

Sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial en artritis reumatoide

Silvia Denise Ponce-Campos,* Beatriz Teresita Martín-Márquez,** David Chávez-García,***
 Claudia Nallely Olvera-Palafox,† David Cardona-Müller,++
 Miguel Ponce-Muñoz,+++ Valeria Díaz-Rizo,§ Laura González-López§§

RESUMEN. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones sinoviales que frecuentemente cursa con manifestaciones sistémicas. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) constituye una de las manifestaciones de esta afectación extraarticular con mayor impacto en la mortalidad. La EPI puede presentarse en servicios clínicos de reumatología afectando alrededor de 3-4% de los pacientes con AR, pero la supervivencia se afecta significativamente sobre todo en individuos con una enfermedad severa; se calcula que la supervivencia puede ser de dos a tres años tras su diagnóstico. Es muy relevante el diagnóstico temprano de esta complicación con el fin de iniciar un tratamiento multidisciplinario. En el establecimiento del diagnóstico, las radiografías de tórax son de baja utilidad en etapas tempranas de la enfermedad, ya que ofrecen una baja sensibilidad y revelan datos anormales sólo en enfermedad severa o etapas tardías. Por ello, deberá considerarse en aquellos sujetos con sospecha de EPI un abordaje diagnóstico integral en el que participen los especialistas de medicina interna, neumología, reumatología y cardiología; este abordaje inicial requiere pruebas de función pulmonar y la tomografía axial computarizada de alta resolución. Esta revisión describe la epidemiología y los factores etiológicos relacionados con el desarrollo de esta entidad; asimismo, se revisan las características clínicas, los métodos de evaluación diagnóstica y la evidencia de los tratamientos utilizados para la EPI, en particular, corticosteroides, inmunosupresores y agentes biológicos.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar intersticial, artritis reumatoide, tratamiento.

ABSTRACT. *Rheumatoid arthritis (AR) is an inflammatory disease of the synovial joints that frequently presents with systemic manifestations. One expression of this extra-articular disease with greater impact on mortality*

* Médica pasante en servicio social del Programa de Servicio Social en Investigación de la Secretaría de Salud.

** Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

*** Médico interno de pregrado, Hospital General Regional Núm. 110, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jal.

† Licenciada en Nutrición, Universidad del Valle de Atemajac (UNIVA). Guadalajara Jal.

++ Maestro en Farmacología. Profesor Investigador. Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, CUCS, Universidad de Guadalajara.

+++ Médico Neumólogo, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Aguascalientes, Ags.

§ CMNO, IMSS, Universidad de Colima, Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de Colima. Colima.

§§ Hospital General Regional Núm. 110, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jal.

Correspondencia:

Dra. Laura González-López

Avenida Salto del Agua No. 2192, Col. Jardines del Country, 44210, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. y fax: (0133) 38541369.
 E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 13 de octubre de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

is the interstitial lung disease (ILD). The ILD can occur in clinical rheumatology affecting about 3-4% percent of the patients with RA, but survival is significantly affected, especially in patients with severe disease: it can be two to three years after their diagnosis. Early diagnosis of this complication is very important in order to initiate a multidisciplinary treatment. Chest radiographs are of low utility in establishing the diagnosis in the early stages of the disease because they offer low sensitivity and abnormal data reveal only severe illness or late stages; therefore, a comprehensive diagnostic approach involving specialists in internal medicine, pulmonology, rheumatology and cardiology should be considered in patients with suspected EPI; this initial approach requires lung function tests and computed tomography high resolution. This review describes the epidemiology and etiological factors related to the development of this entity, as well as its clinical features, diagnostic evaluation methods and evidence regarding the treatments used for ILD, including corticosteroids, immunosuppressants and biological agents.

