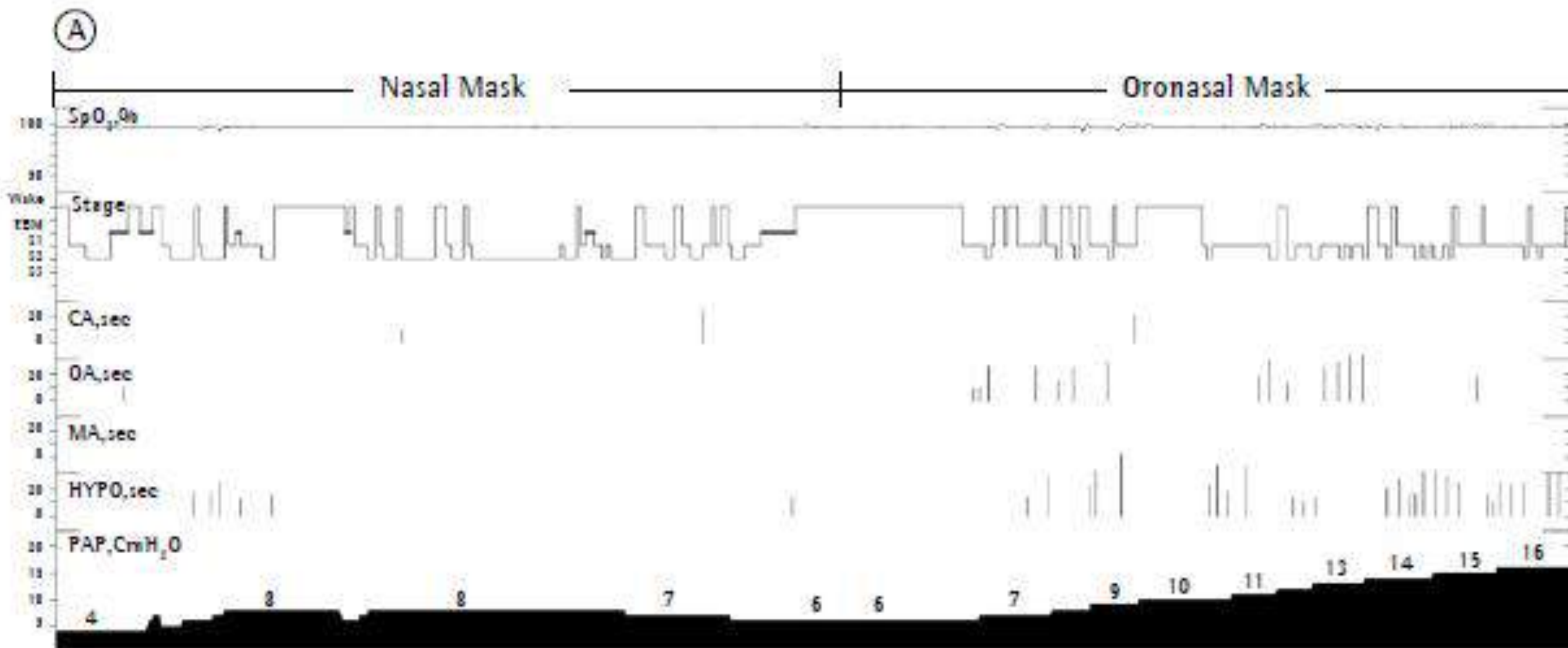


Principios de la presión y máscara



- Resistencia VAS en el sueño > con la respiración oral
- Máscara oronasal crea > resistencia que la nasal
- Estudios observacionales:
 - cuando los pacientes pueden escoger entre oronasal/nasal/orales: 66% escogen nasales
 - En promedio se requiere de 2 cms de H2O adicionales e IAH residual es 3/h mayor en oronasales
 - Cuando los pacientes escogieron oronasal (27%), 1/3 de ellos se cambió a nasal
- La máscara nasal igualmente en AUTO PAP requiere de 1-2 cms H2o en promedio más que la nasal
- Fuga mayor e IAH residual mayor en oronasal





Máscaras

- La adherencia no cambia vs la nasal convencional
 - Puede producir mayor congestión, epistaxis, cefaleas
 - Más livianas
 - Se desaconsejan en presión altas: mayor 12 cms de agua
-
- La humidificación ayuda a mejorar síntomas nasales y resequedad
 - Una indicación de iniciar con oronasal es el respirador oral
 - Pte con dificultad en adaptación de máscara nasal por fuga oral



Contraindicaciones para CPAP

- Cx que impliquen senos paranasales, fosa pituitaria, base de cráneo, retrofaringe, oído medio → Neumoencéfalo
- Patología facial: infección local y fractura
- EPOC /enfisema no es una contraindicación.







Asma: falla de la terapia biológica y necesidad de fenotipificar las exacerbaciones

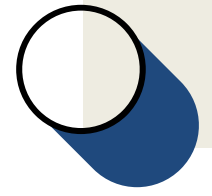
Luisa Fernanda Manrique, MD, MSc.

Internista, Neumóloga Pontificia Universidad Javeriana
MSc Salud Publica Universidad CES
Profesora Universidad CES y neumóloga CEMDE
Medellín, Colombia

Conflictos de Interés

Research grants/clinical trials:	Boehringer, MSD (Hospital General)
Lector for:	GSK, Astra Zeneca, Boehringer
Member of Advisory Board:	GSK, Ventia
Member of Scientific Board:	Miembro comité asma, EPOC, salud mujer y enfermedad ocupacional Asoneumocito
Employer (including part-time):	CEMDE S.A, Universidad CES
Relationship with tobacco industry:	None (and never will)

Para esta charla no tengo conflictos de interés



CONTENIDO



Manejo del paciente con asma grave: una mirada rápida



Evaluar respuesta y remisión



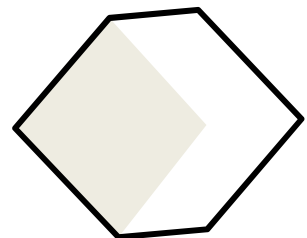
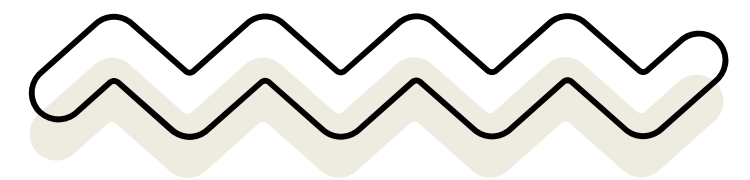
Falla de la terapia biológica: cambio de manejos



Fenotipificar las exacerbaciones



Conclusiones.. Ideas para llevar



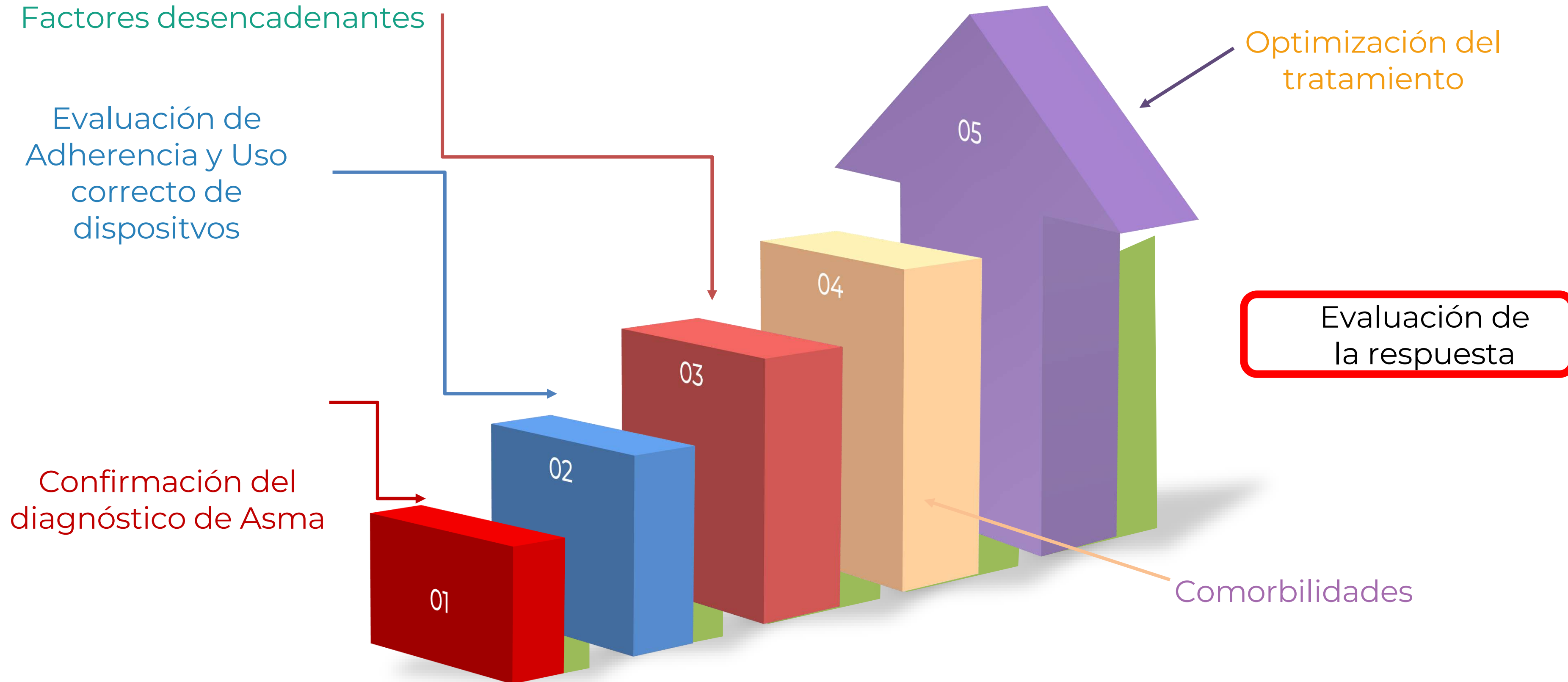
PREGUNTA 1

Acerca del asma grave, es cierto:

- a. Es igual al asma no controlada
- b. Es un subgrupo de pacientes de los pacientes con asma de difícil control, aprox el 3,7%.
- c. Su prevalencia es del 15%.
- d. Solo se observa en los pacientes con una duración prolongada de la enfermedad



Evaluación Sistemática y Multidimensional en Asma Difícil



Investigate and manage difficult-to-treat asthma in adults and adolescents

Consider referring to specialist or severe asthma clinic at any stage



For adolescents and adults with symptoms and/or exacerbations despite medium or high dose ICS-LABA, or taking maintenance OCS

1 Confirm the diagnosis (asthma/differential diagnoses)

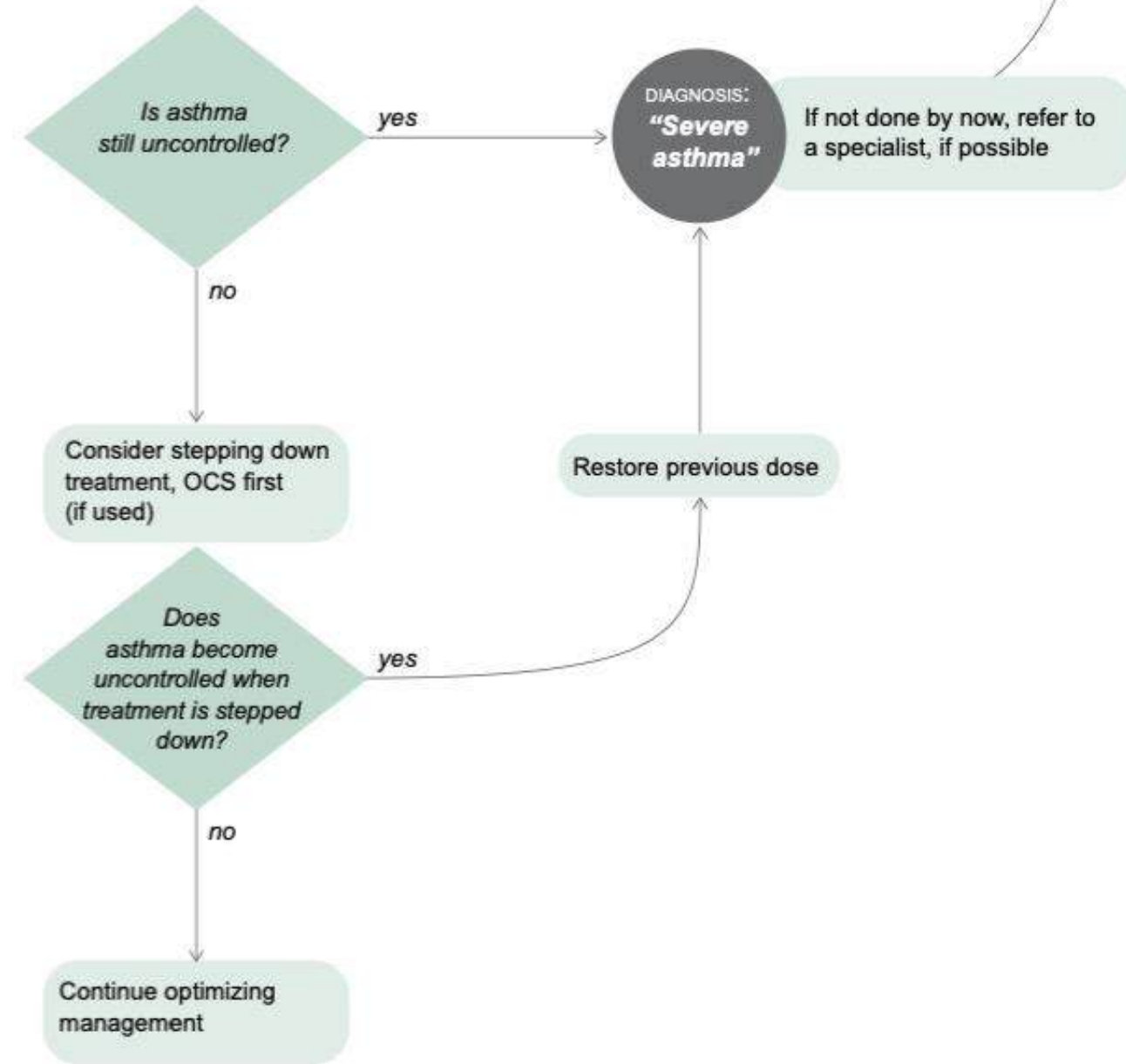
2 Look for factors contributing to symptoms, exacerbations and poor quality of life:

- Incorrect inhaler technique
- Suboptimal adherence
- Comorbidities including obesity, GERD, chronic rhinosinusitis, OSA
- Modifiable risk factors and triggers at home or work, including smoking, environmental exposures, allergen exposure (if sensitized); medications such as beta-blockers and NSAIDs
- Overuse of SABA relievers
- Medication side effects
- Anxiety, depression and social difficulties

3 Optimize management, including:

- Asthma education
- Optimize treatment (e.g. check and correct inhaler technique and adherence; switch to ICS-formoterol maintenance and reliever therapy, if available)
- Consider non-pharmacological interventions (e.g. smoking cessation, exercise, weight loss, mucus clearance, influenza and COVID-19 vaccination)
- Treat comorbidities and modifiable risk factors
- Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, LAMA, LM/LTRA, if not used)
- Consider trial of high dose ICS-LABA, if not used

4 Review response after ~3-6 months



GINA 2024

Assess and treat severe asthma phenotypes

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities, non-pharmacologic strategies)

5 Investigate further and provide patient support

- Investigate for comorbidities/differential diagnoses and treat/refer as appropriate
 - Consider: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, fungal precipitins; CXR and/or HRCT chest; DLCO; DEXA scan
 - Skin prick testing or specific IgE for relevant allergens, if not already done
 - Consider screening for adrenal insufficiency in patients taking maintenance OCS or high dose ICS
 - If blood eosinophils $\geq 300/\mu\text{l}$, look for and treat non-asthma causes, including parasites (e.g. Strongyloides serology, or stool examination)
 - If hypereosinophilia e.g. $\geq 1500/\mu\text{l}$, consider causes such as EGPA
 - Other directed testing (e.g. ANCA, CT sinuses, BNP, echocardiogram) based on clinical suspicion
- Consider need for social/psychological support
- Involve multidisciplinary team care (if available)
- Invite patient to enroll in registry (if available) or clinical trial (if appropriate)

6 Assess the severe asthma phenotype

Could patient have Type 2 airway inflammation?

