

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide

Jorge Rojas-Serrano,^{*,**} Mayra Mejía,^{*} Miguel Gaxiola^{*}

* Servicio de Enfermedades Intersticiales del Pulmón, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

** Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

CASO CLÍNICO

Hombre de 44 años, con tabaquismo pasivo de 8-9 h diarias durante diez años. En enero 2008 acudió al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con disnea de tres meses de evolución y artritis en interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, hombros y rodillas, rigidez matutina de 3 h y fiebre de 38 °C. Al ingreso tenía cianosis, taquicardia y taquipnea; saturación de oxígeno de 86% pese al oxígeno suplementario por puntas nasales a 5 L/min. Los estudios de imagen demostraron un infiltrado intersticial diseminado y áreas de consolidación alveolar. Requirió de ventilación mecánica invasiva e ingresó a Terapia Intensiva. Se inició tratamiento con antibióticos sin presentar mejoría, en la exploración inicial se documentó flogosis de rodillas. Se determinaron anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados de 83.2 UI/mL (corte de 25 UI/mL) y factor reumatoide de 2,290 UI/mL. A los 15 días del ingreso a Terapia Intensiva se inició tratamiento con hidrocortisona 100 mg/8 h y leflunomida, con lo que presentó una mejoría paulatina, abandonó la Terapia Intensiva un mes y medio después y fue dado de alta con prednisona 30 mg/día junto con leflunomida 20 mg/día y oxígeno suplementario 2 L/min por puntas nasales.

El paciente acudió a otro centro hospitalario en donde decidieron dar un esquema de 2 g de rituximab, con este tratamiento evolucionó hacia la mejoría. En noviembre 2009 se suspendió el rituximab y se inició etarcept 40 mg/semana junto con metotrexato a 12.5 mg/semana, con el cambio de trata-

miento presentó recaída de la inflamación articular y de la disnea.

Acudió nuevamente al INER en mayo 2010 en donde se encontraron 18/28 articulaciones inflamadas, 4/28 articulaciones dolorosas, para un índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI) de 43. En esta evaluación se documentó una capacidad vital forzada (CVF) de 1.10 L (27% del esperado), un volumen forzado al primer segundo de la espiración (VEF1) de 0.92 L, con una PaO₂ al aire ambiente de 51 mmHg (saturación de oxígeno de 82%). Se tomó una tomografía de alta resolución de tórax (TCAR) en la que se encontró evidencia de un proceso inflamatorio (Figura 1). Se inició prednisona 50 mg día, leflunomida 20 mg día y un esquema de rituximab de 2 g.

En julio 2010 se documentó una CVF de 1.76 L (43% del esperado), VEF1 1.53 L, junto con una difusión de monóxido de carbono (DLCO) de 11.02 mL/min/mmHg (39% de esperado), se inició un descenso gradual de la dosis de prednisona hasta llegar a 10 mg día y se agregó metotrexato, el conteo de articulaciones dolorosas fue de 0/28 e inflamadas de 0/28 para un CDAI de 3.

El paciente continuó con administración semestral de 2 g de rituximab, junto con metotrexato 12.5 mg por semana y leflunomida 100 mg por semana. En agosto 2011 tuvo CVF de 2.13 L (53% del predicho), VEF1 de 1.76 L, DLCO de 13.63 mL/min/mmHg (48% del esperado) una gasometría arterial del mismo mes al aire ambiente (FiO₂ 21%) con PaO₂: 61.6 mmHg, saturación de O₂: 91.8%, HCO₃ de 17.7 mmHg. Se tomó una nueva TCAR en la que se evidenció mejoría con respecto a la del año previo