Key words: Interstitial lung disease, rheumatoid arthritis, treatment.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune caracterizada por artritis y destrucción poliarticular con inflamación sinovial. En México, Paláez-Balles-tas y colaboradores reportaron una prevalencia de AR de 1.6% (95% CI: 1.4-1.8).¹ La AR afecta múltiples órganos, incluyendo el corazón, los pulmones, los riñones, los ojos, los nervios y la piel. Cerca del 50% de los individuos con AR demuestran algún tipo de manifestación extraarticular.² Estas manifestaciones se asocian con morbilidad significativa y, en el caso de vasculitis, pericarditis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con alto riesgo de mortalidad;³ es por eso que es importante la revisión de la EPI. El cuadro I muestra una lista de manifestaciones extraarticulares en la AR.²⁻⁴

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

La EPI se refiere a enfermedades difusas del parénquima pulmonar, en este caso, del intersticio, el cual contiene elementos de tejido conectivo, matriz extracelular y otras proteínas. En la AR se ha observado una incidencia de EPI de 3.5% dentro de los primeros 10 años de seguimiento, incrementándose este porcentaje a 6.3% a los 20 años y a 7.7% a los 30 años.⁵ El compromiso pulmonar en la AR puede llegar a presentarse en un 40-70% de los casos;⁶ dentro de mismo se incluye la enfermedad pulmonar intersticial.^{4,6} La EPI es la manifestación pulmonar más significativa, está asociada con una

alta morbilidad y mortalidad.⁷ Estudios han demostrado una supervivencia media de 2.6-3 años después de su diagnóstico,^{2,5-7} aunque el rango de severidad de la EPI es diverso, pues el 33-67% de los pacientes permanecen asintomáticos.⁸

Factores de riesgo

La EPI en AR es considerada como una complicación multifactorial para la cual existen diferentes hipótesis sobre su etiopatogénesis, que incluye los factores ambientales –relacionados con la exposición al humo del cigarro o al sílice–, factores epidemiológicos –es más frecuente en sujetos de sexo masculino y con edad > 65 años–,⁹ factores genéticos –observándose una asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*16 y HLA-DRB1*17)–,¹⁰ factores relacionados con autoinmunidad –como la mayor frecuencia de positividad de anticuerpos contra péptidos cílicos citrulinados (anti-CCP)¹¹ altos títulos de factor reumatoide,¹² incremento en la concentración de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) e interferón γ (INF- γ),⁸ así como un posible rol de la interleucina 33 (IL-33)–,¹³ una forma de EPI más rara está relacionada con efectos adversos de algunos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) usados para el tratamiento de la AR, como metotrexate, leflunomida, sales de oro y sulfasalazina, o con el uso de agentes anti-TNF (etanercept, adalimumab), rituximab y tocilizumab.¹⁴

Diagnóstico

Los pacientes a menudo se presentan con una tos no productiva y disnea progresiva de esfuerzo; la disnea puede aparecer tardía por la inactividad física secundaria a la poliartritis que tienen estos individuos. El examen físico muestra estertores bibasales finos, dedos en palillo de tambor y, en casos avanzados, «*cor pulmonale*». ¹⁵ Existen diferentes técnicas para orientar el diagnóstico, las cuales se muestran a continuación.

Pruebas de funcionamiento pulmonar (espirometría)

Los enfermos presentan un patrón restrictivo con disminución de la capacidad pulmonar total (CPT) o de la capacidad vital forzada (CVF), con

un volumen espiratorio forzado (FEV) normal o incrementado en el primer segundo (FEV1). ¹⁶

Radiografía

La radiografía de tórax puede ser normal a pesar de existir afección intersticial. Muchas veces, las radiografías suelen ser indistinguibles, exhibiendo infiltrados reticulares predominante en el lóbulo inferior de manera bilateral y opacidades en imagen de vidrio despuñido consistentes con neumonitis por hipersensibilidad. ¹⁷ La imagen radiográfica de tórax es suficiente sólo en algunos casos; sin embargo, esta prueba tiene una baja sensibilidad y especificidad, por lo que deja sin diagnóstico a una gran cantidad de sujetos con neumopatía intersticial en fases iniciales. ¹⁸

Cuadro I. Manifestaciones extraarticulares en la artritis reumatoide.