Type 2 inflammation

- Blood eosinophils $\geq 150/\mu\text{l}$ and/or
 - FeNO ≥ 20 ppb and/or
 - Sputum eosinophils $\geq 2\%$, and/or
 - Asthma is clinically allergen-driven
- (Repeat blood eosinophils and FeNO up to 3x, at least 1-2 weeks after OCS or on lowest possible OCS dose)

Note: these are **not** the criteria for add-on biologic therapy (see 8)

7 Consider other treatments

Type 2 airway inflammation

- Consider adherence tests
- Consider increasing the ICS dose for 3-6 months
- Consider add-on non-biologic treatment for specific Type 2 clinical phenotypes, e.g. AERD, ABPA, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, atopic dermatitis

No evidence of Type 2 airway inflammation

- Review the basics: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, side-effects
- Avoid exposures (tobacco smoke, allergens, irritants)
- Consider investigations (if available and not done)
 - Sputum induction
 - High resolution chest CT
 - Bronchoscopy for alternative/additional diagnoses
- Consider trial of add-on treatments (if available and not already tried)
 - LAMA
 - Low dose azithromycin
 - Anti-IL4R α * if taking maintenance OCS
 - Anti-TSLP * (but insufficient evidence in patients on maintenance OCS)
 - As last resort, consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Consider bronchial thermoplasty (+ registry)
- Stop ineffective add-on therapies

Is add-on Type 2 biologic therapy available/affordable?

If add-on Type 2-targeted biologic therapy is NOT available/affordable

- Consider higher dose ICS, if not used
- Consider other add-on therapy (e.g. LAMA, LM/LTRA, low dose azithromycin)
- As last resort, consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Stop ineffective add-on therapies

Go to section 10

Not currently eligible for T2-targeted biologic therapy

Go to section 10

* Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

Assess and treat severe asthma phenotypes *cont'd*

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities, non-pharmacologic strategies)

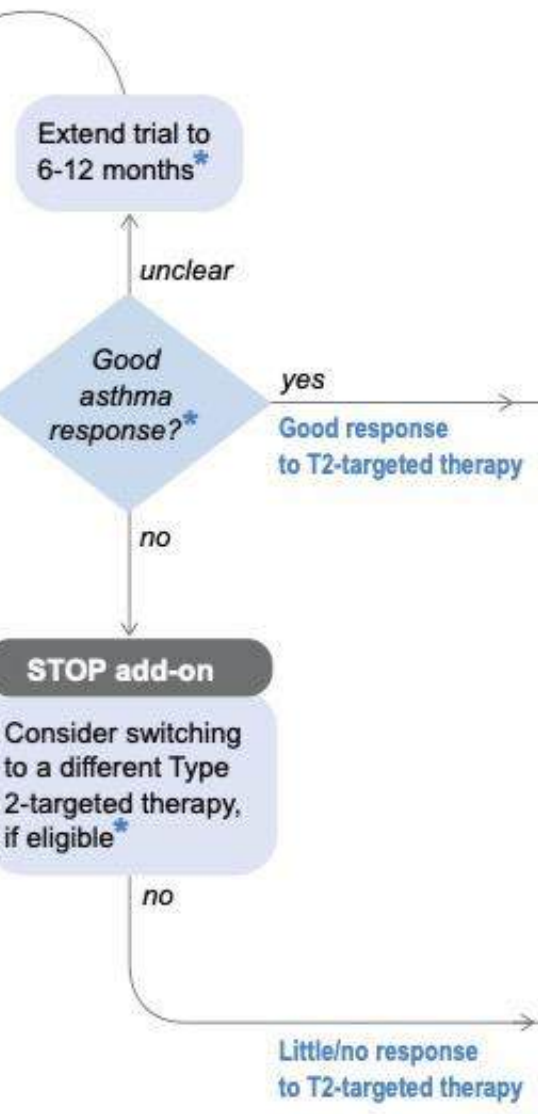
8 Consider *add-on biologic Type 2-targeted* treatments

- Consider add-on Type 2-targeted biologic therapy for patients with exacerbations or poor symptom control on high dose ICS-LABA, who have evidence of Type 2 inflammation*
- Consider **local payer eligibility criteria***, **comorbidities** and **predictors of response** when choosing between available therapies
- Also consider cost, dosing frequency, route (SC or IV), patient preference

Which biologic is appropriate to start first?

Eligibility	Predictors of asthma response
<p>Anti-IgE (<i>omalizumab</i>)</p> <p>Is the patient eligible for anti-IgE for severe allergic asthma?*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitization on skin prick testing or specific IgE • Total serum IgE and weight within dosage range • Exacerbations in last year 	<p>What factors may predict good asthma response to anti-IgE?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blood eosinophils $\geq 260/\mu\text{l}$ ++ • FeNO ≥ 20 ppb + • Allergen-driven symptoms + • Childhood-onset asthma +
<p>Anti-IL5 / Anti-IL5R (<i>benralizumab, mepolizumab, reslizumab</i>)</p> <p>Is the patient eligible for anti-IL5 / anti-IL5R for severe eosinophilic asthma?*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations in last year • Blood eosinophils, e.g. $\geq 150/\mu\text{l}$ or $\geq 300/\mu\text{l}$ 	<p>What factors may predict good asthma response to anti-IL5/5R?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils +++ • More exacerbations in previous year +++ • Adult-onset of asthma ++ • Nasal polyposis ++
<p>Anti-IL4Rα (<i>dupilumab</i>)</p> <p>Is the patient eligible for anti-IL4Rα for severe eosinophilic/Type 2 asthma?*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations in last year • Blood eosinophils ≥ 150 and $\leq 1500/\mu\text{l}$, or FeNO ≥ 25 ppb, or taking maintenance OCS 	<p>What factors may predict good asthma response to anti-IL4Rα?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils +++ • Higher FeNO +++
<p>Anti-TSLP (<i>tezepelumab</i>)</p> <p>Is the patient eligible for anti-TSLP for severe asthma?*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations in last year 	<p>What factors may predict good asthma response to anti-TSLP?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils +++ • Higher FeNO +++

Choose one if eligible*; trial for at least 4 months and assess response



Eligible for none? Return to section 7

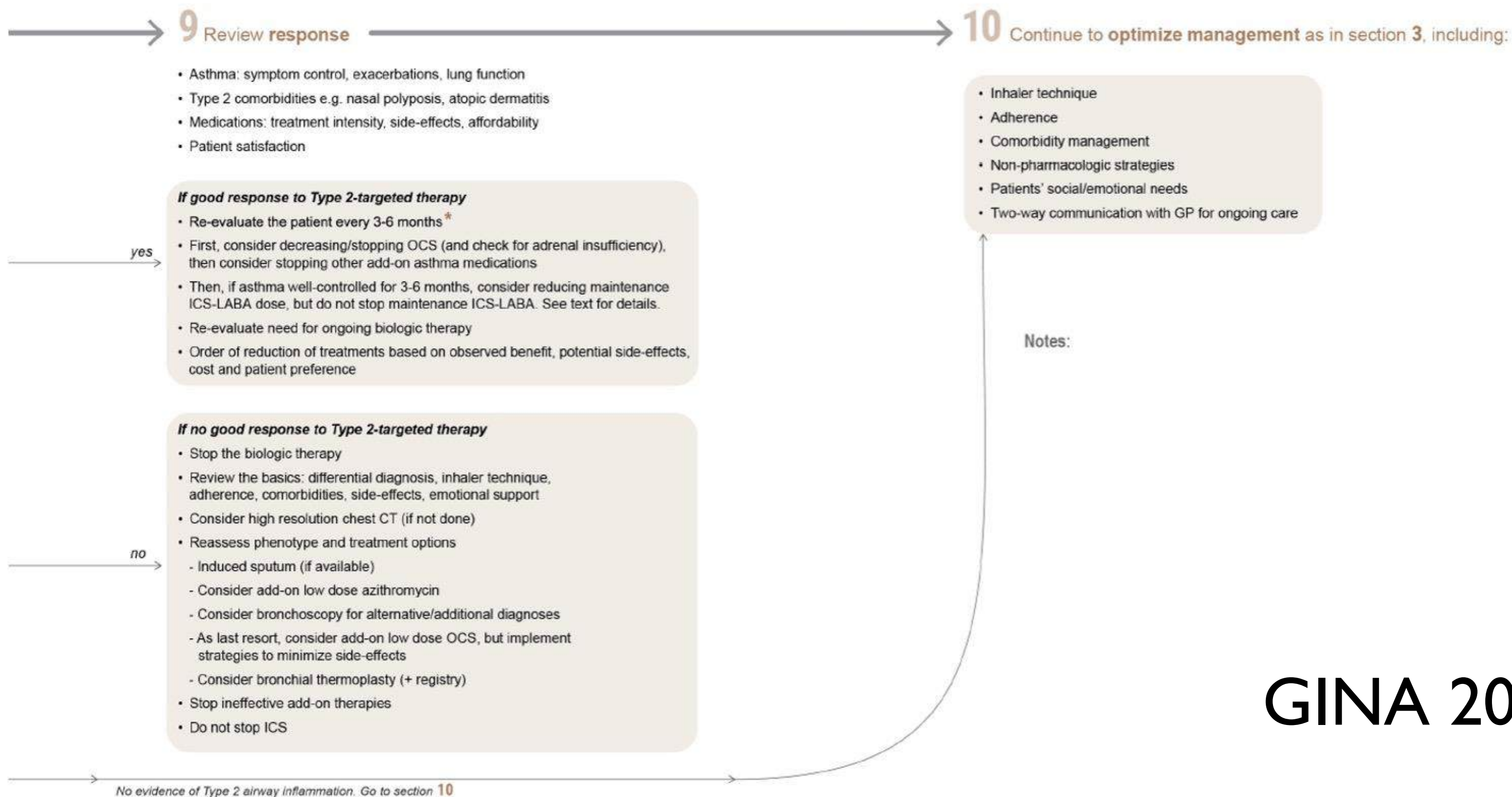
No evidence of Type 2 airway inflammation

No evidence of Type 2 airway inflammation. Go to section 10

* Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

Monitor / Manage severe asthma treatment

Continue to optimize management



* Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

GINA 2024

Tabla 7.4. Fenotipos de asma grave

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/anti-IL-5R α (<i>mepolizumab, reslizumab, benralizumab</i>) <i>Dupilumab</i> <i>Tezepelumab</i>
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/anti-IL-5R α (<i>mepolizumab, reslizumab, benralizumab</i>) <i>Dupilumab</i> <i>Tezepelumab</i>
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina <i>Tezepelumab</i> Termoplastia

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

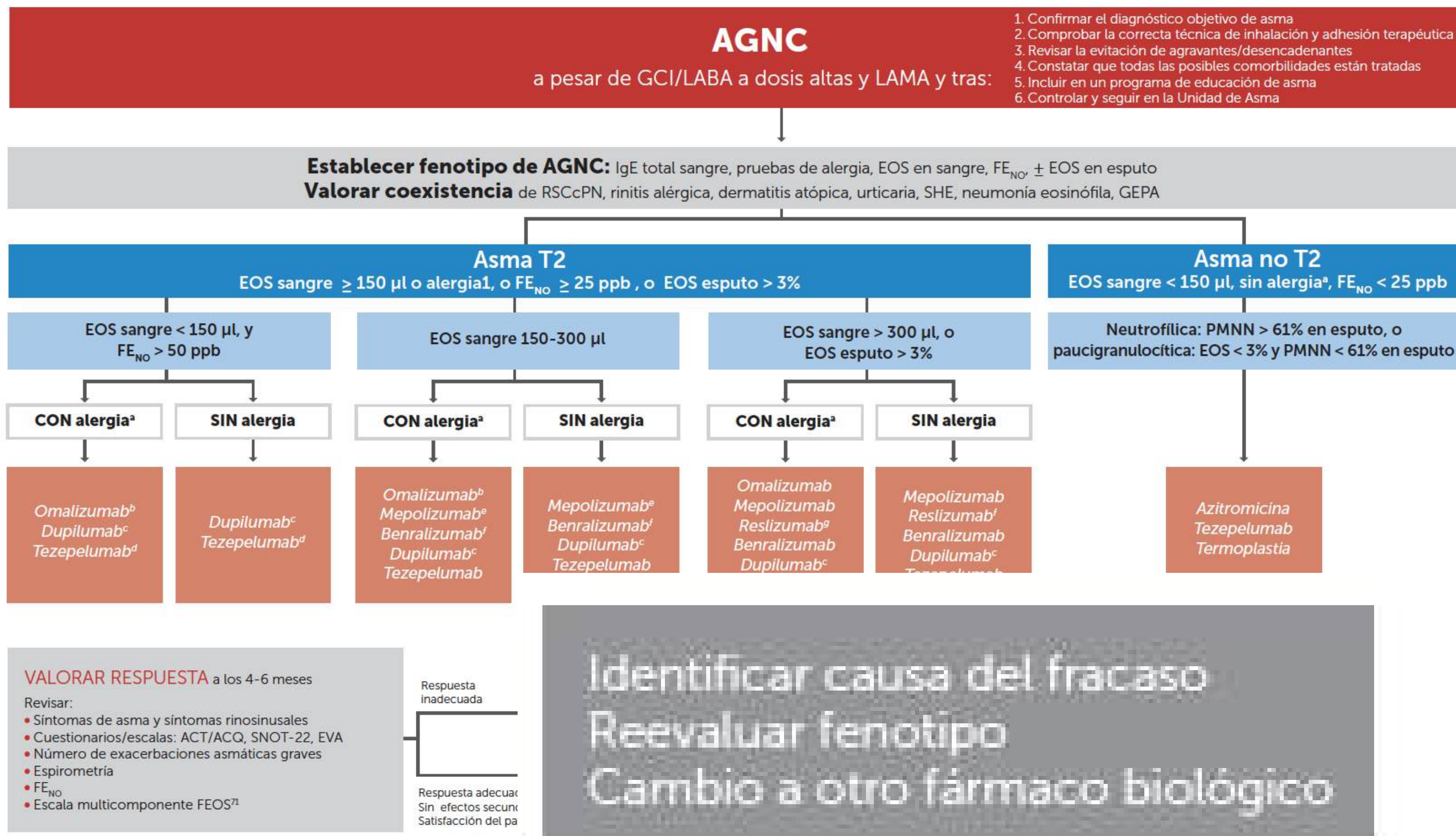


FIGURA 7.2. Tratamiento del AGNC según fenotipo.

AGNC: asma grave no controlada; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas β₂ adrenérgicos de larga duración; LAMA: agonistas colinérgicos de larga duración; RSCcPN: rinosinusitis crónica con poliposis nasal; SHE: síndrome hipereosinofílico; GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; PMNN: polimorfonucleares; EOS: eosinófilos; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma; SNOT-22: cuestionario de síntomas nasales; EVA: Escala visual analógica; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico. ^aSensibilización a alérgeno y presencia de clínica compatible e IgE total ≥ 75 UI. ^bOmalizumab si IgE ≥ 75 U/l y EOS < 150 µl. ^cDupilumab si EOS ≥ 300 µl y/o FE_{NO} ≥ 50 ppb y entre 150-300 EOS y FE_{NO} ≥ 25 ppb. No recomendado si EOS ≥ 1.500 µl. ^dTezepelumab si FE_{NO} ≥ 25 ppb. ^eMepolizumab si EOS actuales ≥ 150 µl y ≥ 300 µl en los 12 meses previos. ^fBenralizumab si EOS actuales ≥ 150 µl y poliposis nasal o ≥ 3 exacerbaciones graves en año previo o FVC < 65%. ^gReslizumab si EOS ≥ 400 µl.