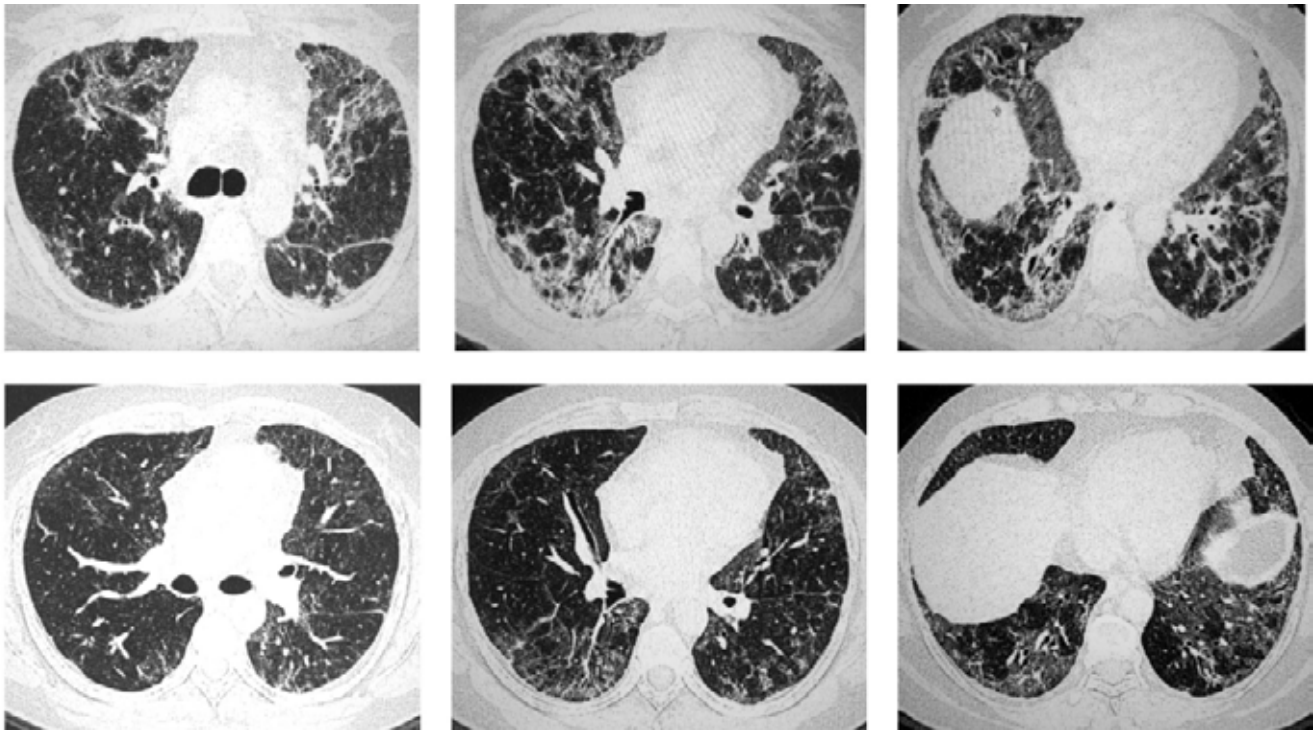


Figura 1. Imágenes de la tomografía del caso clínico. Cortes superiores (mayo 2010), imágenes en mosaico con vidrio despulido, áreas de consolidación sugerentes de neumonía organizada y reticulación sin panal de abeja. En la tomografía de agosto 2011 hay evidencia de mejoría, aunque persiste con imágenes en vidrio despulido.

(Figura 1). En su última evaluación mantuvo estabilidad de la función pulmonar con el mismo esquema de tratamiento.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria que, además de afectar a las articulaciones diartrodiales, produce manifestaciones sistémicas asociadas a peor pronóstico y gravedad de la enfermedad.¹ Dentro de éstas destaca la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la AR (EPI-AR) por lo difícil de su evaluación clínica, su frecuencia, la gravedad de la misma y, sobre todo, porque no existe consenso en cómo tratarla. *La enfermedad pulmonar intersticial se caracteriza por disnea, tos seca, un patrón restrictivo en las pruebas de la mecánica pulmonar, una disminución de la capacidad de la difusión de gases del intersticio pulmonar, y la presencia de afección del intersticio pulmonar en la tomografía de tórax de alta resolución.*

En este foro clínico se analizó la información pertinente respecto a la epidemiología, clasificación,

factores de riesgo y pronóstico de la EPI-AR, y la información pertinente al tratamiento de esta entidad.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPI-AR

Existen dos estudios de cohorte que tienen como objetivo estimar la incidencia de la EPI-AR. El primero de ellos,² una cohorte de casos incidentes de AR con menos de dos años de evolución al momento del ingreso, estimó la incidencia acumulada a los 15 años de seguimiento de 6.29% (IC 95%: 4.3-9.17%). En este estudio, la mitad de los casos de EPI-AR se presentaron desde la evaluación basal o dentro de los tres primeros años desde el inicio del seguimiento de la cohorte. Los pacientes con EPI-AR tenían valores más altos de velocidad de sedimentación globular (VSG), mayores puntajes del índice de actividad DAS y menor capacidad funcional según el índice HAQ, así como mayor frecuencia de enfermedad articular erosiva. Otros factores de riesgo identificados para la EPI-AR son el sexo masculino y mayor edad al momento del diagnóstico de la AR: mediana de 65 años (IIQ de 58-71 años) vs. 56 años (IIQ de 45-66 años, $p < 0.001$). El HR estimado para estos factores se mues-

tra en el cuadro 1. El otro estudio se trata de una cohorte con base poblacional;³ en él se estimó una incidencia acumulada de neumopatía intersticial de 6.3% a los 20 años del diagnóstico de AR.