| Manifestación extraarticular | Criterios |
|--|---|
| Pericarditis | Criterio clínico y confirmado por ecocardiografía |
| Pleuritis | Criterio clínico y radiografía de tórax |
| Síndrome de Felty | Evidencia clínica confirmada por ultrasonido y neutropenia $< 1.8 \times 10^9$ descrito en al menos dos ocasiones |
| Vasculitis cutánea mayor | Criterio clínico confirmado por biopsia |
| Neuropatía | Criterio clínico y electromiografía con poli/mono neuropatía |
| Escleritis, episcleritis, uveítis o vasculitis en retina | Identificada por un especialista y, si es necesario, biopsia |
| Glomerulonefritis | Corroborada por un nefrólogo y, si es necesario, biopsia |
| Vasculitis que involucran otros órganos | Identificada por un especialista o, si es necesario, biopsia |
| Amiloidosis | Criterio clínico y biopsia |
| Queratoconjuntivitis seca | Criterio clínico: estudio con rosa de bengala positivo y test de Schirmer positivo < 5 mm |
| Xerostomía | Criterio clínico y sialometría anormal y, si es necesario, biopsia de glándula salivar menor con infiltrado linfocitario |
| Síndrome de Sjögren secundario | Diagnosticado con dos de los siguientes criterios: queratoconjuntivitis seca, xerostomía y positividad a anticuerpos anti-Ro o anti-La |
| Bronquiolitis obliterante | Criterio clínico del neumólogo |
| Neumonía organizada | Criterio clínico del neumólogo |
| Fibrosis pulmonar | Criterio clínico del neumólogo más patrón restrictivo en las pruebas de funcionamiento pulmonar confirmado por tomografía pulmonar de alta resolución |
| Mielopatía cervical | Criterio clínico y radiográfico, mostrando incremento de la distancia atlantoaxial |
| Nódulos reumatoideos | Criterio clínico y biopsia |
| Anemia crónica | Diagnosticada si la hemoglobina es < 11 g/dL en los últimos 6 meses antes de la evaluación y habiéndose excluido otras causas de anemia |

Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

La TCAR es necesaria para el diagnóstico; es considerada el método no invasivo más sensible y específico para la identificación y caracterización de la neumonía intersticial y concuerda con las características histopatológicas.¹⁹ La TCAR suele ser anormal en más del 80% de los pacientes con sospecha clínica de neumonía intersticial asociada con AR y revela anormalidades en pacientes con radiografías normales.¹⁹ La TCAR es generalmente suficiente para confirmar el diagnóstico de EPI, aunque en una minoría de los enfermos es necesaria la biopsia de pulmón.²⁰ Chen y colaboradores describieron un incremento del 61% en el diagnóstico de EPI usando la combinación de TCAR y pruebas de función pulmonar.²¹

Biopsia pulmonar

Las nuevas guías de la Sociedad Americana de Tórax y de la Sociedad Respiratoria Europea mencionan que la biopsia transbronquial o el BAL (lavado bronquealveolar) ya no son necesarios. En ausencia de un patrón de neumopatía intersticial común (NIC) en la TCAR, se sugiere realizar biopsia pulmonar quirúrgica y evaluarla junto con la TCAR.¹⁶ Flaherty y su grupo observaron que individuos con un patrón de NIC en la TCAR presentan de manera más frecuente un patrón histológico de NIC, pero aquéllos con un patrón por TCAR diferente a NIC pueden presentar un patrón histológico de NIC o neumopatía intersticial no especificada (NINE) por biopsia.²² En el *cuadro II* se observan los patrones histológicos y tomográficos más frecuentemente encontrados en la EPI.^{16,23}

Tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de pacientes con EPI consiste en terapias de rehabilitación

pulmonar, oxigenoterapia o, en algunos casos, trasplante pulmonar.

Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar es importante en los pacientes con EPI ya que es útil para disminuir la sintomatología, reduce los días de estancia hospitalaria e incrementa la tolerancia al ejercicio. Las últimas guías de tratamiento sugieren que para que la rehabilitación sea efectiva, es necesario que el paciente pierda peso (si lo amerita), adopte una rutina de ejercicio, aprenda técnicas de respiración y cumpla con el tratamiento farmacológico y la oxigenoterapia.²⁴

Oxigenoterapia

La hipoxemia es frecuente en personas con EPI; sin embargo, no existen estudios que recomiendan formalmente el uso de oxígeno en ellas. Clark y colegas estudiaron 50 sujetos con alveolitis criptogénica fibrosante, de los cuales siete (14%) tenían AR; a estos individuos se les midió la oximetría de pulso durante el día y durante la noche, y se observó que la hipoxemia nocturna era más frecuente. Así mismo, concluyeron que el mejor test fisiológico predictor de hipoxemia nocturna era la saturación de oxígeno durante el día, lo cual estaba asociado con un menor nivel de energía, así como afección social; estos efectos eran independientes de la CVF, por lo que se sugiere suplementación con oxígeno.²⁵