Dosis-Administración



30 mg SC C/4 semanas x 3 dosis luego
c/8 semanas

Jeringa Prellenada

Puede administrado por HCP/paciente



75 – 375 mg SC – IV C/ 2-4
Semana

Varia: peso y edad

Solo puede ser administrado por
HCP

400 mg + 200 mg Intersemanal
600 mg + 300 mg Intersemanal -> OCS
asma y/o dermatitis atópica/ polipos
Puede administrado por HCP/paciente



100 mg SC C/ 4 semanas

Ampolla

Puede administrado por
HCP/paciente



210 mg SC C/4 semanas

Jeringa Prellenada

Puede administrado por HCP/paciente





Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Christos Kyriakopoulos ¹, Athena Gogali¹, Georgios Markozannes² and Konstantinos Kostikas ¹

¹Respiratory Medicine Department, University of Ioannina Faculty of Medicine, Ioannina, Greece. ²Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina Faculty of Medicine, Ioannina, Greece.

Points for clinical practice

- This meta-analysis, which included 48 RCTs regarding all the approved biologic agents for severe asthma, with 16 350 participants in total, demonstrated that their administration reduced exacerbations and hospitalisations, improved lung function, asthma control and quality of life, and reduced the use of systemic corticosteroids, with a favourable safety profile.
- Anti-IL4 α and anti-TSLP were the most effective agents in reducing exacerbations, anti-TSLP in reducing hospitalisations, anti-IL4 α and anti-TSLP in improving FEV₁, anti-IgE in reducing ACQ score and improving AQLQ score, and anti-IL5/5R α in reducing OCS use and discontinuation.
- The effect of the biologics was greater overall in the subgroups of participants with features of T2-high inflammation.

PREGUNTA 2

Acerca del mecanismo de acción del biológico BENRALIZUMAB es cierto, EXCEPTO:

- a. Induce al agotamiento completo de los eosinófilos al unirse al Fc MAb de IL-5R α en eosinófilos y basófilos
- b. Reclutamiento de células NK
- c. Citotoxicidad
- d. Unión a alarminas TLSP del epitelio



	Omalizumab	Mepolizumab	Benralizumab	Dupilumab	Tezepelumab
Reducción de exacerbaciones	25 - 34%	53% - 70%	30 - 57%	46 - 47%	66 -71%
Reducción/suspensión de OCS	No RCT, si en EVR	54%	66% 80% PONENTE	80%	Posible beneficio en pacientes eosinofílicos
Mejoría de función pulmonar (VEF ₁) pre	No RCT, si en EVR	98 ml	116–159 ml	130–140 ml	130 ml
Mejoría de síntomas	Si	Si	si	so	si
Mejoría de calidad de vida (SGRQ)	No RCT, si en EVR	Si	Si	Si	Si

1. *Allergy International* 72 (2023) 11e23
2. Gema 5.4
3. GINA 2024
4. *Respiratory Medicine* 218 (2023) 107414
5. *Respirology*. 2023;28:709–721.

	Omalizumab	Mepolizumab	Benralizumab	Dupilumab	Tezepelumab
Predictores de respuesta	Eos y periostina altos Exacerbaciones Alergia relevante FENO alto	Eos altos Exacerbaciones Baja calidad de vida Bajo ACQ Bajas dosis de OCS Menor duración de la enfermedad Bajo IMC	Eos altos Exacerbaciones Asma inicio tardío Baja CVF < 65% CRSwNP Uso crónico OCs	Eos altos FENO alto Exacerbaciones CRSwNP	T2 bajo < 150 células/ μ l y FENO < 25 ppb. FENO alto y eos
Remisión clínica	22,8 - 24%	30% - 37%	15 -31%	20% QUEST 36% TRAVERSE	12.7 %, con datos de remisión completa con mejoría de HBR
Otras indicaciones	Urticaria crónica, polipos nasales	EGPA, pólipos nasales, síndrome hipereosinofílico	No	Dermatitis atópica, pólipos nasales, esofagitis eosinofílica	No

1. *Allergy International* 72 (2023) 11e23
2. Gema 5.4
3. GINA 2024
4. *Respiratory Medicine* 218 (2023) 107414
5. *Respirology*. 2023;28:709–721.



CONTENIDO

01

Manejo del paciente con asma grave: una mirada rápida

02

Evaluar respuesta y remisión

03

Falla de la terapia biológica: cambio de manejos

04

Fenotipificar las exacerbaciones

05

Conclusiones.. Ideas para llevar

PREGUNTA 3

Las siguientes variables se analizan al evaluar la respuesta a biológicos en asma grave, EXCEPTO:

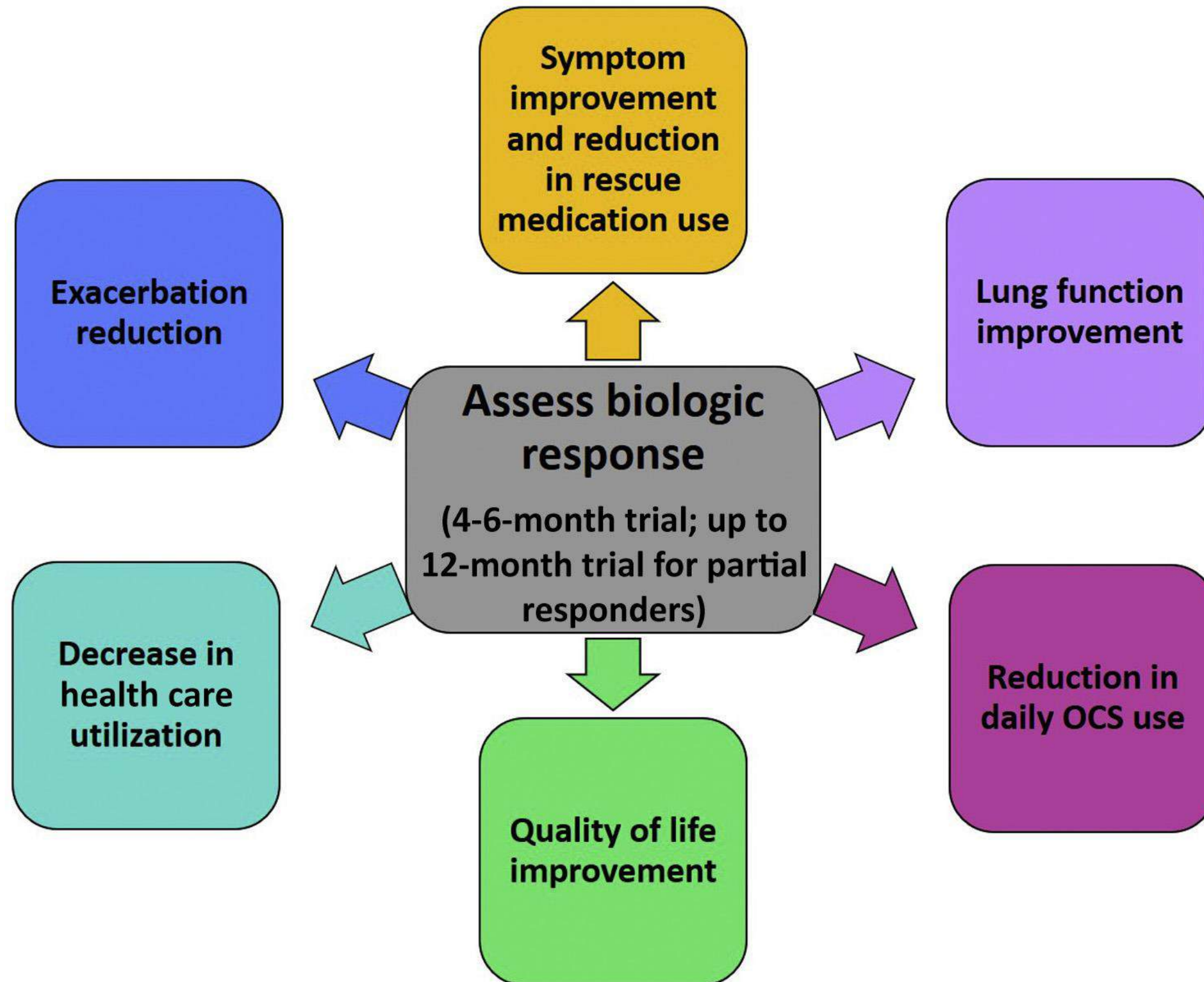
- a. VEFI
- b. Frecuencia y severidad de las exacerbaciones
- c. Uso de tiotropium
- d. Uso de esteroides sistémicos



Evaluar respuesta

ACQ o ACT

Frecuencia y gravedad de exacerbaciones.



Espirometria y VEFI



Evaluación de respuesta

- 1) 30% de los pacientes tienen elegibilidad para todos los biológicos
- 2) 75% de los pacientes podrían usar al menos 2 de los biológicos
- 3) Además se deben evaluar control de comorbilidades T2 alta, efectos secundarios y satisfacción
- 4) La respuesta y la superrespuesta se pueden identificar más temprano que la remisión clínica
- 5) Criterios para discontinuar
- 6) Biomarcadores para valorar respuesta: Eos, FENO, AHR

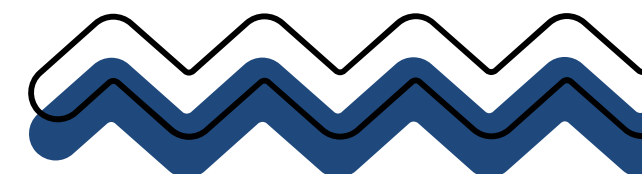
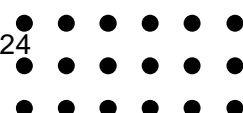
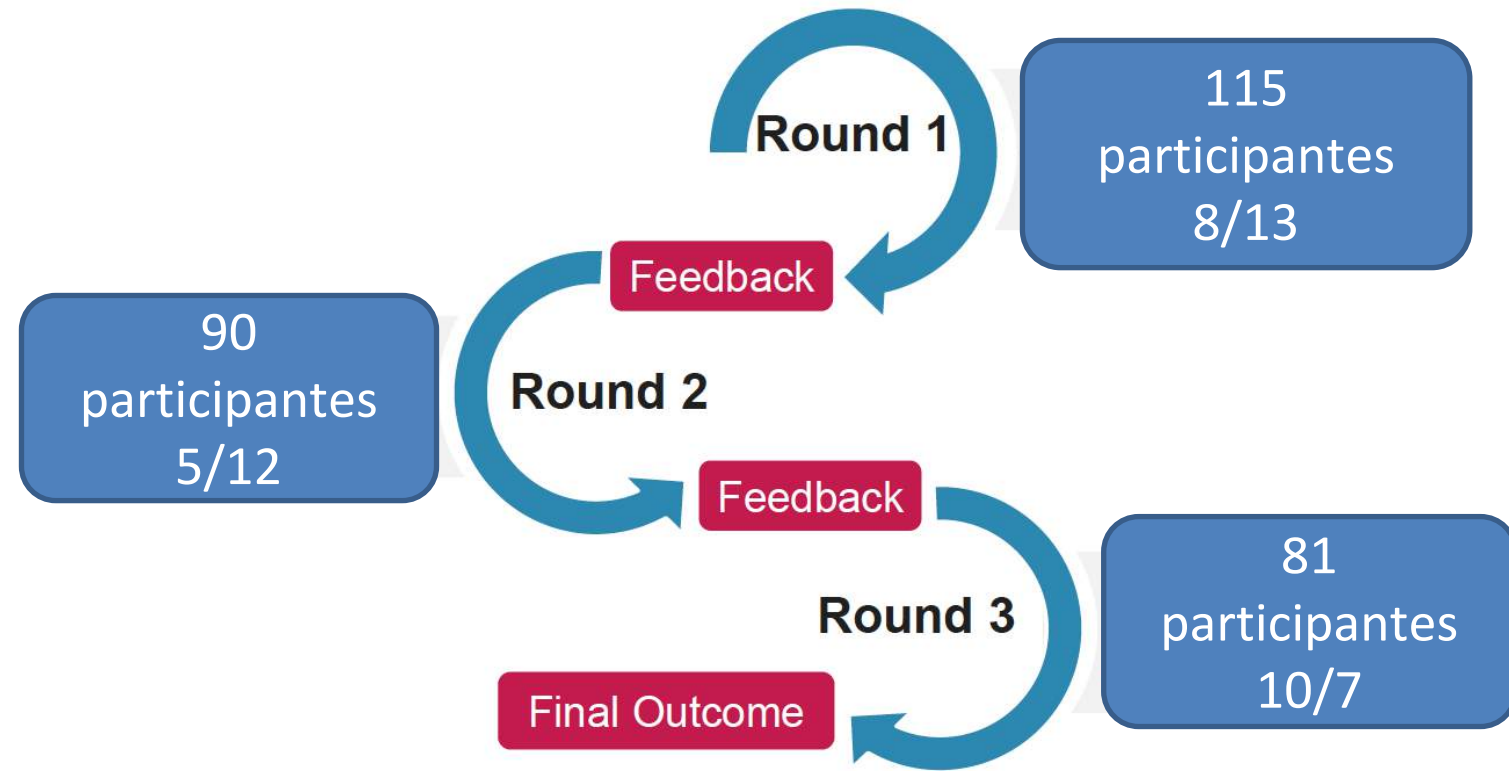


Table 1. Qualitative Categories of Response According to Published Reports

Publication	Categories of response
Eger et al [7]	Super-responders: no chronic OCS use, no OCS bursts in the previous 3 months, ACQ <1.5, FEV ₁ ≥80% predicted, FeNO <50 ppb, and complete control of comorbidities (CRS, NP, chronic otitis, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis).
Pérez de Llano et al [8]	Complete response: no chronic OCS use, no severe exacerbations, and ACT ≥20.
Menzies-Gow et al [9]	Clinical remission: no OCS use, no severe exacerbations, ACQ-6 ≤0.75, and prebronchodilation FEV ₁ increase ≥100 mL.
Álvarez-Gutiérrez et al [10]	Complete response: no chronic OCS use, no severe exacerbations, ACT ≥20, FEV ₁ ≥80%. Asthma control: no chronic OCS use, ≤1 severe exacerbation, ACT ≥20, FEV ₁ <80%.
Wechsler et al [11]	Excellent response: 0 CAEs during months 2-7 after initiation of reslizumab. Clinically meaningful response: did not meet criteria for category 1, ≥50% reduction in CAEs, AND any of the following: <ul style="list-style-type: none"> – ≥50% reduction in average maintenance OCS dose (mg/d) or discontinued maintenance OCS use – ≥5% improvement in FEV₁ percent predicted – ≥3-point improvement in ACT score – ≥0.5-point improvement in ACQ score
Kavanagh et al [12]	Responder: ≥50% reduction in severe exacerbations and OCS dose.
Upham et al [13]	Super-responder: improvement in 3 or more criteria, at least 2 of which should be major criteria *Major super-responder criteria: elimination of exacerbations, significant improvement in asthma control (2 or more times the minimal clinically important difference), and cessation of maintenance of oral corticosteroids (or weaning to adrenal insufficiency). *Minor super-responder criteria: 75% reduction in exacerbations, well-controlled asthma, and 500 mL or greater improvement in FEV ₁ .

Abbreviations: ACT, Asthma Control Test; ACQ, Asthma Control Questionnaire; ACQ-6, Asthma Control Questionnaire of 6 items; CAE, clinical asthma exacerbation; CRS, chronic rhinosinusitis; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; NP, nasal polyps; OCS, oral corticosteroid.

Superrespondedores a terapia biológica en Asma Grave



La mejoría debe involucrar ≥ 3 criterios (al menos 2 de mayores) que deben evaluarse a lo largo de 12 meses.

Se utilizó un proceso Delphi modificado para alcanzar un consenso internacional:

- 115 participantes (90% neumólogos o alergólogos) de 27 países de los cuales participaron 81 (94% neumólogos o alergólogos especializados) de 24 países en las tres rondas de Delphi.
- El consenso sobre los elementos individuales requirió al menos un 70% de acuerdo por parte de los miembros del panel.