En ambos estudios, una vez diagnosticada la EPI-AR, el pronóstico fue ominoso, ya que la mediana de supervivencia fue de tres años en el estudio de Koduri, *et al.*,² y de 2.6 años en el de Bongartz, *et al.*³ En los dos estudios, el diagnóstico de EPI-AR se basó en los registros del expediente clínico, por lo tanto, es probable que sólo se detectaran los casos de mayor gravedad. La EPI-AR es una de las principales causas de muerte en los pacientes con AR.⁴

CLASIFICACIÓN DE LA EPI-AR

Es importante hacer un esfuerzo en clasificar la afección intersticial en la AR. Denominar únicamente fibrosis pulmonar o pulmón reumatoide a la afección intersticial vista en la AR es una simplificación errónea que impide estudiar de manera adecuada a los pacientes, estimar con precisión los factores de pronóstico de esta condición y evaluar la eficacia de los tratamientos utilizados. La EPI-AR puede dar lugar a múltiples patrones de daño intersticial;^{5,6} éstos se asemejan a los observados en las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) (Cuadro 2).⁷ Por lo tanto, se ha propuesto utilizar este sistema de clasificación en la EPI-AR.

Utilizando los distintos patrones encontrados en la TCAR compatibles con diversas NII (Cuadro 2) Tanaka, *et al.*⁸ describieron cuatro patrones radiográficos de daño intersticial en la AR:

- Patrón de neumonía intersticial usual.
- Patrón de neumonía intersticial no específico.
- Bronquiolitis.
- Patrón de neumonía organizada.

Posteriormente, Kim, *et al.*⁶ revisaron las series de casos en los que se estudiaron patrones tomográficos e histológicos,⁹⁻¹¹ llegando a la conclusión de que los patrones tomográficos correlacionan de manera adecuada con los hallazgos histológicos y que además de los patrones descritos por Tanaka, *et al.*,⁸ hay un patrón tomográfico indeterminado caracterizado por imágenes reticulares y de vidrio despolido. En las figuras 2 y 3 se muestran y describen ejemplos de estos patrones tomográficos y su correspondiente patrón histológico. Con base en lo anterior Kim, *et al.*⁶ propusieron que el patrón tomográfico usual en la EPI-AR puede ser un subgrupo del estudio histológico en el caso de no contar con una biopsia pulmonar. El patrón usual es de particular importancia, ya que es el encontrado en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), una entidad progresiva, con mal pronóstico y sin tratamiento conocido; por lo tanto, el siguiente paso es conocer si el patrón usual en la EPI-AR se asocia a un peor pronóstico en comparación con los otros patrones encontrados en la TCAR en los pacientes con EPI-AR.

IMPORTANCIA DEL PATRÓN TOMOGRÁFICO EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON EPI-AR

Dos estudios de cohorte han evaluado el papel del patrón usual en la EPI-AR.^{12,13} Kim, *et al.*¹² compararon la supervivencia de un grupo de pacientes con EPI-AR con la de una cohorte histórica de pacientes con FPI. En el análisis de la supervivencia con el método de Kaplan-Meier, los pacientes con EPI-AR y daño usual tuvieron exactamente la misma función de supervivencia que los pacientes con FPI (Figura 4), con mediana de supervivencia de sólo 3.2 años, a diferencia de los otros patrones de EPI-AR (patrón no específico y patrón indeterminado) que tuvieron una mediana de supervivencia de 6.6 años ($P < 0.04$).

Cuadro 1. Variables asociadas con la presencia de EPI-AR. Se describen los factores de riesgo asociados a la EPI-AR. Los datos se obtuvieron de Bogartz, *et al.*³

Variable	HR (IC 95%)
Sexo masculino	4.37 (2.43-7.88)
Mayor edad al momento del inicio de la AR	1.41 (1.11-1.79)
Destrucción articular	2.37 (1.18-4.76)
Tres o más determinaciones de velocidad de sedimentación globular ≥ 60	3.52 (1.94-6.38)
Nódulos reumatoides	2.60 (1.41- 4.79)
Uso previo de metotrexato	2.31 (1.15-4.63)
Uso de corticosteroides	2.01 (1.12-3.63)
Nivel de capacidad funcional III o IV de acuerdo con los criterios de Steinbrocker	2.17 (1.14-4.16)

Cuadro 2. Características histológicas y de la tomografía computada de alta resolución de tórax en inspiración y espiración de las neumopatías intersticiales idiopáticas según el *American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias*.

