

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en artritis reumatoide (AR)

Enrique Cuevas-Orta,* Carlos Abud-Mendoza*

*Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

El artículo de Rojas-Serrano, Mejía y Gaxiola¹ invita a la reflexión y a tener presentes algunos puntos de vista paralelos y otros que pudieran ampliar el horizonte. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) frecuentemente es subclínica y suele acompañar a la artritis reumatoide (AR) desde su diagnóstico;^{2,3} en ambas hay evidencia de que se gestan hasta años antes de su expresión clínica, tanto por la presencia de citocinas pro-inflamatorias como por autoanticuerpos que incluyen a los dirigidos a péptidos cíclicos citrulinados.^{4,5}

Tenemos casi tres décadas de emplear metotrexato (MTX) solo o combinado, a dosis similares a las aceptadas actualmente (15-25 mg) y mayores a las que se aceptaban en los 80 para el manejo de AR (7.5 mg). Aunque la toxicidad pulmonar por MTX se consideró relativamente frecuente, reconocemos que es muy rara. Así, en nuestra unidad, de 9,000 consultas anuales programadas, 66% corresponden a AR, de los que más de 90% reciben MTX, y en los últimos 10 años hemos realizado el diagnóstico de probable toxicidad pulmonar por MTX sólo en 10 pacientes.

Cualesquier medicamentos pudieran verse implicados en toxicidad pulmonar, a destacar los alquilantes, unos con evidencia incontrovertida hasta experimental como el busulfán, otros con menor base de sustentación como ciclofosfamida.⁶ Lo anterior puede extrapolarse a los medicamentos modificadores de enfermedad en AR (DMARD o FARME)⁷ y a biológicos que incluyen los inhibidores del TNF

y hasta el rituximab con centenares de pacientes implicados con EPI.^{8,9}

Quiero poner a consideración de los autores que ante la duda de que un medicamento pudiera asociarse a manifestaciones clínicas graves de EPI, razonablemente hay que suspender el tratamiento potencial y manejarse con esteroides a dosis equivalentes a 0.5-1 mg/kg/día de prednisona y considerar adicionar otro inmunomodulador convencional o biológico (ciclofosfamida, ácido micofenólico e inhibidores de calcineurina) particularmente en caso de no respuesta a esteroides.^{10,11} Aunque la prueba terapéutica de daño a medicamento se basa en su reproducibilidad con nueva exposición, puede efectivamente que el nuevo reto reproduzca el evento, presentarse de mayor magnitud y hasta no presentarse o mejorar como se ha evidenciado también con eventualidades por biológicos en padecimientos reumatológicos, medicamentos que, aunque eficaces para enfermedades con fondo autoinmune, pueden condicionar fenómenos y enfermedad autoinmune.¹²

De tal manera que las posibilidades respecto a la potencial asociación de DMARD con daño pulmonar debemos contemplarlo en contexto individual, como lo señalan Rojas-Serrano, *et al.*, y que en pacientes recibiendo esta modalidad terapéutica se considerarán adicionalmente infecciones agudas, subagudas y crónicas, que son con mucho los eventos adversos más comunes y relacionados con la inmunomodulación,^{13,14} tromboembolismo que ocurre con mayor frecuencia en padecimientos reumatológicos e incluye a la AR,^{15,16}

enfermedad cardiovascular que también es más frecuente observable en estos pacientes con artropatía inflamatoria,¹⁷ y neoplasias como CA pulmonar y linfomas que también ocurren con mayor frecuencia en AR que en la población general.¹⁸

REFERENCIAS

1. Rojas-Serrano J, Mejía M, Gaxiola M. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide. *Rev Invest Clin* 2012; 64: 558-66.
2. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1513-21.
3. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF, et al. Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1756-61.
4. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ* 2012; 345: e5244. Doi: 10.1136/bmj.e5244
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 535-7.
6. Pini A, Viappiani S, Bolla M, Masini E, Bani D. Prevention of bleomycin-induced lung fibrosis in mice by a novel approach of parallel inhibition of cyclooxygenase and nitric-oxide donation using NCX 466, a prototype cyclooxygenase inhibitor and nitric-oxide donor. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 493-9.
7. Ohbayashi M, Suzuki M, Yashiro Y, Fukuwaka S, Yasuda M, Kohyama N, Kobayashi Y, et al. Induction of pulmonary fibrosis by methotrexate treatment in mice lung in vivo and in vitro. *J Toxicol Sci* 2010; 35: 653-61.
8. Panopoulos ST, Sfikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 362-7.
9. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJ. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 653-62.
10. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: A comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013. pii: S1568-9972(13)00075-X. Doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.001 [Epub ahead of print].
11. Kobayashi A, Okamoto H. Treatment of interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 219-27.
12. Perez-Alvarez R, Pérez-de-Lis M, Ramos-Casals M; BIOGEAS study group. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 56-64.
13. Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 30-43.
14. Curtis JR, Xie F, Chen L, Baddley JW, Beukelman T, Saag KG, et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1401-06.
15. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012; 21(379): 244-9.
16. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, Mantel Å, Wållberg-Jönsson S, Jacobsson LT, Askling J. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA* 2012; 308: 1350-6.
17. Barbhaiya M, Solomon DH. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: an update on treatment issues. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 317-24.
18. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 352-8.

Reimpresos:

Dr. Carlos Abud-Mendoza

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Correo electrónico: c_abud@hotmail.com

Recibido el 17 de julio 2013.

Aceptado el 17 de julio 2013.