Criterios Mayores	Criterios Menores
<ul style="list-style-type: none"> • Eliminación de las exacerbaciones • Mejoría importante en el control (≥ 2 veces la diferencia clínicamente significativa) • Cesación del esteroide oral de mantenimiento (o disminución hasta insuficiencia adrenal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del 75% de las exacerbaciones • Asma bien controlada • Mejoría ≥ 500 ml en VEF₁



El score FEOS score (FEV₁, Exacerbaciones, Orales corticoides, Síntomas) permite a los clínicos cuantificar la respuesta a un tratamiento biológico en pacientes con asma grave no controlada. Por lo tanto, mide cambios desde la situación basal

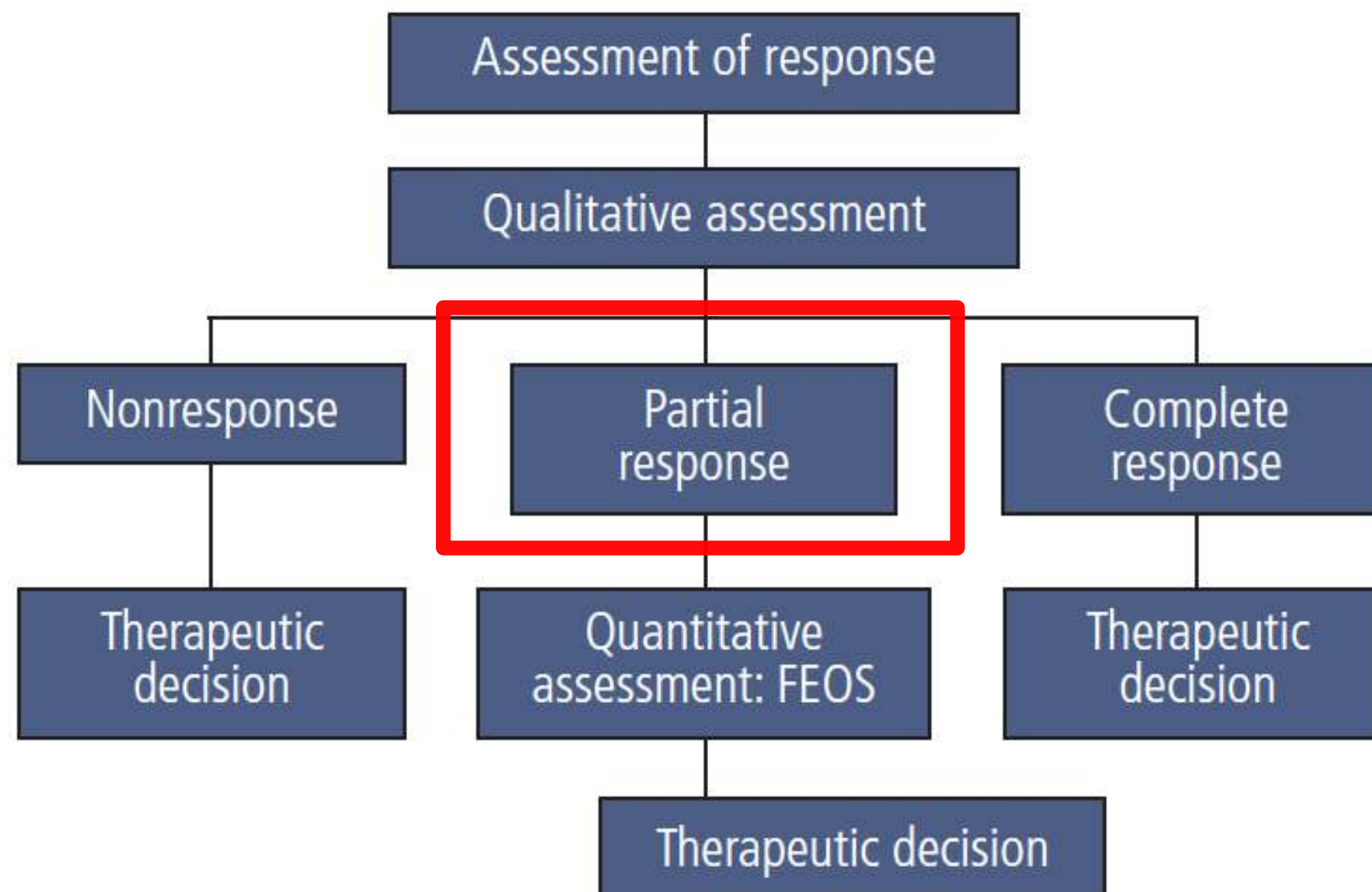
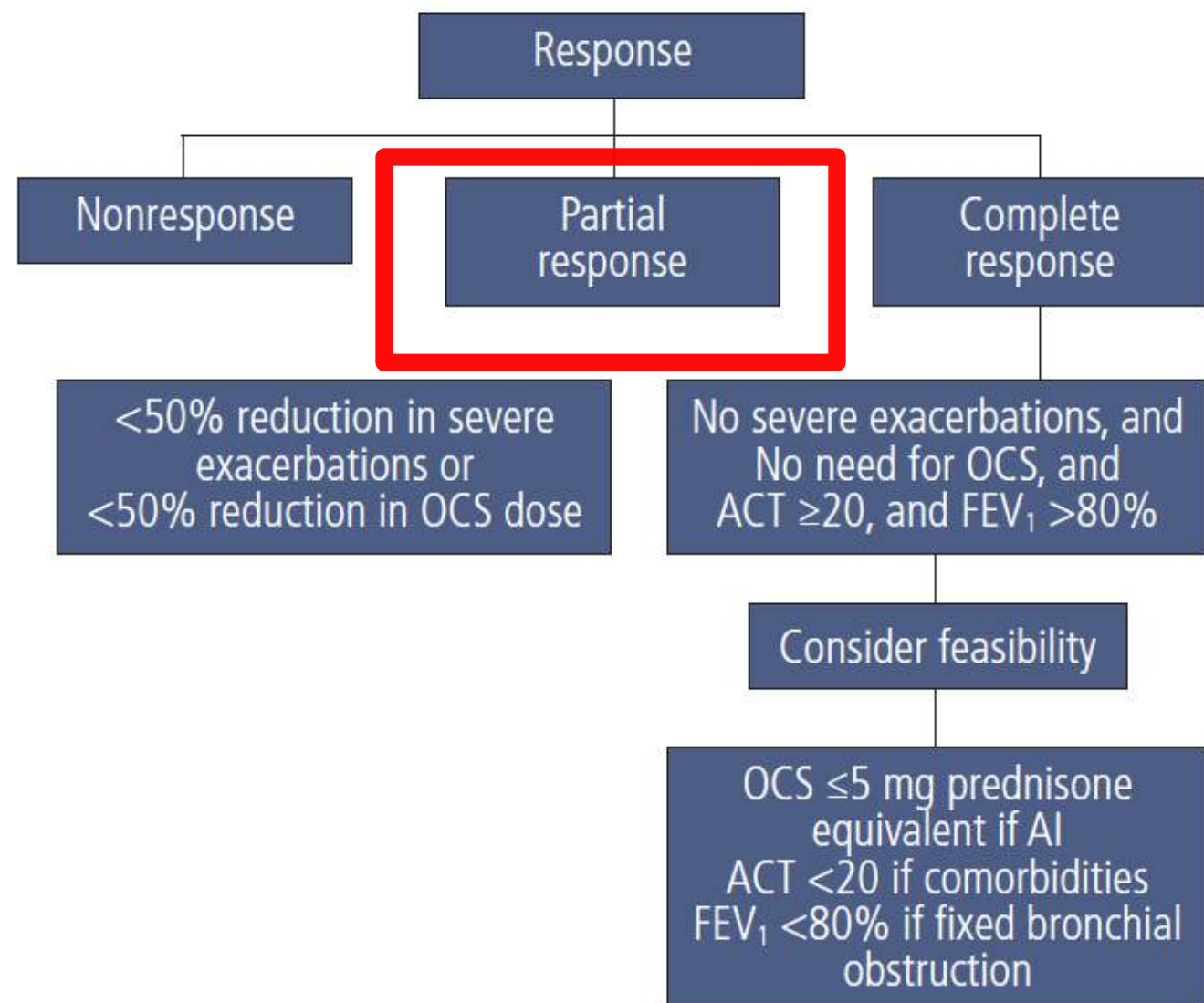
El score no clasifica a los pacientes con asma en “no respondedores”, “respuesta parcial”, “respuesta completa” o “superrespondedores”. No proporciona una clasificación de la respuesta conseguida después del tratamiento biológico, pero refleja cuánto ha mejorado el paciente respecto al punto de partida.

Otros ACCESS y CASI..

TABLE II. The FEV₁, exacerbations, oral corticosteroids, symptoms score

Criteria	Select	Points
Maintenance systemic corticosteroid dose: change with respect to baseline		
Increase [†]	<input type="checkbox"/>	0
No change [§]	<input type="checkbox"/>	14
Reduction <50%	<input type="checkbox"/>	24
Reduction of 50% to 100%	<input type="checkbox"/>	29
Complete withdrawal	<input type="checkbox"/>	38
Severe exacerbations: change with respect to previous 12 mo		
Increase*	<input type="checkbox"/>	0
No change [†]	<input type="checkbox"/>	11
Reduction <50%	<input type="checkbox"/>	22
Reduction of 50% to 100%	<input type="checkbox"/>	27
100% reduction		38
ACT questionnaire: change with respect to baseline		
ACT total score decrease	<input type="checkbox"/>	0
<3 point increase	<input type="checkbox"/>	5
≥3 point increase, but total score <20	<input type="checkbox"/>	9
ACT ≥20	<input type="checkbox"/>	13
Prebronchodilator FEV₁: change with respect to baseline		
>100 mL decrease	<input type="checkbox"/>	0
No change or <100 mL and <10% increase	<input type="checkbox"/>	5
≥ 100 mL increase and 10%, but <80%	<input type="checkbox"/>	9
FEV ₁ ≥80%	<input type="checkbox"/>	11
Total score	<input type="checkbox"/>	

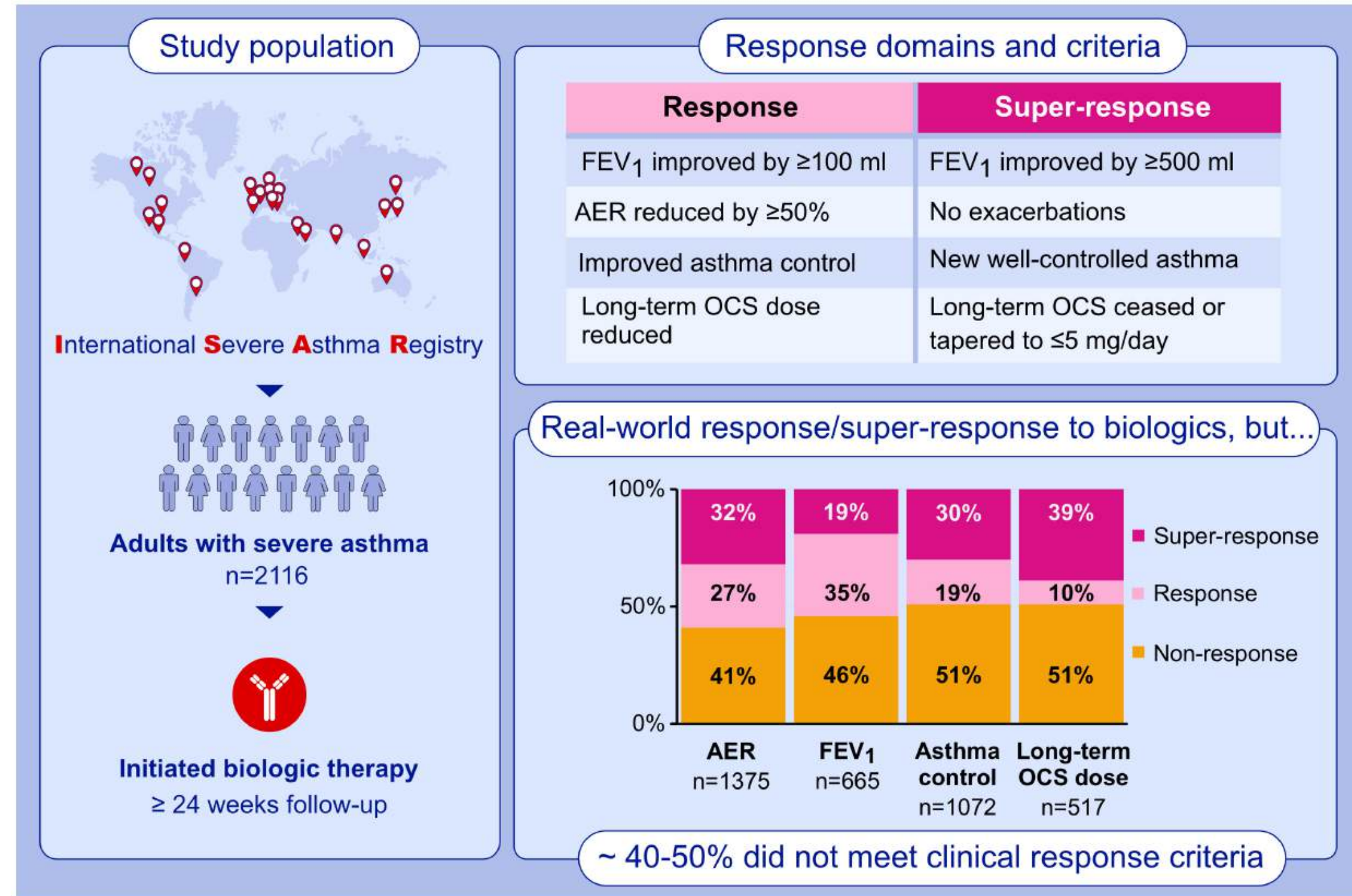
Integrar cualitativo/ cuantitativo



Real-world biologics response and super-response in the International Severe Asthma Registry cohort

Only ~5% of International Severe Asthma Registry (ISAR) patients met biologic randomized controlled trial eligibility criteria.

Compared with ISAR non-biologic users, biologic initiators had more frequent responses/super-responses (lower exacerbation rate, improved lung function and asthma control, and diminished oral corticosteroids use); nevertheless, 40%–50% did not meet clinical response criteria.