Diagnóstico clínico	Patrón histológico	Patrón de la tomografía de tórax de alta resolución
Fibrosis pulmonar idiopática	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón usual: fibrosis extensa, quistes pulmonares múltiples con distorsión de la arquitectura pulmonar que frecuentemente asemeja a un panal de abeja. Focos de fibroblastos subepiteliales distribuidos en los bordes de las áreas de cicatrización. • Afección pulmonar en parches: zonas de pulmón normal con áreas de fibrosis (heterogeneidad temporal). • Distribución de las lesiones: subpleural y paraseptal 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribución de las lesiones: periféricas, subpleurales y basales. • Hallazgos tomográficos: patrón reticular, lesiones quísticas con paredes gruesas y bien definidas con apariencia de panal de abeja, con bronquiectasias por tracción, bronquiolectasias, alteración de la arquitectura pulmonar. Puede haber pequeñas zonas focales de vidrio despulido.
Neuropatía intersticial no específica	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón no específico: <i>a) Patrón celular:</i> inflamación intersticial crónica de leve a moderada con temporalidad uniforme de las lesiones. Hiperplasia de neumocitos tipo II en las áreas de inflamación. <i>b) Patrón fibrótico:</i> fibrosis intersticial de grado variable con temporalidad homogénea de las lesiones, lo cual diferencia este patrón del usual. La arquitectura pulmonar se conserva en las tinciones para fibras elásticas. Inflamación intersticial crónica, de grado variable. 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribución de las lesiones: periféricas, subpleurales basales y simétricas. • Hallazgos tomográficos: presencia de vidrio despulido asociado a líneas irregulares y áreas de consolidación. Bronquiectasias por tracción y en general ausencia de panal de abeja.
Neumonía organizada criptogénica	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de neumonía organizada: presencia de fibroblastos organizados en forma de penachos de aspecto polipoide denominados "cuerpos de Mason" en los espacios aéreos distales (alvéolos, ductos alveolares y bronquiolos). Tiene distribución en parches, preserva la arquitectura pulmonar, tiene una distribución temporal uniforme con afección intersticial crónica leve. 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribución de las lesiones: subpleural y peribronquial, basales. • Hallazgos tomográficos: consolidación en parches y nódulos, asociados a vidrio despulido.
Neumonía intersticial linfoidea	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de neumopatía intersticial linfoidea: fuerte infiltrado intersticial linfoideo de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos con hiperplasia de neumocitos tipo II y un ligero aumento de los macrófagos alveolares. Los septos alveolares están fuertemente infiltrados. Puede haber hiperplasia linfoidea (hiperplasia tipo MALT). 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribución de las lesiones: difusas. • Hallazgos tomográficos: presencia de vidrio despulido con múltiples quistes perivasculares, nódulos con distribución linfática, puede haber panal de abeja.

Se omiten los diagnósticos clínicos de neumonía intersticial aguda, bronquilitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar y neumonía intersticial descamativa por no considerarse relevantes al tema de la revisión. Tomado y modificado de Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002; 19(5): 794-6.

En el análisis multivariado el patrón de daño usual se asoció a mayor mortalidad [HR de 2.34 (P < 0.05)] una vez ajustado al sexo femenino (HR 0.30, P < 0.008), otras variables importantes en el pronóstico en el análisis multivariado fueron el porcentaje del predicho de la capacidad vital forzada y de la difusión de monóxido de carbono.¹²

Otro punto significativo respecto al pronóstico de los pacientes con EPI-AR y patrón usual por TCAR es que presentan la complicación pulmonar denominada *exacerbación aguda*,¹⁴ inicialmente descrita en la FPI y que se caracteriza por el aumento de la disnea en un periodo menor de 30 días, presencia de nuevos infiltrados pulmonares en los estudios de imagen, disminución ≥ 10 mmHg de la PaO₂ del nivel previo y la ausencia de un agente in-

feccioso, una alteración cardiovascular o embólica, que explique estos síntomas. Park, *et al.*¹⁵ estimaron que la incidencia anual de exacerbaciones agudas en pacientes con EPI-AR con patrón usual es de 11.1%. Es muy importante mencionar que ninguno de los pacientes estudiados por Park, *et al.*¹⁵ se trataba con metotrexato o leflunomida, fármacos asociados con neumonitis agudas en EPI-AR. Por lo tanto, se concluye que el grupo de pacientes con EPI-AR con un patrón usual es el grupo de pacientes con peor pronóstico, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 3.2 años y que además pueden presentar exacerbaciones agudas, de la misma manera que lo hacen los pacientes con FPI sin importar si estaban tratados con metotrexato o leflunomida.

