

# Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica. Revisión narrativa de la literatura

María Fernanda Álvarez-Barreneche<sup>1</sup>, Carlos Jaime Velásquez-Franco<sup>2</sup>, Miguel Antonio Mesa-Navas<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** la esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por la tríada de vasculopatía de pequeños vasos, activación del sistema inmune y aumento de los depósitos de matriz extracelular tanto en la piel como en los órganos internos. En los últimos años, el compromiso pulmonar ha cobrado gran importancia, pasando a ser la primera causa de muerte, dada la disminución de la mortalidad por crisis renales con el advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La afección pulmonar puede ocurrir como hipertensión o enfermedad intersticial difusa; esta última es más común en pacientes con la variedad generalizada, en los primeros tres años de la enfermedad. Tiene mal pronóstico si no se inicia el tratamiento, cuya meta es detener el deterioro de la función pulmonar. Entre los tratamientos disponibles, la ciclofosfamida cuenta con la mejor evidencia, pero se están estudiando, con resultados preliminares satisfactorios, otros tratamientos como micofenolato mofetil, rituximab, trasplante autólogo de células hematopoyéticas y trasplante de pulmón.

**Objetivo:** describir, de acuerdo con lo reportado en la literatura, la epidemiología, la fisiopatología, los métodos diagnósticos y el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica.

**Métodos:** revisión estructurada, no sistemática de la literatura, enfocada en los aspectos de interés, mencionados y que incluyó 52 artículos.

## PALABRAS CLAVE

*Azatioprina; Ciclofosfamida; Enfermedad pulmonar intersticial; Esclerosis sistémica; Micofenolato Mofetil; Rituximab; Tomografía; Trasplante de médula ósea*

---

<sup>1</sup> Medicina Interna, Clínica CardioVID y Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Profesor de Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana. Reumatólogo. Medellín, Colombia.  
Correspondencia: Carlos Jaime Velásquez Franco; carjaivel@hotmail.com

Recibido: agosto 15 de 2016

Aceptado: marzo 1 de 2017

Cómo citar: Álvarez-Barreneche MF, Velásquez-Franco CJ, Mesa-Navas MA. Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica. Revisión narrativa de la literatura. Iatreia. 2017 Jul-Sept;30(3): 276-286. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n3a03.

## SUMMARY

### Interstitial pulmonary disease in patients with systemic sclerosis. Narrative review of the literature

**Introduction:** Systemic sclerosis is a chronic autoimmune disease, characterized by the triad of small vessel vasculopathy, immune system activation and increased deposits of extracellular matrix in the skin and internal organs. In the last few years, pulmonary involvement has gained relevance since the introduction of angiotensin enzyme converter inhibitors with the subsequent decline in scleroderma renal crisis mortality, transforming scleroderma lung disease in the leading cause of mortality. Pulmonary involvement can manifest as hypertension or interstitial lung disease, which usually occurs in patients with generalized scleroderma in the first three years of the disease. Its prognosis is poor without treatment which is aimed at stopping pulmonary function deterioration. Among treatment options, cyclophosphamide has the best evidence, and mycophenolate mofetil, rituximab, and stem cell and lung transplantation are currently under investigation with positive preliminary results.

**Objective:** To describe, according to reports in the literature, epidemiology, pathophysiology, diagnostic methods, and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis.

**Methods:** Structured, non-systematic literature review, focused on the aforementioned aspects of interest. It included 52 articles.

## KEY WORDS

*Azathioprine; Bone Marrow Transplantation; Cyclophosphamide; Interstitial Lung Disease; Mycophenolate Mofetil; Rituximab; Systemic Sclerosis; Tomography*

## RESUMO

### Doença pulmonar intersticial em pacientes com esclerose sistêmica. Revisão narrativa da literatura

**Introdução:** a esclerose sistêmica é uma doença autoimune crônica, caracterizada pela tríada de vasculopatia de pequenos vasos, ativação do sistema imune e aumento dos depósitos de matriz extracelular

tanto na pele como nos órgãos internos. Nos últimos anos, o compromisso pulmonar há cobrado grande importância, passando a ser a primeira causa de morte, dada a diminuição da mortalidade por crises renais com o advento dos inibidores da enzima convertidora de angiotensina. A afecção pulmonar pode ocorrer como hipertensão ou doença intersticial difusa; esta última é mais comum em pacientes com a variedade generalizada, nos primeiros três anos da doença. Tem mal prognóstico se não se inicia o tratamento, cuja meta é deter o deterioro da função pulmonar. Entre os tratamentos disponíveis, a ciclofosfamida conta com a melhor evidência, mas se está estudando, com resultados preliminares satisfatórios, outros tratamentos como micofenolato mofetil, rituximab, transplante autólogo de células hematopoiéticas e transplante de pulmão.