Real-world biologics response and super-response in the International Severe Asthma Registry cohort

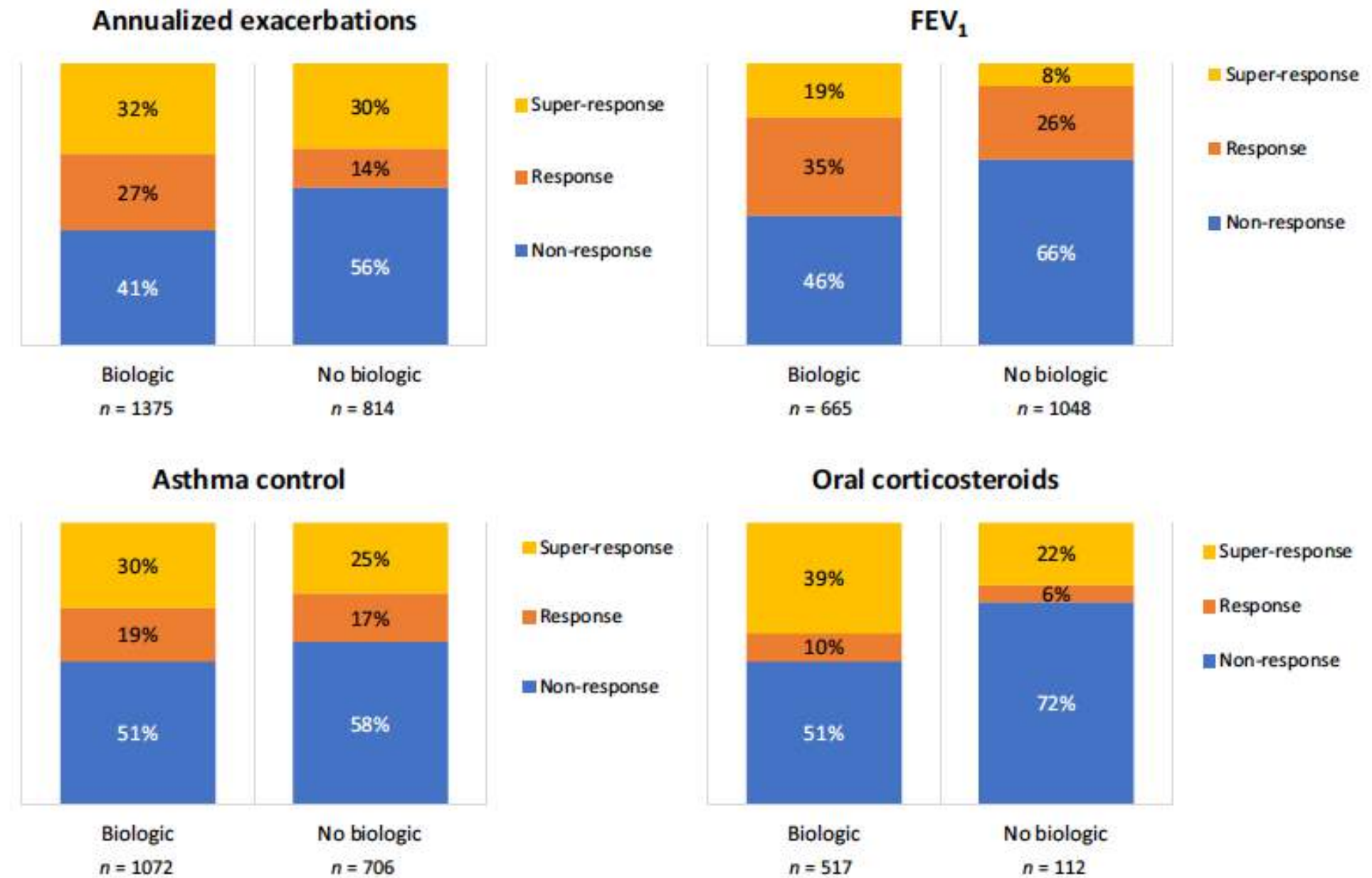


FIGURE 2 Proportions of super-responders (yellow), responders (orange), and non-responders (blue) across single domains among patients who did or did not initiate a biologic medication. Refer to Table 1 for definitions of response and super-response in each outcome. Abbreviation: FEV₁, Forced expiratory volume in 1 second.

Real-world biologics response and super-response in the International Severe Asthma Registry cohort

	Anti-IgE <i>n</i> = 809	Anti-IL5/IL5R <i>n</i> = 1244	Anti-IL4/13 ^a <i>n</i> = 63	<i>p</i> -Value
Response				
AER reduced ≥50%, % (number)	52 (253/489)†	62 (542/874)†	69 (18/26)	<0.001
FEV ₁ pre improved ≥100 mL, % (number)	49 (144/292)	58 (212/369)	67 (10/15)	<0.001
Asthma control improved, % (number)	49 (215/437)	48 (293/616)	75 (18/24)	0.001
LTOCS dose reduced, % (number)	40 (37/92)	52 (125/240)	50 (2/4)	<0.001
Super-response				
Exacerbation elimination, % (number)	22 (134/618)†	31 (303/987)†	32 (10/31)	<0.001
FEV ₁ pre improved ≥500 mL, % (number)	15 (44/292)	22 (80/369)	27 (4/15)	<0.001
New well-controlled asthma, % (number)	27 (116/437)†	31 (188/616)‡	58 (14/24)†‡	<0.001
LTOCS ceased or tapered to <5 mg/day, % (number)	34 (31/92)	43 (103/240)	25 (1/4)	<0.001

Note: †, ‡ denote columns with significant difference on post-hoc testing ($p < 0.05$).

Abbreviations: AER, annualized exacerbation rate; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; IgE, immunoglobulin E; IL 4/13, interleukin 4/13; IL 5, interleukin 5; IL5R, interleukin 5 receptor; LTOCS, long-term oral corticosteroids.

^aNote small numbers of patients on anti-IL4/13 therapy limit interpretation of data from this group.

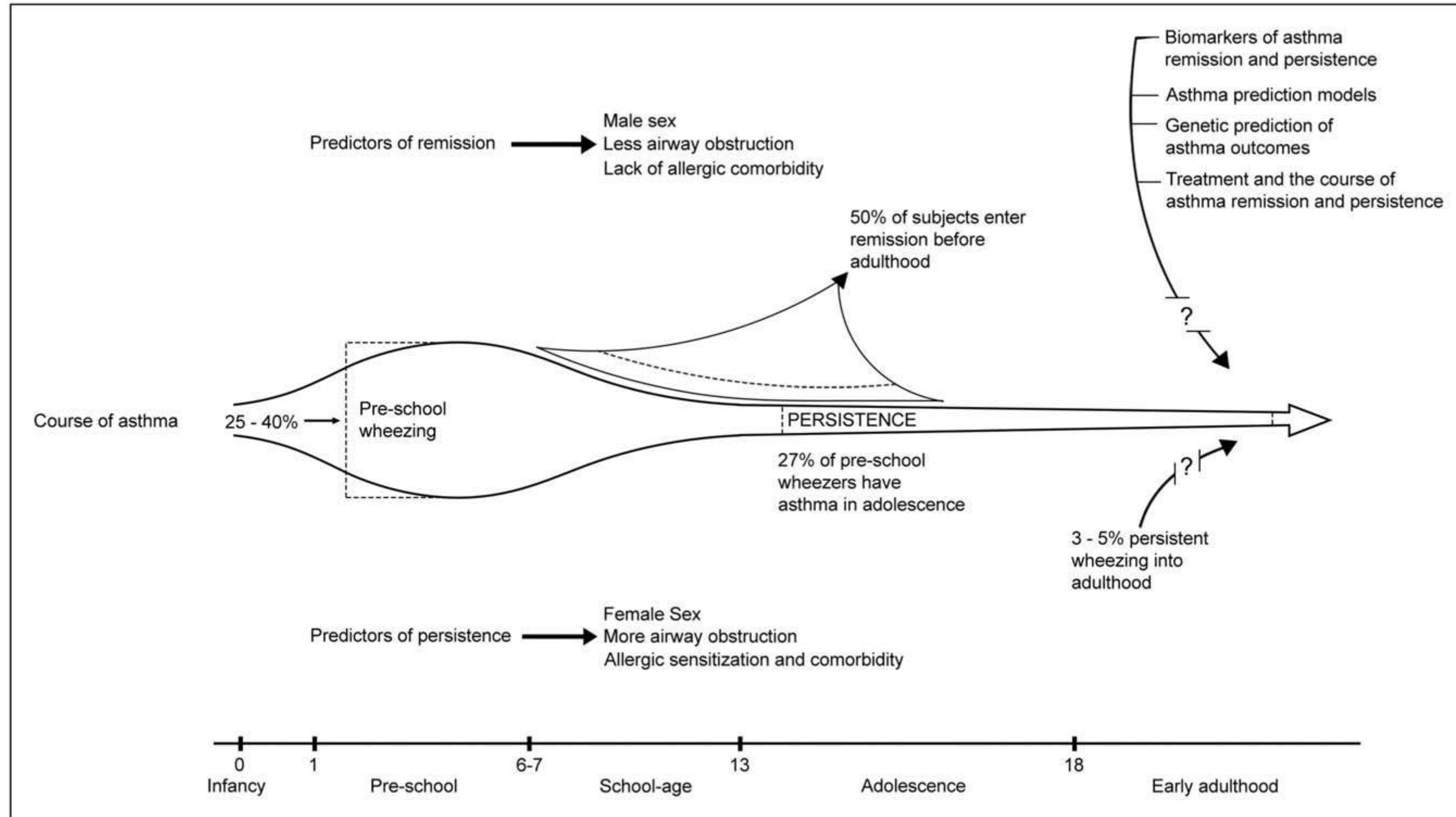
CURACION

Requiere que la vía aérea vuelva a su estado normal previo a la enfermedad, ausencia prolongada de síntomas, sin necesidad de tratamiento (se requiere evidencia objetiva).
Es difícil porque muchos factores que contribuyen no son modificables p.ej la remodelación de la vía aérea

NECESITAMOS ALGO MAS..... una meta alcanzable y mas realista....



La trayectoria de la remisión



COMO PUEDE LOGRAR LA REMISION?

Prevalencia de remisión en adultos (Historia natural): 2 a 52% (remisión espontanea)

Prevalencia de remisión en niños : 5 – 69%

Factores asociados a remisión espontanea

Medicamentos

Es un paso mas cercano a la CURACION?

Construcción del termino RECAIDA (persistencia de inflamación)

- Asma leve
- Mejor función pulmonar
- Mejor control del asma
 - Edad temprana
- Asma de inicio temprano
- Menor duración de la enfermedad
 - Menor hiperreactividad/inflamación
- No sensibilización alérgica
- Menos comorbilidades
 - No fumadores



1. Eur Respir J. 2022 Mar 31:2102583.
2. Pharmacol Ther 2019;201:8-24.
3. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2022, 22:115–122



SEVERIDAD

REMISION



CONTROL

Papel en la evaluación actual del paciente (1 semana – 1 mes)

Permite ajustar el manejo (step up/step down)

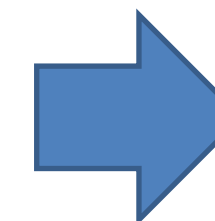
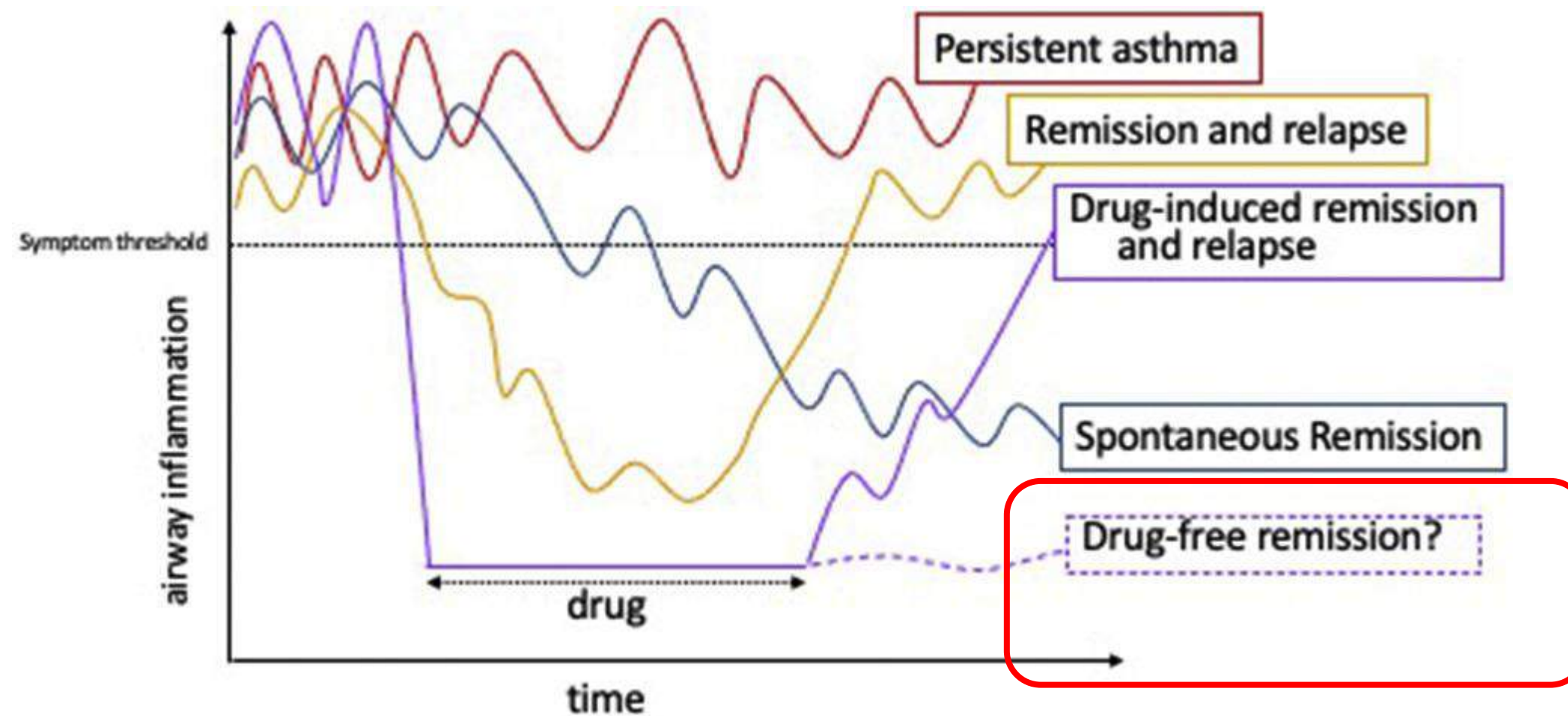
Evaluar el control en 2 dimensiones

Es parte de los criterios de remisión (no se ha medido como desenlace compuesto)

Uso clínico – evaluación de desenlaces

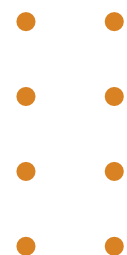
Es útil en todos los niveles de atención (primaria)

La trayectoria de la remisión



PREDICTORES para definir a quien le podemos desescalar o retirar

“Overall, the studies to date suggest that in a large proportion of subjects with severe asthma, withdrawal of biologic drugs, even after long-term use, does not reverse the pathologic inflammatory program that drives disease”



1. Eur Respir J. 2022 Mar 31;2102583
2. J Allergy Clin Immunol July 2022



RASGOS TRATABLES Y REMISION

Targeting treatable traits in severe asthma: a randomised controlled trial

Vanessa M. McDonald^{1,2,3,4,5}, Vanessa L. Clark^{1,2,3,5}, Laura Cordova-Rivera^{1,2,3}, Peter A.B. Wark^{1,2,3,4}, Katherine J. Baines^{1,2,3} and Peter G. Gibson^{1,2,3,4}

Mejoria de control, exacerbaciones y calidad de vida

Es muy posible que el manejo basado en rasgos tratables aumente la probabilidad de lograr remisión de la enfermedad, sin embargo hacen falta estudios.

TABLE 1 Multidimensional assessment of traits and trait identification markers

Trait	Trait identification marker
Pulmonary	
Airflow limitation	FEV ₁ /FVC ratio <70% and FEV ₁ <80% predicted
Airway inflammation (eosinophilic)	Sputum eosinophils ≥3%
Airway inflammation (neutrophilic)	Sputum neutrophils ≥61%
Frequent chest infection	≥2 courses of antibiotics for an exacerbation of chest symptoms
Pathogen colonisation	Pathogen in sputum
Mucus hypersecretion	≥10 mg of sputum for the past week in the
Oxygen desaturation	SpO ₂ <90% on Council scale
Daytime symptoms	≥10 days per year according to PBS guidelines
Obesity	BMI ≥30
Depression	≥10 on anxiety and/or depression
Significant comorbidities	Cardiovascular disease, asthma ≥5 is positive for
Vocal cord dysfunction	≥10 days per year
Risk factors	
Abuse of oral corticosteroids	≥10 courses per year
Exacerbations	≥10 exacerbations per year
Bone density	Osteoporosis
Smoking	Admit to smoking or exhaled carbon monoxide ≥10 ppm
Sarcopenia	Appendicular skeletal muscle mass index <7.26 kg·m ⁻² for males and <5.45 kg·m ⁻² for females
Inhaler device polypharmacy	Number of inhaler devices is ≥3
Inadequate inhaler device technique	Inhaler technique rated as inadequate
Nonadherence	Reported use of <80% of prescribed treatment

FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; 6MWT: 6-min walk test; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; Hb: haemoglobin; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; BMI: body mass index.