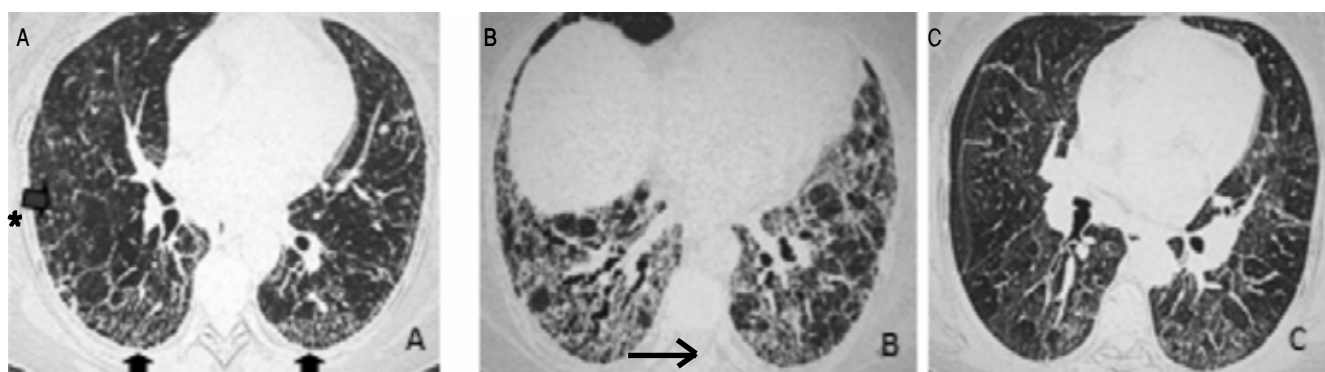


Figura 2. Imágenes de TCAR. Patrones de enfermedad pulmonar intersticial asociados a la AR. A. Patrón usual por TCAR en paciente con AR, imagen con distribución basal en parches, con lesiones reticulares y quísticas (panal de abeja) alternando con zonas poco afectadas, mostrando un patrón de neumonía intersticial usual (flechas negras); sin embargo, llama la atención la presencia de imagen en vidrio despulido en forma difusa (asterisco). B. Patrón compatible con neumonía intersticial no específica con avanzada fibrosis en un paciente con AR. Se observa imagen en vidrio despulido con reticulación asociada, de predominio basal bilateral. Además, ectasias por tracción (flecha) relacionada con las áreas de afectación reticular (fibróticas). No se observan lesiones quísticas (panal de abeja) subpleurales como en el patrón usual. C. Patrón no determinado en paciente con AR; imagen en vidrio despulido en forma difusa.

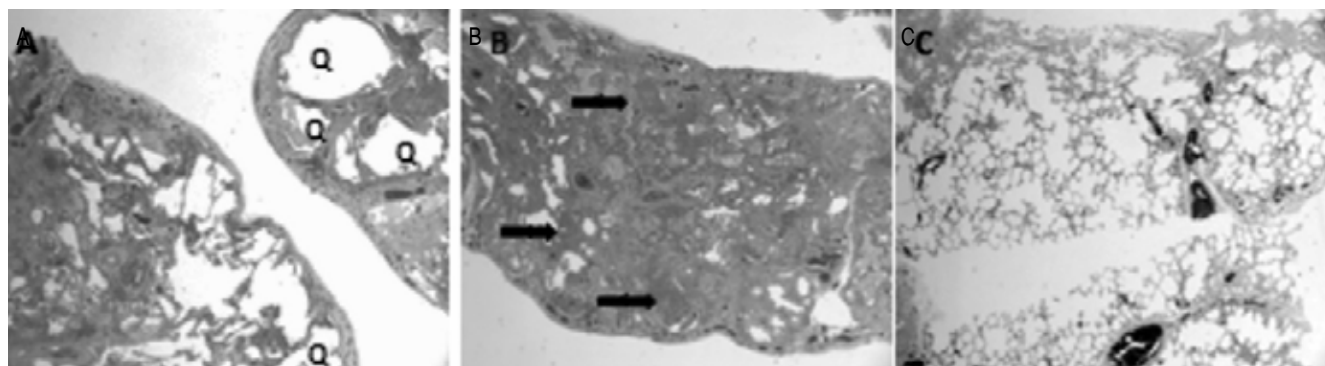


Figura 3. A. Lesiones con patrón de neumonía intersticial de tipo usual. Lesiones irregulares, avanzadas, con grandes quistes (Q). Tinción hematoxilina-eosina. Aumento 2x. B. Lesiones con patrón de neumonía intersticial no específica. Lesiones difusas, homogéneas, con abundantes acúmulos de linfocitos (flechas). Tinción hematoxilina-eosina. Aumento 2x. C. Lesiones con patrón inespecífico. Lesiones escasas, de distribución irregular. Tinción hematoxilina-eosina. Aumento 2x.

TRATAMIENTO DE LA EPI-AR

No existe consenso en el tratamiento de esta entidad. El principal problema es que un gran número de fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) se han asociado a neumonitis agudas, sobre todo el metotrexato, que es la piedra angular del tratamiento de la AR. Prácticamente todos los fármacos utilizados en el tratamiento de la AR se han asociado a neumonitis. Es un hecho que cada fármaco nuevo o grupo de fármacos que sale al mercado para el manejo de la AR al poco tiempo tiene un reporte de caso de una complicación pulmonar aguda. Ha sido el caso de la leflunomida, los agentes biológicos bloqueadores de TNF- α y más recientemente con el rituximab, tocilizumab y el golimumab.^{12,16-22} Esto ha llevado a algunos autores²³ a recomendar no utilizar metotrexato, leflunomida o los bloqueadores de TNF- α en los pacientes con EPI-AR. Sin embargo, las recomendaciones de tratamiento propuestas como la ciclofosfamida, mofetil micofenolato o la azatioprina distan mucho de ser las ideales.^{23,24}

En caso del metotrexato, se ha propuesto que el mecanismo de la neumonitis aguda es por hipersensibilidad²⁵ y se ha encontrado que la historia de afección pleuropulmonar por AR es un factor de riesgo para esta complicación.²⁶ En complicaciones pulmonares atribuidas a la leflunomida, la historia de afección pulmonar previa también es importante.^{18,27} A continuación se expone una serie de argumentos para poner en duda lo mencionado anteriormente.