Trasplante pulmonar

Es muy poca la experiencia de trasplante pulmonar en EPI asociada con AR. Por ello, se toma la experiencia de otras enfermedades reumáticas similares. Algunos datos sugieren que sujetos con esclerosis sistémica tienen, después del trasplante pulmonar, rangos similares de supervivencia a los de pacientes que se transplantan como consecuencia de fibrosis pulmonar idiopática o de hipertensión arterial pulmo-

nar idiopática.²⁶ Esto sugiere que los individuos con AR + EPI que requieren trasplante pulmonar pueden tener un beneficio similar al observado en otras entidades, aunque hacen falta estudios que confirmen esta hipótesis.

Tratamiento farmacológico

Sólo el tratamiento con corticoesteroides ha demostrado gran utilidad en las personas con EPI en AR; sin embargo, estos fármacos presentan importantes efectos secundarios y recidivas, por lo que se ha optado por el uso de inmunosupresores. A pesar de esto, no hay evidencia suficiente que confirme el estándar de tratamiento en la EPI asociada con AR. La respuesta al tratamiento depende de diferentes factores de severidad. En el caso de un individuo asintomá-

tico en quien la EPI se detecta incidentalmente, no siempre es necesario iniciar tratamiento, ya que podría presentar severos efectos secundarios; no obstante, representa una ventana de oportunidad para detener la enfermedad. Es por eso que los pacientes deben ser monitorizados inicialmente cada semana y, en caso de deterioro, se debe considerar la terapia inmunosupresora. En el caso de un sujeto con síntomas y signos clínicos de EPI y un diagnóstico confirmado por pruebas de funcionamiento pulmonar y TCAR, debe ser iniciada la terapia inmunosupresora. Cuando ésta ha fallado o existe fibrosis pulmonar severa, debe comenzarse el tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores, y si la persona tiene un rápido deterioro en la CVF, la capacidad de difusión de la PaO₂ en el pulmón para el dióxido de carbono

Cuadro II. Características histológicas y tomográficas de la EPI.

| Patrón | Características histológicas | TCAR |
|---|---|---|
| Neumonía intersticial común (NIC) | Destrucción de la arquitectura, panal de abejas, fibroblastos diseminados, en parches, afectación periférica, lesiones que alteran áreas de pulmón normal | Panal de abejas y reticulación basal, periférica y subpleural. Distorsión de arquitectura, vidrio despulido; bronquiectasias |
| Neumonía intersticial no específica (NINE) | Lesiones en parches, vidrio despulido sin fibrosis, preserva la arquitectura alveolar con intersticio septal alveolar engrosado por fibrosis densa | Vidrio despulido bilateral, simétrica, en parches, basal, con o sin reticulación, bronquiectasias. Imágenes pequeñas en panal de abejas |
| Neumonía organizada criptogénica (NOC) | Ductos alveolares y alvéolos con o sin pólipos intraluminales en las vías aéreas pequeñas, ocasional fibrina en el espacio aéreo | Consolidación del espacio aéreo irregular en bases, periferia o perihiliar. Broncograma aéreo, vidrio despulido o nódulos centrolobulillares |
| Neumonía intersticial aguda (NIA)/daño alveolar difuso (DAD) | Difuso, fase exudativa: edema, membranas hialinas, infiltración intersticial. Fase de organización: fibrosis organizada, trombos en arteriolas pulmonares | Fase exudativa: vidrio despulido en parches, consolidación lobulillar escasa. Fase organizada: distorsión de arquitectura, reticulación y bronquiectasias |
| Bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial (BAEP) | Distribución bronquiolocéntrica. Los bronquiolos, ductos alveolares y espacios alveolares peribronquiales contienen acumulados de macrófagos. Enfisema centrolobulillar | Distribución difusa apical con nódulos centrolobulillares, engrosamiento de pared bronquial, en parches en vidrio despulido |
| Neumonía intersticial descamativa (NID) | Septos alveolares engrosados por infiltrados inflamatorios y enfisema, distribución no bronquiolocéntrica | Irregular en vidrio despulido, predominio basal y periférico, líneas reticulares |
| Neumonitis intersticial linfoides (NIL) | Denso infiltrado intersticial linfoidal. Septos alveolares infiltrados con folículos linfoides y granulomas no necrotizantes | Vidrio despulido, engrosamiento septal e hiliar, quistes de paredes delgadas, nódulos linfoides extensos |