REMISION ESPONTANEA

- Asma leve
- Mejor funcion pulmonar
- Mejor control del asma
 - Edad temprana
- Asma de inicio temprano
 - Menor duracion de la enfermedad
- Menor hiperreactividad
- Menos comorbilidades
 - No fumadores

PREGUNTA 4

Que variables se evalúan para definir remisión clínica con tratamiento

- a. VEFI, calidad de vida
- b. Control de la enfermedad (ACT o ACQ), crisis, uso de esteroides orales, función pulmonar, mejoría en calidad de vida
- c. Crisis, control de la enfermedad
- d. A y C



DEFINICIONES DE REMISIÓN CLÍNICA DEL ASMA EN TRATAMIENTO

Publicación	Síntomas	Exacerbaciones	Función Pulmonar	Corticosteroide	Criterio 5	Criterio 6 y 7
Menzies-Gow, et al. March 2020. Cumplimiento a 12 o más meses	Ausencia de síntomas significativos, medidos por instrumento validado	-----	Optimización y estabilización de la función pulmonar	No usar corticosteroides sistémicos	Acuerdo del paciente y médico respecto al estado de remisión	-----
Nagase H, et al. January 2023. Cumplimiento a 12 o más meses	Ausencia de síntomas ACQ <1,5 o ACT >19	Ausencia de exacerbaciones	Normalización de la espirometría VEF1 >80%	No usar corticosteroide oral	Supresión de la inflamación T2 Eos <300/ μ l y FeNO <50 ppb	Control de comorbilidades
Pavord I, et al. April 2023. Cumplimiento a 12 o más meses	ACT >20	Ausencia de exacerbaciones	VEF1 >80%	No usar corticosteroide oral	-----	-----
Canonica GW, et al. August 2023. Cumplimiento a 12 o más meses	Ausencia de síntomas ACT >20 o ACQ <1,5	Ausencia de exacerbaciones	Estabilización de la función pulmonar	No usar corticosteroide oral	Normalización de la calidad de vida relacionada con asma	Reducción clínicamente relevante de la inflamación pulmonar Acuerdo del paciente y médico respecto al estado de remisión
Blais M, et al. September 2023. Cumplimiento a 12 o más meses	ACT >20 o AirQ <2 o ACQ <0,75 en todas las mediciones, con mínimo dos en un año	Ausencia de exacerbaciones que requieran visita al médico, atención de emergencia, hospitalización y/o corticosteroide sistémico (oral o parenteral)	Optimización o estabilización de la función pulmonar en todas las mediciones, con mínimo de dos en un año. Considerar que algunas personas pueden tener una función pulmonar inferior a la normal aceptada como su línea de base debido a remodelación.	Ver “exacerbaciones” y uso de tratamiento de alivio de síntomas (SABA, ICS-SABA, ICS LABA) no más de una vez al mes	No faltar al trabajo o la escuela debido a síntomas relacionados con el asma	El cumplimiento de criterios permite el uso de medicamento controlador (ICS, ICS/LABA, antileucotrieno), sólo con dosis baja-media de ICS, según se defina en último reporte GINA

TABLE 3 Remission on biologics.

Post hoc analysis	Biologic	Remission definition used	Remission with the biologic
Real-World REDES Study ¹⁰⁶	Mepolizumab	OCS-free, exacerbation-free and asthma control ACT score ≥ 20	37% at 12 months
SIROCCO, CALIMA, ZONDA ¹⁰⁴	Benralizumab	Zero exacerbations, zero OCS use, ACQ-6 score ≤ 0.75 and pre-bronchodilator FEV1 increase ≥ 100 mL	14.5% at 12 months
LIBERTY ASTHMA QUEST ¹⁰⁵	Dupilumab	No exacerbations, ACQ-5 < 1.5 , post bronchodilator FEV1 $> 80\%$	29.6% (24 weeks) 20.1% at 52 weeks
NAVIGATOR study ¹⁰⁷	Tezepelumab	ACQ-6 ≤ 0.75 , no OCS use, no exacerbation, improvement in pre-BD FEV1 $> 20\%$ or pre-BD FEV1 $> 80\%$ at 52 weeks	12.7%

Exploring Definitions and Predictors of Severe Asthma Clinical Remission Post-Biologic in Adults ISAR

Similar en todos los biológicos
Impacto negativo al incluir VEF1

Methods: This was a longitudinal cohort study using data from 23 countries from the International Severe Asthma Registry. Four asthma outcome domains were assessed in the 1-year pre- and post-biologic-initiation. A priori-defined remission cut-offs were:

0 exacerbations/year,
no long-term oral corticosteroid (LTOCS),
partly/well-controlled asthma,
and percent predicted forced expiratory volume in one second $\geq 80\%$.

Remission was defined using 2 (exacerbations + LTOCS), 3 (+control or +lung function) and 4 of these domains. The association between pre-biologic characteristics and post-biologic remission was assessed by multivariable analysis.

Measurements and main results: 50.2%, 33.5%, 25.8% and 20.3% of patients met criteria for 2, 3 (+control), 3 (+lung function) and 4-domain-remission, respectively. The odds of achieving 4-domain remission decreased by 15% for every additional 10-years asthma duration (odds ratio: 0.85; 95% CI: 0.73, 1.00). The odds of remission decreased by 12% (95% CI 0.80, 0.97) for each additional exacerbation/year experienced pre-biologic, and by 41% (95% CI: 0.45, 0.77) for each additional 5 mg/day increment of LTOCS received pre-biologic-initiation.

The odds of remission increased in those with fewer exacerbations/year, lower LTOCS daily dose, better control and better lung function prebiologic- initiation.

Conclusions: One in 5 patients achieved 4-domain remission within 1-year of biologic initiation. Patients with less severe impairment and shorter asthma duration at initiation had a greater chance of achieving remission post-biologic, indicating that biologic treatment should not be delayed if remission is the goal.

Exploring Definitions and Predictors of Severe Asthma Clinical Remission Post-Biologic in Adults ISAR

Although, remission is the ultimate goal of asthma management, it occurs in a relatively small proportion of patients treated with current biologics. This may suggest the:

- need to consider switching biologic therapies if remission is not achieved,*
- use of biologic combinations,*
- and use of biologics earlier to give patients the best chance of achieving remission, but further research is needed.*

If remission is the target, guidelines should reflect that, and treatment approaches/strategies in selected patients most likely to achieve it may be recommended

Predictores de remisión

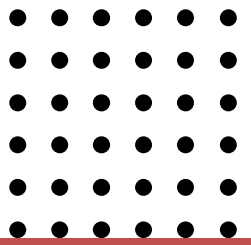
1. Menos exacerbaciones
2. Mejor **ACT/ACQ**
3. VEFI alto
4. No OCS o dosis bajas
5. Biomarcadores: **Eos** y FENO mas altos
6. Sinusitis crónica/pólipos
7. Menor tiempo desde el dx de asma
8. Mayores en edad
9. Menos comorbilidades

J Clin Med. 2023 Apr 16;12(8):2900

Eur Respir J 2023 Dec 14;62(6):2300819

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 209 Number 3 | February 1
2024

SE pueden retirar los biológicos?



ANALIZAR:

1. Predictores de éxito para el retiro de biológicos y de fracaso
2. Unificar definiciones
3. Tipo de pacientes tienen respuestas mas prolongadas a los biológicos
4. En que pacientes se logra suprimir mas la respuesta T2
5. Las comorbilidades como predictor
6. Debemos iniciar mas temprano los biológicos para lograr remisión completa?
7. Cuales son las características de los pacientes en los cuales ocurre una remisión completa o una remisión inflamatoria?

“The remission of asthma as a treatment objective, allows to advance in its treatment and improve the results obtained, similar to what has been achieved in other chronic inflammatory diseases”

Understanding the different characteristics seen in remission vs. non-remission groups may allow for a better clarification and standardization of the concept.

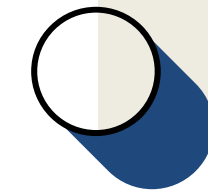
1. Frontiers in Allergy. May 2022 | Volume 3
2. Thorax August 2018 Vol 73 No 8
3. Allergy. 2019 May;74(5):999-1003
4. Respiratory Research (2024) 25:178



Barreras para alcanzar la remision

- 1) Intervenciones tardías (menor expo a OCS y su toxicidad y menor duración de la enfermedad y enfermedad menos severa). Fenotipificar mas temprano, usar ORACLE.
- 2) Exacerbaciones persistentes con terapia biológica (fenotipificar exacerbaciones con FENO y análisis de esputo)
- 3) Barreras para alcanzar el control de síntomas (no adherencia, comorbilidades, exposiciones, etc)
- 4) Cambios estructurales de la vía aérea, remodelación, obstrucción fija, tapones de moco, cambios en el microbioma y bronquiectasias





CONTENIDO



Manejo del paciente con asma grave: una mirada rápida



Evaluar respuesta y remisión



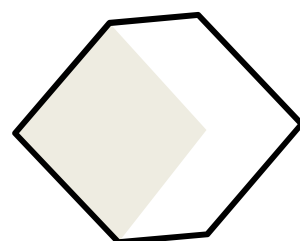
Falla de la terapia biológica: cambio de manejos



Fenotipificar las exacerbaciones



Conclusiones.. Ideas para llevar

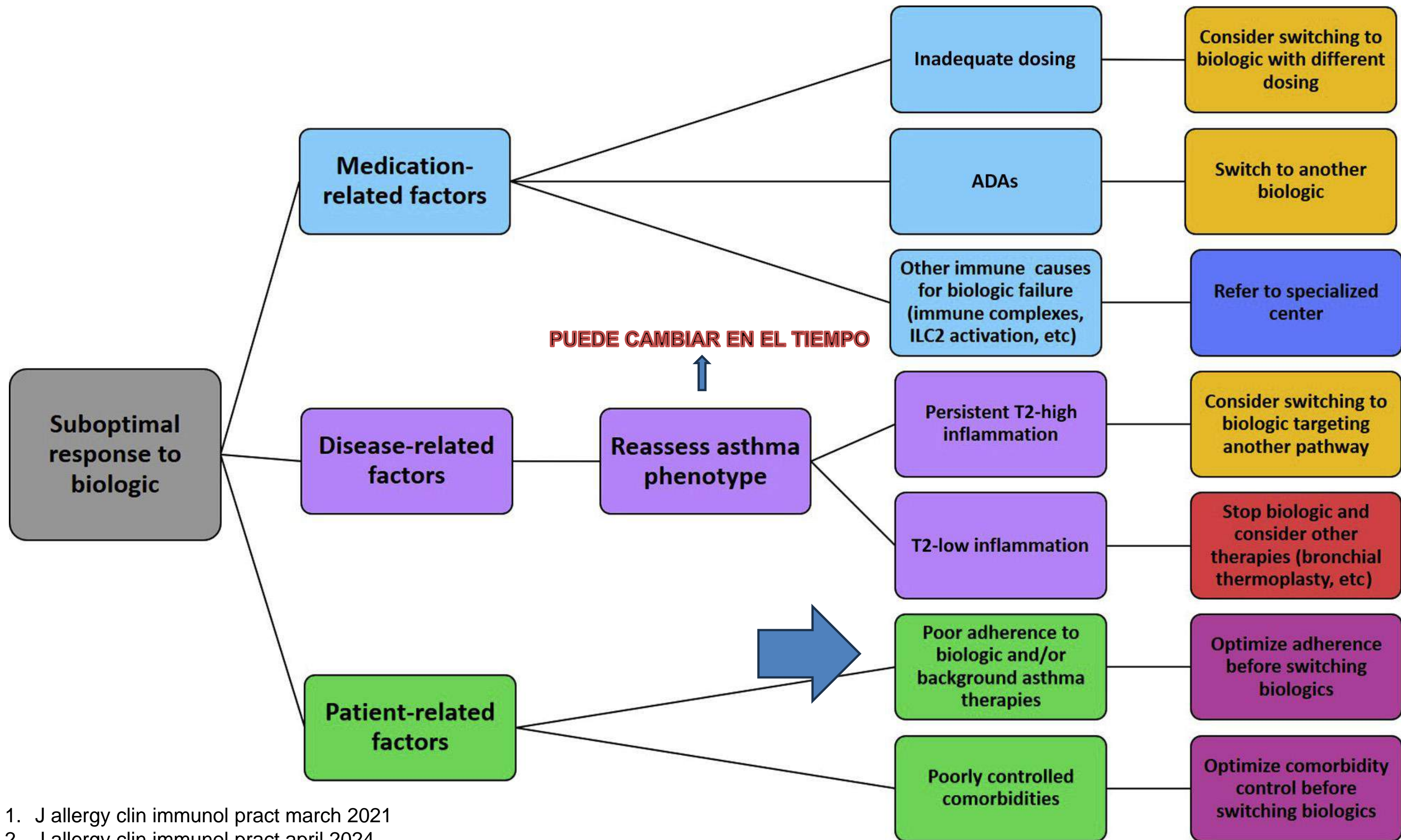


Potenciales causas de una respuesta subóptima a los biológicos

1. Error en la identificación del endotipo o múltiples vías de inflamación
2. Enfermedades asociadas
3. Dosis insuficiente (mepolizumab)
4. Fenómenos autoinmunes
5. Infecciones
6. Cambios en los endotipos
7. Efectos adversos a los biológicos
8. Tapones de moco

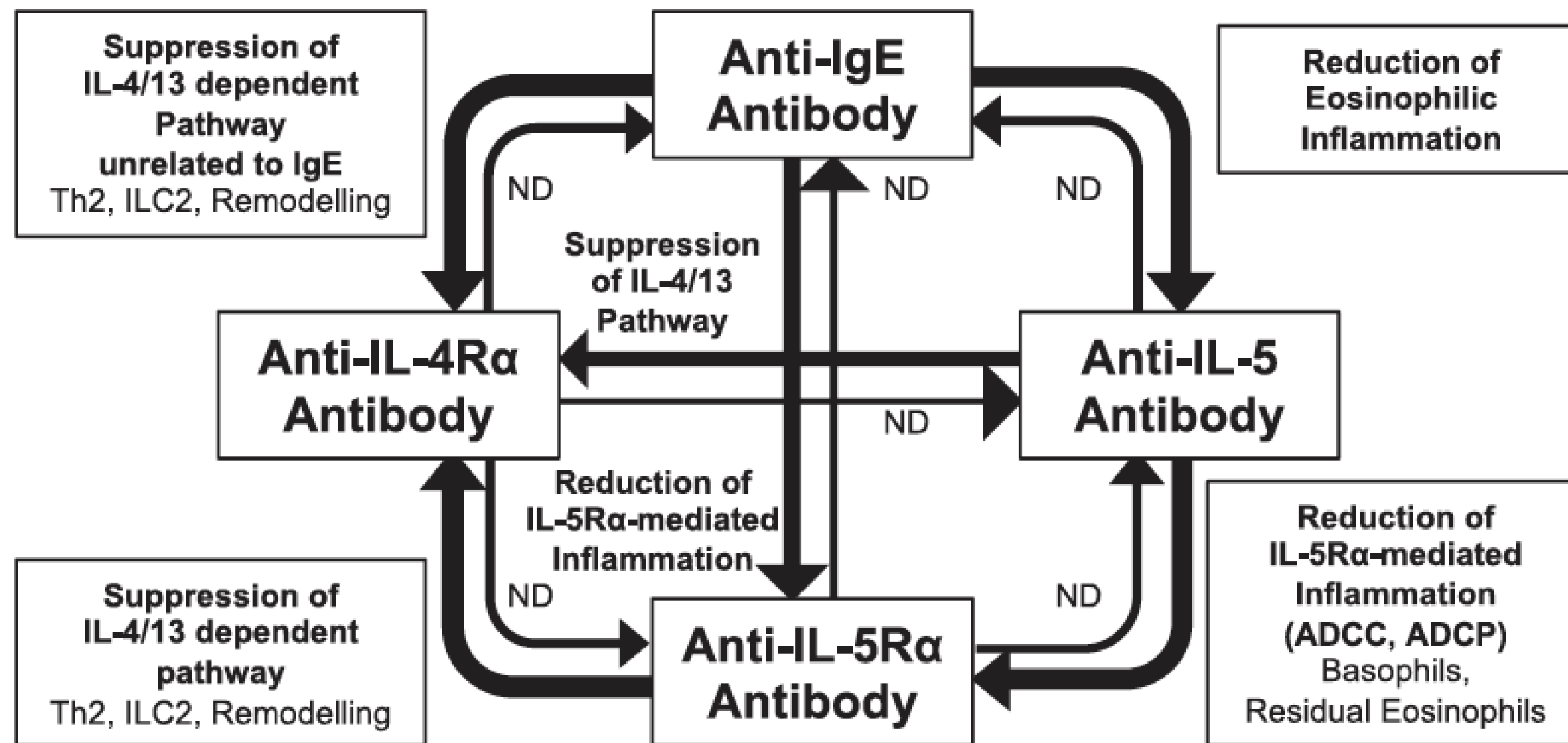
Tabla 7.7. Propuesta de actuación secuencial ante respuesta subóptima al tratamiento con anticuerpo monoclonal¹⁵⁶

1. Evaluar y, en su caso, corregir una baja adhesión terapéutica.
2. Identificar y tratar posibles comorbilidades.
3. Caracterizar la naturaleza de las exacerbaciones, infecciosas o inflamatorias.
4. Reevaluar el fenotipo inflamatorio.
5. Si se precisa, en función de la valoración previa, cambio a otro biológico o añadir otra opción terapéutica (azitromicina, termoplastia).