El problema con los reportes de casos o los estudios en los que se estudian los factores de riesgo para neumonitis intersticial y los diferentes fármacos^{12,18,26-28} es que no evalúan de manera correcta la incidencia de enfermedad intersticial aguda entre los sujetos expuestos a los fármacos y los no expuestos. Por el contrario, no se ha documentado esta asociación cuando se ha evaluado de manera adecuada la incidencia de complicaciones intersticiales agudas en pacientes con AR tratados con metotrexato o leflunomida o anti TNF- α .^{29,30} Incluso en el estudio de Suissa, *et al.*,²⁹ en uno de los análisis estratificados, el metotrexato se asoció con protección a desarrollar una complicación intersticial aguda en el caso de que los pacientes presentaran un daño pulmonar previo (RR: 0.4 IC 95%: 0.2-0.9).

Existen otros argumentos para poner en duda la veracidad de las neumonitis intersticiales secundarias a fármacos. En primer lugar la falta de especificidad en la asociación causa-respuesta: prácticamente todos los fármacos se han asociado a neumonitis aguda, incluyendo la azatioprina.²⁴ Es muy probable que aquellos pacientes en los que sus médicos tratantes sospechen de un riesgo elevado de complicación intersticial pulmonar, sean aquéllos a los que se les prescriben los nuevos fármacos, obviamente aún no asociados a una neumonitis aguda; este sesgo de selección ya se documentó en el caso de la leflunomida.²⁹ Como ya se describió, los pacientes con EPI-AR y un patrón usual son un grupo de riesgo para presentar exacerbaciones agudas según los criterios de Akira.¹⁵ Debe considerarse seriamente que la supuesta asociación entre los fármacos y las neumonitis aguda en realidad esté confundida por este riesgo elevado de exacerbación propio de la EPI-AR tipo usual. El segundo punto para poner en duda la asociación entre FARMES y la neumonitis aguda es que en al menos una cohorte de pacientes con EPI-AR ya se ha evaluado el papel de estos medicamentos en cuanto a la supervivencia de los pacientes con EPI-AR. En este estudio¹² ni el metotrexato ni los agentes anti TNF- α se asociaron con complicaciones agudas o mayor mortalidad. Por último, cabe mencionar lo comentado por Wolfe³⁰ en cuanto a que los criterios propuestos para la neumonía por metotrexato no son específicos para distinguirla de otras complicaciones pulmonares agudas.

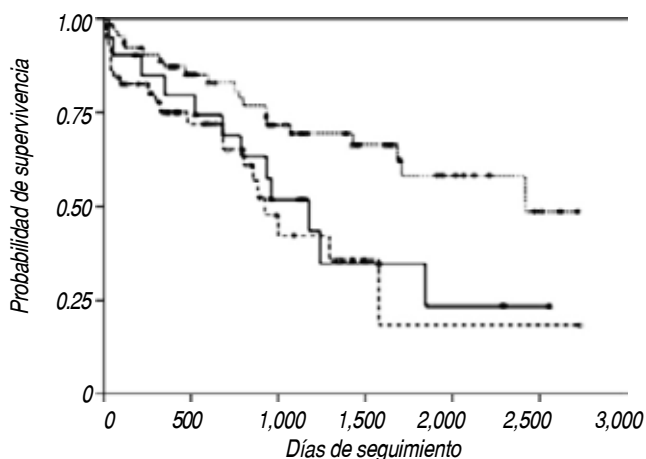


Figura 4. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes con EPI-AR con un patrón usual (EPI-AR-usual, línea continua) de acuerdo con los hallazgos de la tomografía de alta resolución de tórax, comparados con los pacientes con EPI-AR sin daño usual (línea punteada), y pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (línea intermitente). La mediana de supervivencia de los pacientes con EPI-AR-usual fue 3.2 años vs. 6.6 años de los pacientes con EPI-AR sin daño usual ($p = 0.04$); por el contrario, la supervivencia de los pacientes con EPI-AR-usual fue muy similar a la de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (mediana de supervivencia de 3.2 vs. 2.6 años, $p = 0.66$).

Reproduced with permission of the European Respiratory Society ©. Eur Respir J June 2010; 35: 1322-28. Published ahead of print December 8, 2009, Doi:10.1183/09031936.00092309.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA EPI-AR

La experiencia en el tratamiento de la EPI-AR es muy pobre, existen reportes de casos de algún tratamiento exitoso con algún agente terapéutico nuevo, por ejemplo los agentes anti TNF- α ,³¹ pero ya se mencionó que prácticamente todos los medicamentos usados en el tratamiento de la AR se han asociado a neumonitis aguda. De la poca experiencia que existe en el tratamiento de la EPI-AR destaca un estudio en el que se analizaron 29 pacientes con EPI-AR,³² el cual no fue diseñado para evaluar algún esquema de tratamiento en particular, además de que fue previo a utilizar el sistema de clasificación de las neumonías intersticiales del consenso de ATS/ERS. Pese a lo anterior, la importancia del mismo radica en que describe que los pacientes con EPI-AR presentan mejoría con la administración de prednisona a dosis de 30-40 mg/día,³² sobre todo aquellos pacientes en los que se evidenció importante presencia de vidrio despulido en la TCAR. La dosis de prednisona se disminuyó de acuerdo con el criterio médico y se dejó una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. Algunos pacientes de esta serie recibieron además azatioprina.