o en los parámetros clínicos, debe ser considerado el trasplante pulmonar.²⁶ Rojas-Serrano y colaboradores evaluaron el efecto de los corticoesteroides en la EPI en AR, donde los pacientes fueron tratados con prednisona a dosis de 1 mg/kg por día durante seis semanas, seguida de 10 mg/día por aproximadamente 6-8 meses; pudo observarse una mejora significativa en la CVF al final de la evaluación. Sin embargo, la falta de un grupo de comparación y el hecho de que la mayoría de estos individuos con EPI recibieron concomitantemente metotrexate, azatioprina o leflunomida limitan la utilidad del estudio para comprender el verdadero efecto de los corticoesteroides en estos sujetos.²⁷

Azatioprina

La azatioprina es un antimetabolito purínico derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina. En el torrente sanguíneo se convierte en 6-mercaptopurina por vías no enzimáticas y es metabolizada por tres enzimas, se oxida por la xantina oxidasa a ácido 6-tioúrico, metilada por la tiopurina metiltransferasa para formar 6-metilmercaptopurina y convertida por la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa a 6-tioguanina, la cual es la responsable de alterar el funcionamiento endógeno de las purinas; por ello, se supone que tiene un mecanismo citotóxico e inmunosupresor. Actúa también en los linfocitos T alterando su función y su activación.²⁸

Desde 1970 la azatioprina y los corticoesteroides han sido utilizados como tratamiento de la EPI en AR. Cohen y colaboradores publicaron uno de los primeros casos con EPI en AR, en el cual se dio tratamiento durante cinco años con azatioprina y se observó una mejoría en las pruebas de funcionamiento pulmonar y en las manifestaciones clínicas.²⁸

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante inactivo que se biotransforma en el grupo enzimático del citocromo P-450 a 4-hidroxiciclofosfamida y, posteriormente, a aldofosfamida; estos meta-

bolitos se hidrolizan en la célula diana a mustazina de fosfamida (metabolito activo) y acroleína, que son los responsables de bloquear la replicación del ADN celular y la transcripción del ARN.²⁹ La ciclofosfamida intravenosa es el inmunosupresor «estándar de oro» para el tratamiento de la EPI de acuerdo con un metaanálisis.²⁹ Un estudio reciente evaluó los niveles de TNF-alfa y TGF beta-1 RNA mensajero (mRNA) en sangre periférica y en lavado broncoalveolar de pacientes con síndrome de Sjögren primario con EPI y los efectos de la ciclofosfamida, donde mostraron que los niveles de TNF-alfa, TGF beta-1 mRNA disminuyeron significativamente después del tratamiento con ciclofosfamida.³⁰

Micofenolato de mofetilo

Este medicamento ha sido evaluado en series de casos de EPI en enfermedades autoinmunes, pero los estudios son escasos. En un estudio de casos, 10 individuos con enfermedades autoinmunes complicadas con EPI recibieron micofenolato de mofetilo (MFM); los síntomas mejoraron en 10 de 11 sujetos y cuatro de cinco suspendieron la oxigenoterapia. Hubo mejoría en las lesiones observadas por TCAR en 8 de 8 ocho de ocho pacientes y sólo uno de nueve empeoró. Se concluyó que el MFM es, probablemente, más seguro y al menos tan efectivo como la ciclofosfamida, y debería ser considerado de primera línea como un tratamiento de mantenimiento después de la terapia con ciclofosfamida.³¹