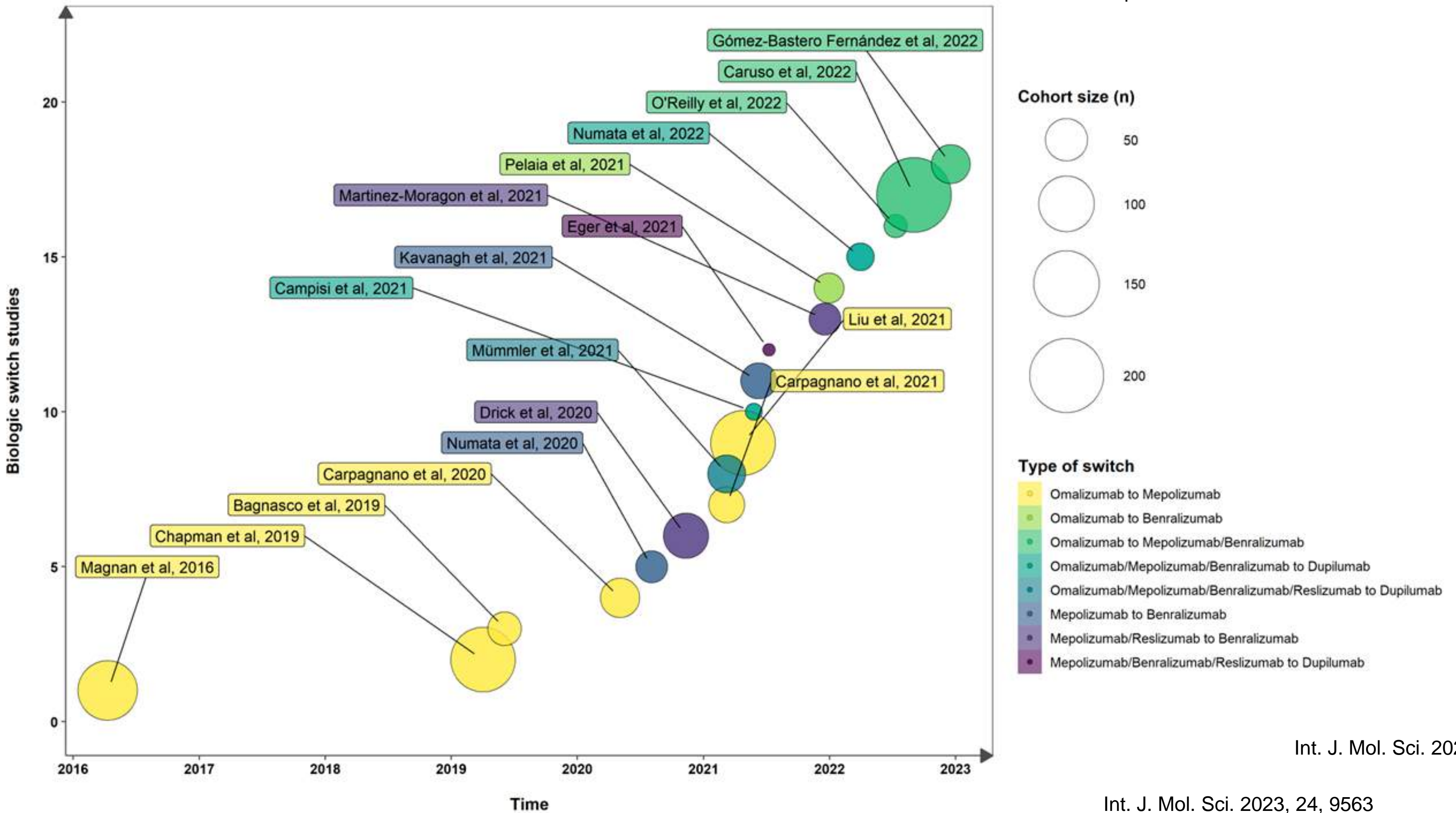


1. J allergy clin immunol pract march 2021
2. J allergy clin immunol pract april 2024

Mecanismos potenciales al cambiar biológicos



Almost all of the information about switching from a previous monoclonal antibody to another in severe asthma come from small real-life experiences

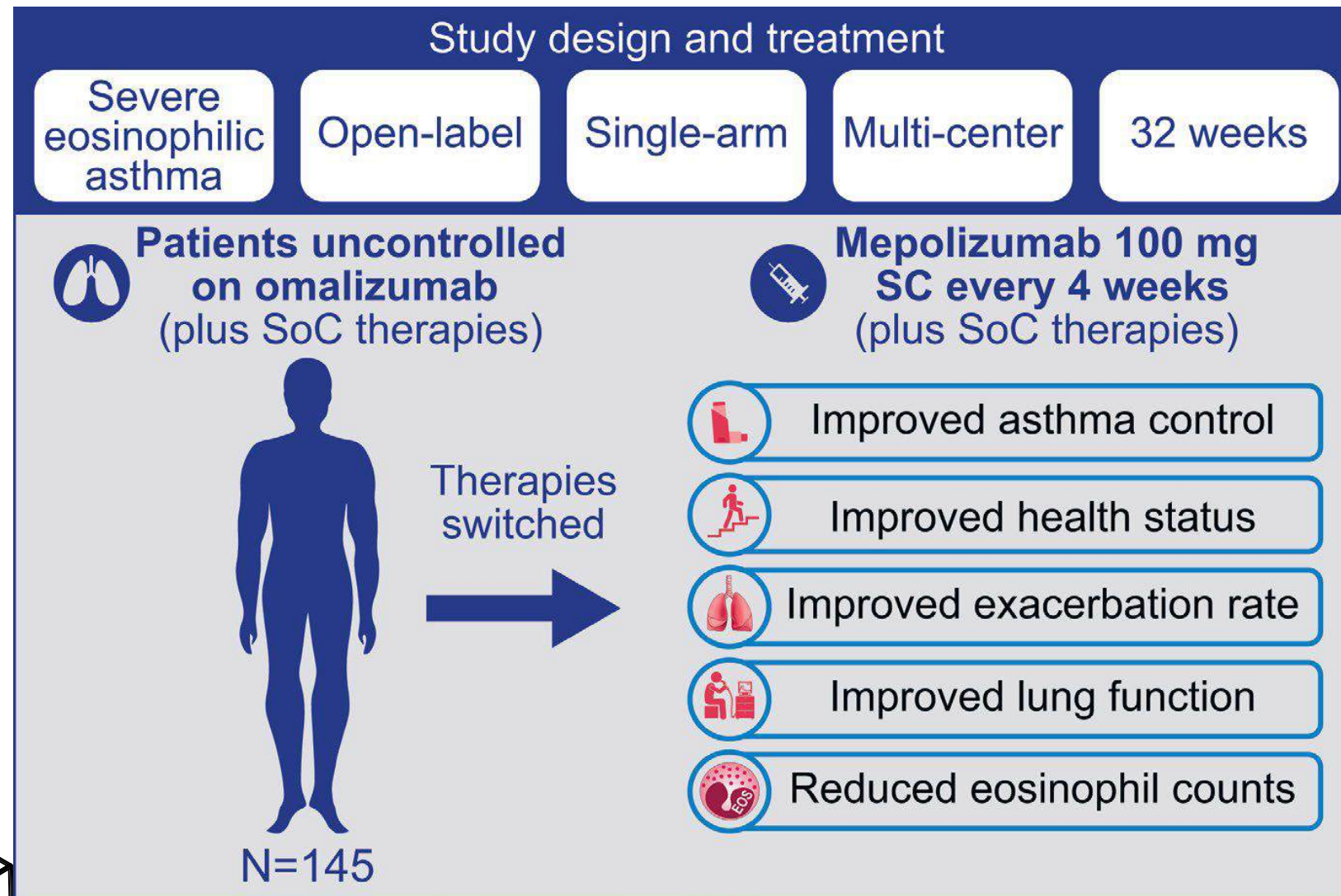


ANANKE: Benralizumab

Caruso et al. [66], 2022	Post hoc analysis of the ANANKE study (real-life study)	From Omalizumab or Mepolizumab to Benralizumab (observation: 16, 24 and 48 weeks)	147 biologic-naïve and 58 biologic-experienced asthma patients (34 Omalizumab, 19 Mepolizumab, and 5 Omalizumab-Mepolizumab) were observed after Benralizumab introduction	Similar reductions in exacerbations (>90% in both groups), OCS use ($\geq 49\%$ reduction in OCS dosage), ACT improvement and lung function were observed within the two groups.
--------------------------	---	---	--	---

OSMO: mepolizumab

Study	Study Type	Switch	Study Population	Results
Chapman et al. [24], 2019 (OSMO study)	Clinical trial	From Omalizumab to Mepolizumab (observation: 36 weeks)	138 patients affected by allergic eosinophilic asthma with a suboptimal response to Omalizumab were switched to Mepolizumab	Clinically significant improvements in asthma control, health status, and exacerbation rate, with no tolerability issues reported.
Liu et al. [29], 2021	Post hoc analysis of OSMO study	From Omalizumab to Mepolizumab (observation: 36 weeks)	Subgroup analyses of patients included in the OSMO study ($n = 138$) to evaluate the influence of baseline characteristics (blood eosinophil count, comorbidities, exacerbation history, oral corticosteroid use, ACQ-5 and SGRQ scores, body mass index) on the results of the switch from Omalizumab to Mepolizumab	Improvements were observed regardless of baseline characteristics.



1. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 9563
2. Allergy. 2019;74:1716–1726.

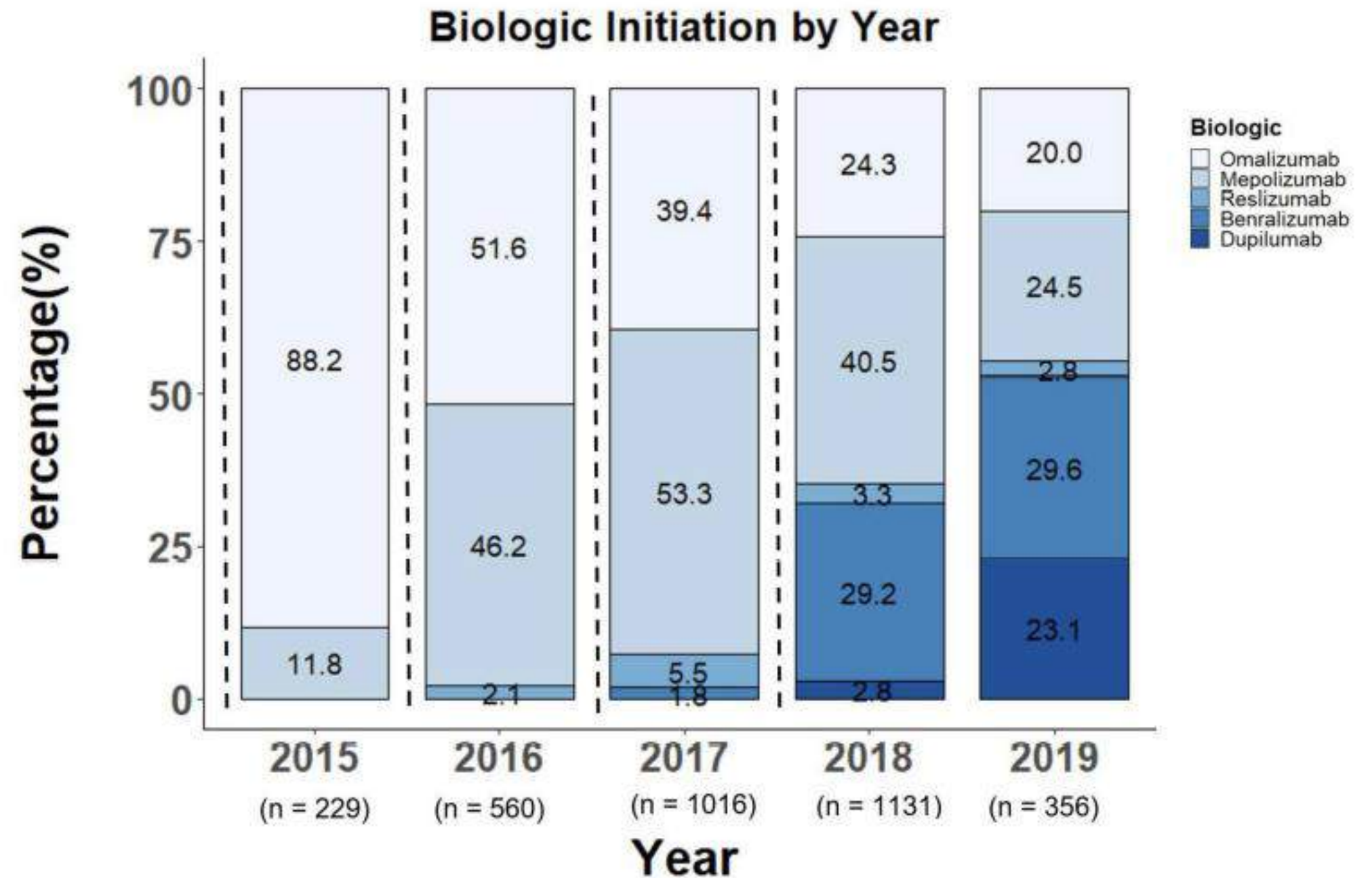
PREGUNTA 5

Que porcentaje de falla a biológicos ocurre en la vida real?