En la experiencia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,³³ los pacientes con EPI-AR atendidos destacan por una edad mayor (58.5 ± 9.86 años) al compararlos con la edad de debut de la AR en nuestra población (37.3 ± 13 años),³⁴ la mediana de evolución de la AR es de 5.3 años, una proporción elevada de los mismos, 60% nunca había recibido tratamiento con FARMES. De la misma manera a lo informado por Kim, *et al.*,¹² el patrón tomográfico encontrado con mayor frecuencia fue el indeterminado en 50% de los casos, seguido por el no específico en 38% y el patrón usual en 12% de los casos. Los pacientes con EPI-AR son tratados con un esquema de prednisona a dosis altas (50 mg/día) con posterior esquema de reducción, llegando a 10 mg/día a seis meses aproximadamente del inicio del tratamiento, más un fármaco modificador de la enfermedad como metotrexato, leflunomida y en ocasiones azatioprina. Este esquema está dirigido a alcanzar la remisión de la actividad de la enfermedad y se realizan en cada consulta puntajes del índice clínico-métrico CDAI. Si los médicos tratantes lo consideran pertinente, se utilizan esquemas combinados con FARMES, como es el caso de metotrexato más leflunomida. Con el esquema anteriormente descrito, los pacientes con EPI-AR presentan una mejoría de 11% del volumen de la capacidad vital forzada (CVF) a

los seis meses de iniciar el tratamiento, comparado con el valor basal de la CVF, es importante recalcar que éste es un cambio considerado clínicamente significativo. La mejoría no fue homogénea en todos los pacientes, ya que aquéllos con los puntajes menores de la escala de Kazerooni para fibrosis (< 0.47), una escala cuantitativa utilizada para estimar la extensión de la fibrosis pulmonar mediante la TCAR, fueron los que presentaron la mejoría en los valores de la CVF basal. La mediana de supervivencia con esta estrategia de tratamiento fue de 64 meses y, como lo informó Kim, el uso de metotrexato no disminuyó la supervivencia de estos pacientes.

La recomendación final con respecto al manejo de estos pacientes es que en todo aquel con AR con disnea y tos, junto con la presencia de estertores diseminados en ambos campos pulmonares, además de evaluarse para un proceso infeccioso, debe ser evaluado para una neumonía intersticial, esta evaluación debe incluir una TCAR de tórax y pruebas de la mecánica pulmonar, como espirometría y pletismografía; un estudio muy importante, aunque poco accesible, es la difusión de monóxido de carbono; la TCAR debe ser interpretada por alguien con experiencia en enfermedades intersticiales del pulmón, ya que tiene un papel pronóstico muy importante. En caso de que se documente un proceso inflamatorio intersticial con vidrio despulido, se recomienda iniciar un esquema de corticoesteroides como el anteriormente descrito junto con un FARME. Es importante mencionar que las dos series que han analizado la mortalidad con respecto al uso de metotrexato no han encontrado un aumento de la misma con este fármaco y, por el contrario, sí se ha documentado mejoría de la CVF. En cuanto a cómo seguir a estos pacientes, una opinión meramente basada en la experiencia, y que es nuestra práctica clínica, es llevar el seguimiento con puntajes de un índice clinimétrico de actividad de la AR, como el CDAI, para valorar actividad de la AR junto con una medición cada tres a seis meses de espirometría y difusión de monóxido de carbono; este último parámetro sería el método más objetivo en el seguimiento de los pacientes. Una nueva TCAR se indicaría en caso de exacerbación de los síntomas pulmonares. Es común realizar una nueva TCAR al año de iniciar el tratamiento, en búsqueda de mejoría o progresión de la enfermedad pulmonar.