Ciclosporina

Es un fármaco sintético inhibidor de calcineurinas que tiene propiedades inmunosupresoras. Este fármaco disminuye la síntesis de interleucina 2 que es generada por activación de células T, también interrumpe la interacción de los linfocitos T con los macrófagos dependiente de citocinas; se considera que puede inhibir la fibrogénesis mediada por fibroblastos, por lo que ha sido importante en la génesis de la EPI. La asociación de ciclosporina con altas dosis de cor-

ticoesteroides puede ser de utilidad clínica en las personas con EPI activa.³²

Terapia combinada con pulsos de metilprednisolona

La terapia combinada con metilprednisolona y ciclofosfamida ha sido evaluada en individuos con esclerosis sistémica asociada con EPI. Yiannopoulos y colaboradores evaluaron 13 sujetos con esclerosis sistémica asociada con EPI, y observaron que 66.6% tenían parámetros de funcionamiento pulmonar estables o mejorados. Sin embargo, la EPI empeoró en algunos de ellos después de suspender el tratamiento. Los autores concluyeron que la combinación de ambos fármacos es efectiva, con una buena tolerancia y ayuda a estabilizar la función respiratoria en EPI.³³ Asimismo, Rojas Serrano y su grupo observaron que sus pacientes con EPI secundario a AR presentaron mejoría del CVF después del tratamiento con altas dosis de corticoesteroides (1 mg/kg/día) y FARME (metotrexate y leflunomida).²⁷ Aunque los corticoesteroides han sido el medicamento central para el tratamiento de la EPI en AR, las tasas de respuesta favorables a estos agentes han sido reportadas menores del 40%.³² Por otro lado, Lorenzo Cavigna y colegas sugieren la combinación con altas dosis de corticoesteroides asociada con un inmunosupresor como ciclofosfamida, azatioprina, MFM o ciclosporina, en individuos con EPI asociada con AR en enfermedad moderada o severa, considerando su acción adicional en los fibroblastos, células endoteliales y células musculares lisas.²³ Existen algunos medicamentos como la D-penicilamina y colchicina que han sido utilizados en la EPI; sin embargo, no han demostrado eficacia significativa.³⁴

Agentes biológicos

Existe controversia sobre el tratamiento de la EPI en AR con agentes biológicos debido a que se ha observado que algunos sujetos presentan una mejoría tras su utilización, mientras que otros empeoran; por ello, es necesario realizar

más estudios. Una hipótesis propuesta por Yu Wang y su equipo sugiere que el tratamiento con anti-TNF puede ser más efectivo en lesiones exudativas agudas de AR asociadas con EPI, ya que mejora la función pulmonar; sin embargo, tiene pocos efectos en la fibrosis pulmonar crónica.³⁵

Tocilizumab

El tocilizumab es un bloqueador de los receptores de la interleucina-6 (IL-6) útil en el tratamiento de síntomas articulares y algunas manifestaciones sistémicas en la AR, donde se ha observado que la producción excesiva de IL-6 está asociada con fibrosis en la EPI.³⁶ En otra publicación, Nakashita y colaboradores demostraron que el tratamiento con tocilizumab o con abatacept no incrementa la prevalencia de EPI.³⁶ A pesar de lo anterior, la evidencia existente es claramente insuficiente para establecer fuertes conclusiones, lo que indica la necesidad de realizar estudios controlados para evaluar la eficacia de tocilizumab en estos enfermos.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal químérico contra CD20 causante de apoptosis. CD20 es un antígeno específico de linfocitos B que es expresado en su superficie a través de su diferenciación de células pre-B al estadio maduro.

Matteson y su grupo describieron los efectos del rituximab en 10 pacientes con EPI y AR, los cuales fueron evaluados durante 48 semanas en un ensayo clínico abierto. Al final del estudio, a 7/10 individuos se les evaluó la respuesta al tratamiento. Dentro de estos sujetos, la difusión de dióxido de carbono (DLCO2) incrementó > 15% de la basal en 2/7 personas, permaneció estable en 4/7 de ellas y empeoró en 1/7. Estos estudios preliminares sugieren que el rituximab beneficia sólo a algunos enfermos con EPI y AR.³⁷ Becerra y colaboradores describieron los resultados del tratamiento con rituximab en 38 pacientes con AR y afectación pulmonar;

de ellos, 19 tenían EPI. Observaron que la EPI permanecía estable, aunque un individuo con NIC severa desarrolló enfermedad pulmonar progresiva. Estos autores concluyen que el rituximab es una terapia segura en sujetos con AR que tienen afección pulmonar; sin embargo, no hay evidencia significativa que sustente la mejoría de la enfermedad pulmonar.³⁸