- a. 5%
- b. 20%
- c. 30%
- d. 10%



Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study



Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study

Table 1 Pattern of Biologic Use Overall and by Country for Patients with Severe Asthma Enrolled into ISAR and CHRONICLE

Year in Which ≥ 2 Biologics Became Available	Population or Country	Continued n (%)	Stopped n (%)	Switched n (%)
Overall	Total (n=3531)	2791 (79.0)	356 (10.2)	384 (10.8)
	eCRF (n=2656)	2237 (84.2)	139 (5.3)	280 (10.5)
	USA only (n=2127)	1575 (74.1)	279 (13.1)	273 (12.8)
	Non-USA (n=1404)	1216 (86.6)	77 (5.5)	111 (7.9)

PARA O CAMBIAN:

Mas inflamación – mas eos

Peor función pulmonar

Mas exacerbaciones

Mas uso de recursos de salud

Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study

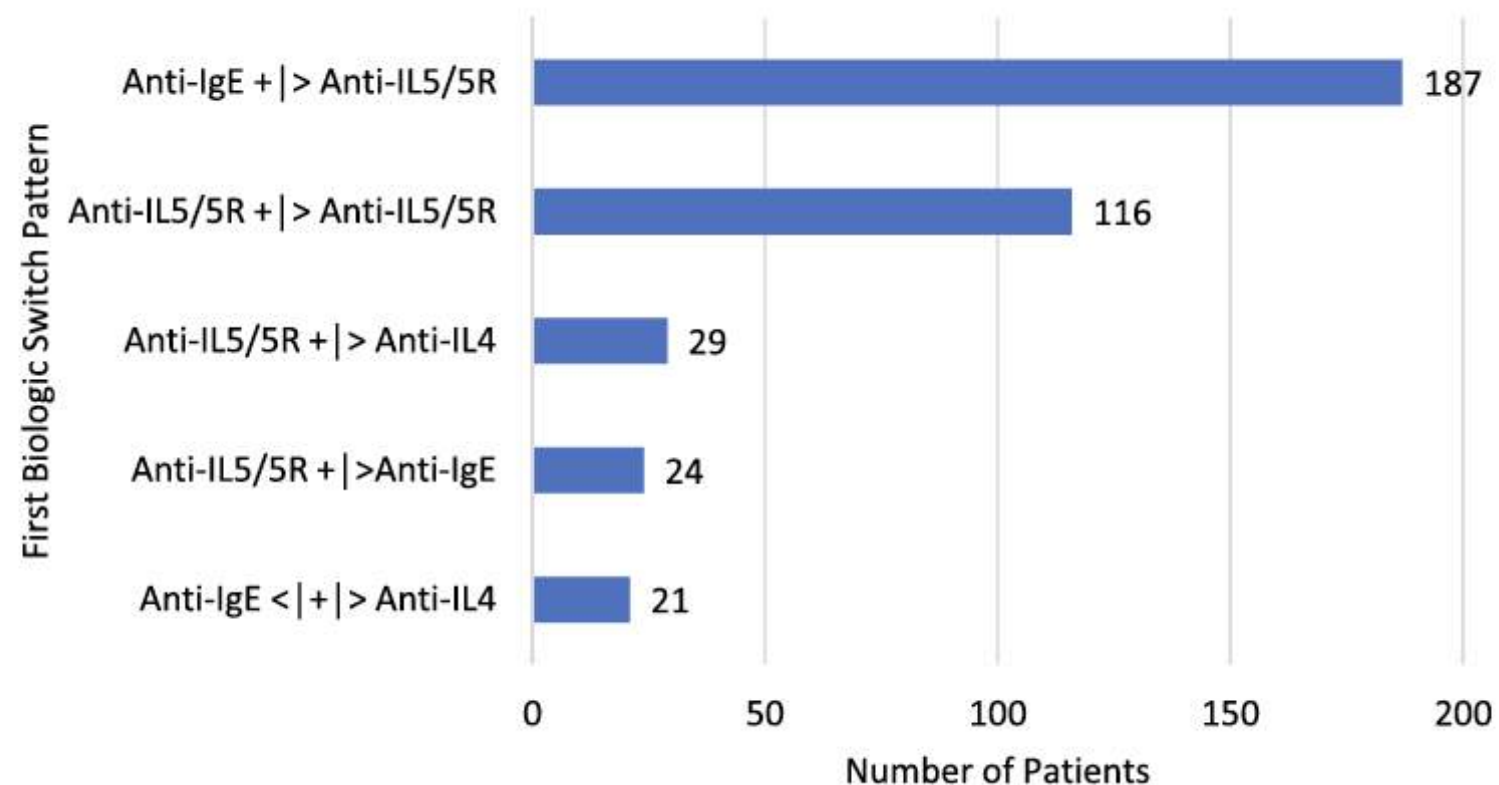


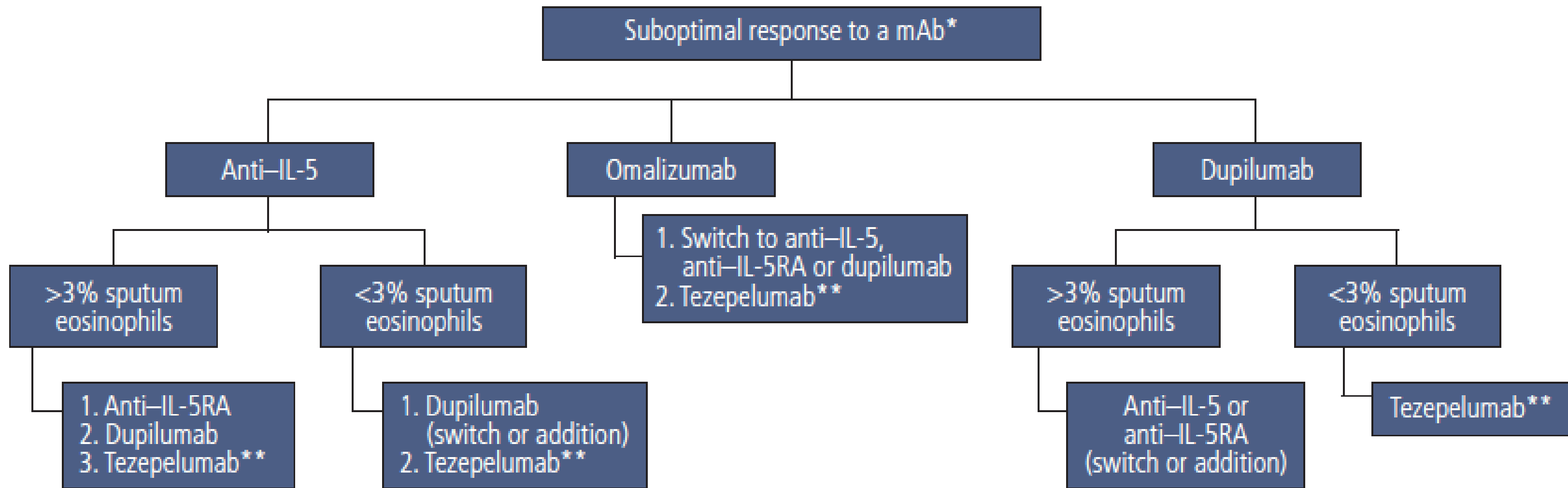
Table 3 Reasons Why eCRF Patients with Severe Asthma Enrolled into ISAR or CHRONICLE Stopped or Switched Their First Prescribed Biologic

Reason	Stopped (n=139)	Switched (n=280)
Reason available n (%)	113	183
Insufficient Clinical Efficacy	72 (63.7)	158 (86.3)
Potential adverse outcomes	18 (15.9)	14 (7.7)
Biologic Access Restriction	8 (7.1)	5 (2.7)
Patient Preference	4 (3.5)	3 (1.6)
Other	12 (10.6)	11 (6.0)

Abbreviations: eCRF, electronic case report form; ISAR, International Severe Asthma Registry.

Fueron bien formulados o existe poco cambio?

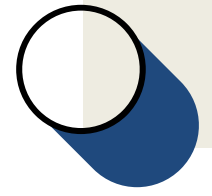
1. Limites muy conservadores de respuesta
2. Alta logística en la formulación
3. Evidencia limitada para evaluar beneficios del cambio
4. BUSCAR LA REMISION CLINICA O COMPLETA



*In the case of a suboptimal response to a mAb, determine whether it is due to infection or uncontrolled inflammation. In the case of infection, consider adding azithromycin or switching to another mAb. In the case of inflammation, the recommendation is to follow the algorithm.

**Tezepelumab is not indicated in patients receiving maintenance OCS. In addition, there is no experience with failure of other mAbs.

Figure 4. Therapeutic options in cases of suboptimal response to mAbs. No order of preference is indicated, except if there is a numbered list. mAb indicates monoclonal antibody; OCS, oral corticosteroids.



CONTENIDO



Manejo del paciente con asma grave: una mirada rápida



Evaluar respuesta y remisión



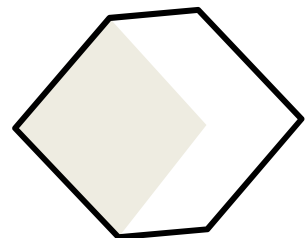
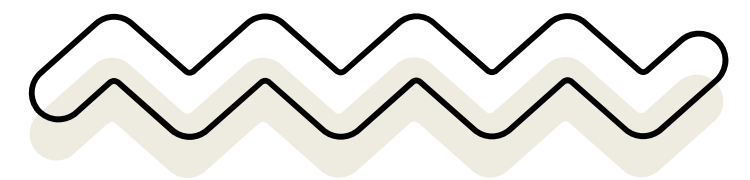
Falla de la terapia biológica: cambio de manejos



Fenotipificar las exacerbaciones



Conclusiones.. Ideas para llevar



PREGUNTA 6

Podemos fenotipificar las exacerbaciones de asma (con uso de biológicos) con los siguientes biomarcadores, EXCEPTO:

- a. FENO
- b. Análisis de esputo (eosinófilos y neutrófilos)
- c. PCR
- d. Eosinófilos en sangre





The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study

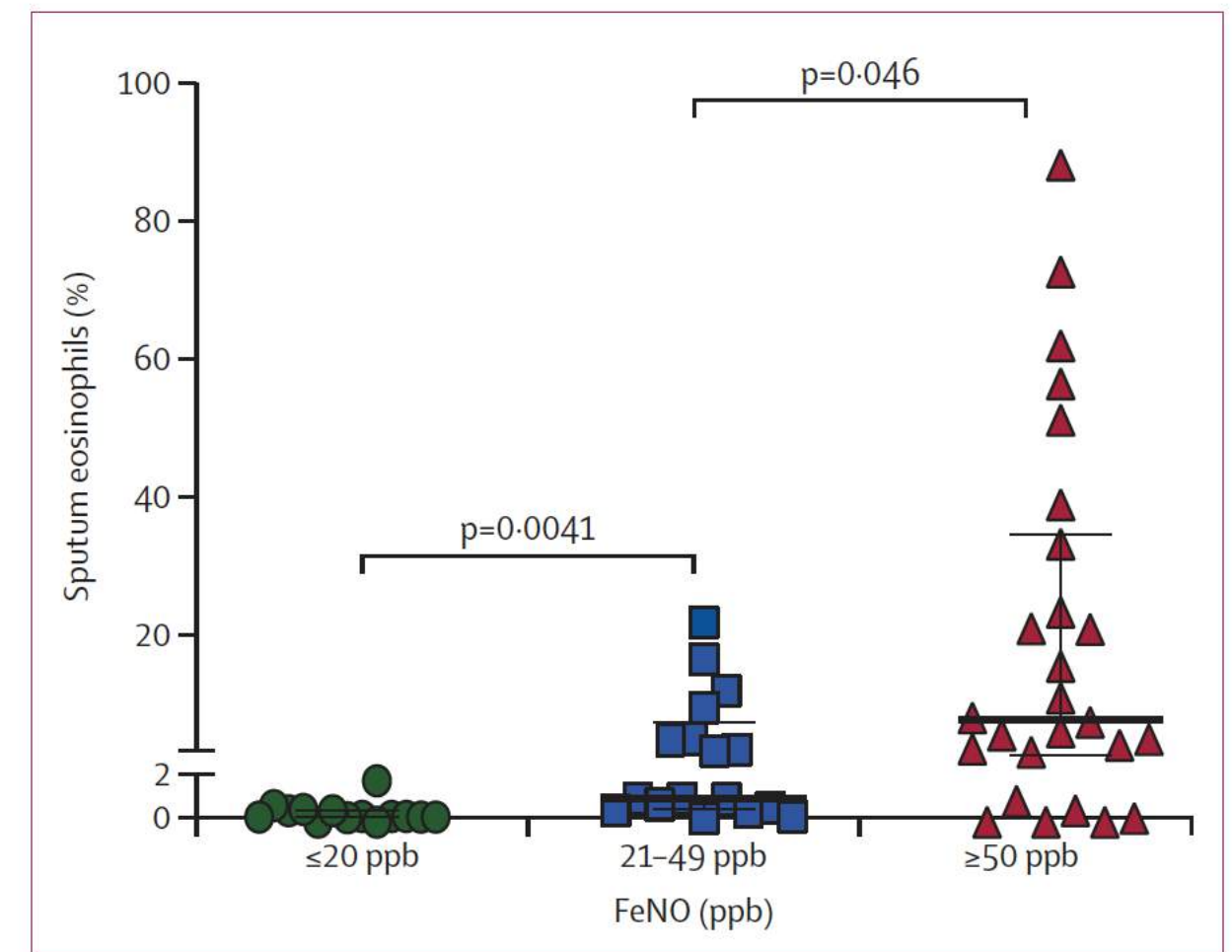


P Jane McDowell, Sarah Diver, Freda Yang, Catherine Borg, John Busby, Vanessa Brown, Rahul Shrimanker, Ciara Cox, Christopher E Brightling, Rekha Chaudhuri, Ian D Pavord, Liam G Heaney on behalf of the Medical Research Council: Refractory Asthma Stratification Programme (RASP-UK Consortium)

MEX was a multicentre, prospective, observational cohort study carried out in four UK specialist severe asthma centres. Participants (145) were aged 18–80 years; had a diagnosis of severe asthma (Global Initiative for Asthma [GINA] treatment steps 4 and 5); 8 were eligible for treatment with mepolizumab in line with UK clinical guidelines,

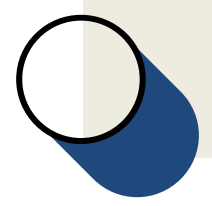
1. non-eosinophilic pathogen-driven exacerbations
2. sputum eosinophil high exacerbations

Our study shows that the exacerbations occurring in patients treated with mepolizumab are heterogeneous in nature, with approximately half of the exacerbations due to ongoing type 2 eosinophilic inflammation and the other half being sputum eosinophil-low, sputum neutrophil-high, infection-associated exacerbations with a higher C-reactive protein concentration. These events were essentially mutually exclusive and fractional inhaled nitric oxide was a useful discriminator of exacerbation inflammatory phenotype when high (≥ 50 parts per billion [ppb]) or low (≤ 20 ppb).



• FENO muy útil en discriminar exacerbaciones

- Exacerban mas los que mas exacerbaban antes
- No diferencias en FENO y eos entre exacerbadores y NO exacerbadores
- Los eosinófilos en sangre NO son un marcador pronostico de crisis con el uso de biológicos
- PCR >5 mg/L se correlaciona inversamente con eos en esputo, ayuda pero no es tan bueno como FENO y no ayuda de diferenciar FENO intermedio
- FENO alto = falta de adherencia?
- Biológicos facilitan infecciones vs uso de macrólidos vs cambios a biológicos con mas potencia en depletar eosinófilos.



CONTENIDO



Manejo del paciente con asma grave: una mirada rápida



Evaluar respuesta y remisión



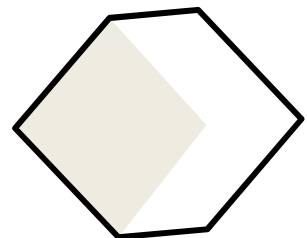
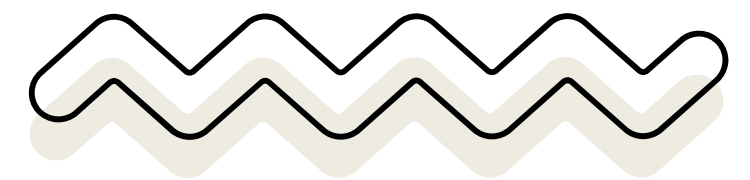
Falla de la terapia biológica: cambio de manejos



Fenotipificar las exacerbaciones



Conclusiones.. Ideas para llevar



Conclusiones

El asma grave es una proporción pequeña de los pacientes con asma de difícil manejo con respuesta aprox del 50% (en algún ámbito) a la terapia biológica

Aproximadamente 20% de los pacientes tiene falla a los biológicos y/o cambian a otro biológico, posiblemente una proporción subestimada y/o insuficiente

Es importante determinar la definición de respuesta, superrespuesta y remisión y unificarla

Buscar la remisión clínica o completa con tratamiento puede ayudar a mejorar los desenlaces de los pacientes y evitar la inercia terapéutica.

Tener en cuenta que el endotipo puede cambiar, existen diferentes tipos de exacerbaciones y la adherencia debe ser evaluada de manera continua.