CONCLUSIONES

La EPI-AR es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con AR, es impor-

tante clasificar el tipo de afección intersticial, ya que el patrón usual se asocia a mayor mortalidad y a exacerbaciones agudas. No existe un consenso en el tratamiento médico de esta condición. Se necesita reevaluar las recomendaciones actuales acerca del tratamiento de esta condición con estudios clínicos bien diseñados.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Carlos Moctezuma (Jefe de Residentes de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, INCMNSZ). ¿Cuál es la conducta que se debe seguir en el caso de que un paciente con AR y EPI que está siendo tratado con metotrexato presente una complicación pulmonar aguda?
 - Dr. Jorge Rojas-Serrano (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, INER). La conducta que tenemos en el INER es evaluar a los pacientes de la manera más completa posible para descartar un proceso infeccioso, tromboembólico, o bien, datos de descompensación de un *cor pulmonale*. Es importante considerar que los pacientes pueden en realidad tener actividad de la enfermedad; el caso que se presentó al inicio es un buen ejemplo de ello, ya que el empeoramiento de los síntomas pulmonares se atribuyó a actividad de la enfermedad por el puntaje del CDAI de 43, además de una imagen de tomografía compatible con una manifestación pulmonar secundaria a la AR. El paciente respondió al tratamiento de la artritis reumatoide y actualmente se encuentra con mejoría y sigue recibiendo metotrexato, leflunomida y rituximab. En caso de que el paciente sea diagnosticado con una exacerbación aguda, el tratamiento que llevamos a cabo es con hidrocortisona a dosis de 50 o 100 mg cada 8 h, no suspendemos el FARME que estuviera recibiendo y se dan antibióticos para cubrir una posible infección no documentada.
2. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla (Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMNSZ) ¿Existe correlación entre las manifestaciones pulmonares y la actividad articular en la artritis reumatoide?
 - Dr. Jorge Rojas-Serrano. En resultados preliminares del seguimiento de nuestros pacientes parece evidente que los que tienen progresión de la enfermedad pulmonar intersticial son aquellos que consistentemente tienen puntajes de actividad de la AR más altos. Estos resultados son preliminares y estamos en espera de terminar de evaluar toda nuestra cohorte para poder contestar la pregunta.

3. Luis Felipe Flores-Suárez (INER). ¿Existen algunos indicios de que los reumatólogos estén cambiando su actitud en cuanto a la no prescripción de algunos fármacos modificadores de la enfermedad en AR y EPI?
 - Dr. Jorge Rojas-Serrano. En México existen grupos de reumatólogos como en San Luis Potosí que desde hace varios años han cambiado su actitud en la prescripción del metotrexato en la EPI-AR. Por otra parte, muchos grupos de neumólogos dedicados al manejo de pacientes con enfermedades intersticiales¹² no están en desacuerdo de en que estos pacientes sean manejados con metotrexato o agentes biológicos anti TNF- α .

REFERENCIAS

1. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373(9664): 659-72.
2. Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(8): 1483-9.
3. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1583-91.
4. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007; 46(2): 350-7.
5. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(5): 346-53.
6. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136(5): 1397-405.
7. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002; 19(5): 794-6.
8. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004; 232(1): 81-91.
9. Akira M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(6): 941-8.
10. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127(6): 2019-27.
11. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J, et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 26(2): 121-5.
12. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1322-8.
13. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 705-11.
14. Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(1): 79-83.
15. Park IN, Kim DS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214-20.

16. Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, et al. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(5): 1151-4.
17. Sakai F, Noma S, Kurihara Y, et al. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features. *Mod Rheumatol* 2005; 15(3): 173-9.
18. Sawada T, Inokuma S, Sato T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(9): 1069-72.
19. Schuller A, Coudurier M, Lega JC, et al. Interstitial lung disease and anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis: Two different patterns? *Rev Mal Respir* 2010; 27(3): 232-7.
20. Soubrier M, Jeannin G, Kemeny JL, et al. Organizing pneumonia after rituximab therapy: Two cases. *Joint Bone Spine* 2008; 75(3): 362-5.
21. Kawashiri SY, Kawakami A, Sakamoto N, et al. A fatal case of acute exacerbation of interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tocilizumab. *Rheumatol Int* 2010.
22. Millar A, McKew J, Taggart A. Fatal fibrosing alveolitis with certolizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(5): 953-5.
23. Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(7): 787-9.
24. Ishida T, Kotani T, Takeuchi T, et al. Pulmonary toxicity after initiation of azathioprine for treatment of interstitial pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39(5): 1104-05.
25. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(2): 143-7.
26. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127(5): 356-64.
27. Sato T, Inokuma S, Sagawa A, et al. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(10): 1265-8.
28. Ju JH, Kim SI, Lee JH, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 2094-96.
29. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5): 1435-9.
30. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(3): 172-8.
31. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002; 122(3): 1093-96.
32. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61: 517-21.
33. Rojas-Serrano J, Gonzalez-Velasquez E, Mejia M, et al. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin* 2012; 8(2): 68-71.
34. Rojas-Serrano J, Burgos-Vargas R, Perez LL, et al. Very recent onset arthritis: the value of initial rheumatologist evaluation and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(10): 1135-39.

Reimpresos:

Dr. Jorge Rojas-Serrano

Servicio Clínico de Enfermedades Intersticiales del Pulmón. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas
Clzd. de Tlalpan, Núm. 4502
Col. Sección XVI
14080, México, D.F.
Correo electrónico: jrojas@iner.gob.mx

Recibido el 27 de febrero 2012.
Aceptado el 31 de julio 2012.