Abatacept

En un modelo de ratones que tenían neumonitis por hipersensibilidad caracterizada por inflamación pulmonar mediada por células T, se administró abatacept y se observó una disminución significativa de la extensión del daño pulmonar, así como una disminución del número de células inflamatorias.³⁹ Por otra parte, Wada y su equipo reportaron el caso de un paciente de 55 años con AR y EPI, quien se deterioró tempranamente después de la administración de abatacept. Este individuo tuvo un deterioro clínico y radiográfico rápido de la EPI que se detuvo tras la suspensión del abatacept.⁴⁰

Imatinib

Se conoce poco sobre el mesilato de imatinib, que es un inhibidor de la tirosina quinasa. Paolo Fraticelli y colaboradores estudiaron a 30 personas con esclerosis sistémica que tenían enfermedad pulmonar activa que no respondía a ciclofosfamida, por lo que fueron tratadas con imatinib durante seis meses. Del total de 26 individuos que concluyeron el estudio, cuatro (15.3%) tuvieron una buena respuesta al tratamiento, siete empeoraron y 15 mantuvieron estable la enfermedad pulmonar. Al término del seguimiento, 12 de los 22 sujetos mostraron una mejoría o estabilización de la EPI. Por lo tanto, se concluyó que los pacientes que no responden a ciclofosfamida pueden beneficiarse del tratamiento con imatinib.⁴¹

Otros tratamientos

Algunos tratamientos usados para la fibrosis pulmonar idiopática han sido investigados en

personas con enfermedades reumáticas asociadas con EPI. Estos tratamientos incluyen pirfenidona, bosentán, sildenafil y warfarina.

La pirfenidona es un medicamento antifibrinolítico que inhibe la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno. Nagai y su grupo estudiaron los efectos de la pirfenidona y observaron que en los pacientes con fibrosis pulmonar avanzada secundaria a esclerosis sistémica, no hubo una mejoría significativa.⁴² Mittoo y colegas observaron que los medicamentos utilizados para la hipertensión pulmonar fueron bien tolerados, con una mortalidad mayor en los individuos con esclerosis sistémica comparada con las demás enfermedades.⁴³ Por otro lado, la warfarina ha sido evaluada sólo en estudios retrospectivos. Watanabe y colaboradores encontraron que los sujetos con terapia anticoagulante tuvieron una mayor supervivencia comparados con aquellos que no recibían terapia anticoagulante.⁴⁴ Finalmente, la N-acetil cisteína es un medicamento utilizado en fibrosis pulmonar idiopática, la cual se utiliza como terapia conjunta no ha demostrado diferencia estadísticamente significativa comparada con un grupo con placebo en términos de CVF, frecuencia de exacerbaciones o tasas de mortalidad.⁴⁵

CONCLUSIONES

Con base en la revisión actual, concluimos que existen múltiples alternativas de tratamiento para la EPI en AR, las cuales deben ser enfocadas a los diferentes tipos de presentación de la enfermedad, así como la evaluación detallada de los factores de riesgo. Como se puede observar en los estudios mencionados en este trabajo, el tratamiento para la EPI está basado en el uso de corticoesteroides como terapia combinada con otros fármacos, preferentemente la ciclofosfamida, que representa el estándar de oro para el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, la dosis recomendada de corticoesteroides suele ser hasta de 1 mg/kg/día, lo que podría representar un riesgo de padecer efectos secundarios con únicamente una tasa de mejoría de menos del 40%. Esto nos da la pauta para buscar nue-

vas alternativas de tratamiento farmacológico –ya sea como un esquema de monoterapia o terapia combinada–, así como la realización de nuevos estudios para establecer guías terapéuticas para estos individuos.

Por otra parte, el tratamiento de la EPI en AR con agentes biológicos sigue siendo controversial, por lo que se ha sugerido que el tratamiento con anti-TNF podría ser más efectivo en

lesiones exudativas agudas de EPI asociadas con AR, ya que de esta forma, los sujetos presentan una mejoría de la función pulmonar, con pocos efectos en fibrosis pulmonar crónica. Finalmente, es importante que el tratamiento sea multidisciplinario y haya evaluaciones sistematizadas y periódicas del paciente para modificar dosis o esquemas terapéuticos que pueden derivar en mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011; 86: 3-8.
2. Norton S, Koduri G, Nokiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52 (1): 99-110.
3. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (3): 372-378.
4. Prete M, Racanelli V, Digilio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. *Autoimmun Rev.* 2011; 11 (2): 123-131.
5. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (6): 1583-1591.
6. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2011; 30 (2): 217-221.
7. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J et al; ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49 (8): 1483-1489.
8. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (2): 159-166.
9. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med.* 2012; 106 (11): 1591-1599.
10. Furukawa H, Oka S, Shimada K; Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. HLA-A*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multidrug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (1): 153-155.
11. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (8): 1487-1494.
12. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e92449.
13. Xiangyang Z, Lutian Y, Lin Z, Liping X, Hui S, Jing L. Increased levels of interleukin-33 associated with bone erosion and interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2012; 58 (1): 6-9.
14. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Xaubet A, Bosch X; BIOGEAS Study Group. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med.* 2011; 124 (5): 386-394.
15. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration.* 2004; 71 (4): 301-326.
16. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (2): 277-304.
17. Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, Yamada H, Nakajima Y. Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging.* 2003; 18 (4): 231-236.
18. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164 (2): 193-196.
19. McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol.* 1994; 33 (2): 118-122.
20. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009; 136 (5): 1397-1405.
21. Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated

- interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 406927.
22. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax.* 2003; 58 (2): 143-148.
 23. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 759760.
 24. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131 (5 Suppl): 4S-42S.
 25. Clark M, Cooper B, Singh S, Cooper M, Carr A, Hubbard R. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 2001; 56: 482-486.
 26. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (12): 3954-3961.
 27. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Reumatol Clin.* 2012; 8 (2): 68-71.
 28. Cohen JM, Miller A, Spiera H. Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. *Chest.* 1977; 72 (4): 521-524.
 29. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10 (5): R124.
 30. Zhang L, Mo H, Zhu M, Wang L. Effect of cyclophosphamide on cytokines in patients with primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease in South China. *Rheumatol Int.* 2013; 33 (6): 1403-1407.
 31. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci.* 2009; 337 (5): 329-335.
 32. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J Korean Med Sci.* 2002; 17 (2): 270-273.
 33. Yiannopoulos G, Pastromas V, Antonopoulos I, Katsiberis G, Kalliolias G, Liossis SN et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Rheumatol Int.* 2007; 27 (4): 357-361.
 34. Steen VD, Owens GR, Redmond C, Rodnan GP, Medsger TA Jr. The effect of D-penicillamine on pulmonary findings in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1985; 28 (8): 882-888.
 35. Wang Y, Xu SQ, Xu JH, Ding C. Treatment with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Med Insights Case Rep.* 2011; 4: 49-52.
 36. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open.* 2014; 4 (8): e005615.
 37. Matteson EL, Bongartz T, Ryu JH, Crowson CS, Hartman TE, Dellaripa PF. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2012; 2 (3): 53-58.
 38. Becerra E, Cambridge G, Leandro MJ. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and lung involvement. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: A450.
 39. Jiménez-Álvarez L, Arreola JL, Ramírez-Martínez G, Ortiz-Quintero B, Gaxiola M, Reynoso-Robles R et al. The effect of CTLA-4Ig, a CD28/B7 antagonist, on the lung inflammation and T cell subset profile during murine hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol.* 2011; 91: 718-722.
 40. Wada T, Akiyama Y, Yokota K, Sato K, Funakubo Y, Miura T. A case of rheumatoid arthritis complicated with deteriorated interstitial pneumonia after the administration of abatacept. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012; 35 (5): 433-438.
 41. Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, Valentini G, Bosello S, Riboldi P et al; Imatinib in Scleroderma Italian Study Group. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (4): R144.
 42. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamuchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2002; 41 (12): 1118-1123.
 43. Mittoo S, Jacob T, Craig A, Bshouty Z. Treatment of pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease and interstitial lung disease. *Can Respir J.* 2010; 17 (6): 282-286.
 44. Watanabe K, Tajima S, Tanaka J, Moriyama H, Nakayama H, Terada M et al. Effects of anticoagulant therapy for rapidly progressive interstitial pneumonias. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011; 49 (6): 407-412.
 45. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370 (22): 2093-2101.