**Objetivo:** Descrever, de acordo com o reportado na literatura, a epidemiologia, a fisiopatologia, os métodos diagnósticos e o tratamento da doença pulmonar intersticial em pacientes com esclerose sistêmica.

**Métodos:** revisão estruturada, não sistemática da literatura, enfocada nos aspectos de interesse, mencionados e que incluiu 52 artigos.

## PALAVRAS CHAVE

*Azatioprina; Ciclofosfamida; Doença pulmonar intersticial; Esclerose sistêmica; Micofenolato Mofetil; Rituximab; Tomografia; Transplante de medula óssea*

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, crónica, discapacitante, caracterizada por tres aspectos fundamentales: el compromiso microvascular (proliferativo y obliterativo), la activación del sistema inmune y el aumento de los depósitos de matriz extracelular en la piel y los órganos internos (1).

Hasta hace 35 años la crisis renal era la principal causa de mortalidad, pero esto cambió radicalmente con la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA). Por este motivo, la enfermedad pulmonar con sus dos manifestaciones: hipertensión pulmonar (HTP) y

enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), pasó a ser la principal causa de mortalidad, dando cuenta del 30 y 35% respectivamente (2). Esto se evidenció en la cohorte de Pittsburgh, Seguimiento a largo plazo, y se vio un cambio en la mortalidad por crisis renal que pasó de 42 % a 6 %; al contrario, la enfermedad pulmonar aumentó de 6 a 33% (3), convirtiéndose en una prioridad en el tratamiento de los pacientes con ES.

## MÉTODOS

Se hizo una revisión narrativa de la literatura en Pubmed desde su creación hasta la fecha en inglés y español utilizando los siguientes términos MeSH: *enfermedad pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, tomografía, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, azatioprina, rituximab, trasplante de médula ósea*. No se limitó la búsqueda por fecha. Se incluyeron 52 artículos, después de excluir aquellos en que coexistían EPID e HTP así como los que se refirieran a EPID en el contexto de enfermedad del tejido conectivo no limitada a ES.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una afección común en la ES. Su frecuencia es difícil de definir y varía según la serie evaluada (4-6), dado que depende del parámetro usado para diagnosticarla: tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), pruebas de función pulmonar o, incluso, reporte de necropsia. Según la serie de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) de 2007 (6), en la variedad difusa 53,4 % tenían fibrosis pulmonar; 49,3 %, compromiso restrictivo y 64 %, alteración de la difusión de monóxido de carbono (DLCO); en cambio, en la variedad limitada 34,7 % tenían fibrosis pulmonar; 26,7 %, defecto restrictivo y 71,8 %, disminución de la DLCO. Este último valor tan alto se explica porque la DLCO también sirve como prueba de tamización en hipertensión pulmonar, que se presenta más en los pacientes con la variedad limitada y por tanto no debe tomarse como un indicador absoluto de EPID; la DLCO no es un marcador diagnóstico de enfermedades respiratorias específicas, sino un reflejo fisiológico del intercambio gaseoso alveolar, que se puede afectar

por alteraciones parenquimatosas y vasculares pulmonares y se utiliza más con fines pronósticos; también se debe reconocer su variabilidad entre centros y la importante influencia, en su resultado, de la colaboración del paciente durante su ejecución. Con respecto a la historia natural de la enfermedad, 50 % de los pacientes la desarrollan en los primeros tres años y el riesgo disminuye posteriormente (7). Alrededor de 16 % tienen compromiso grave que se define como una capacidad vital forzada (CVF) menor de 55 %, lo que disminuye la supervivencia a nueve años a solo 38 % (7).

## FISIOPATOLOGÍA

Aún no hay claridad sobre muchos aspectos de la patogénesis de la enfermedad pulmonar; se ha propuesto que hay una interacción entre la inmunidad innata y la adquirida que genera inflamación y fibrosis. El daño endotelial y epitelial recurrente promueve el reclutamiento de macrófagos y linfocitos, lo que resulta en la producción de mediadores profibróticos incluyendo el factor de crecimiento transformante  $\beta 1$ , el factor de crecimiento del tejido conectivo y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que llevan a la activación, proliferación y supervivencia de fibroblastos, y a la diferenciación al fenotipo de miofibroblastos contráctiles, con la consecuencia de sobreproducción y acumulación de la matriz extracelular (8). En el lavado broncoalveolar hay aumento de los eosinófilos y en la sangre periférica, de la expresión de CD48, el cual puede actuar como molécula de adhesión y atraer eosinófilos a tejidos periféricos como el pulmón, aunque no existe una relación directa entre la magnitud de expresión y el daño (9). En ciertos aspectos, esta patogénesis es similar a la de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI); se resaltan, como aspectos comunes, los siguientes eventos que ocurren en el epitelio alveolar y en el endotelio vascular: apoptosis, autofagia, broncoaspiración, activación de la cascada de la coagulación y de la inmunidad innata y adquirida, aumento de citocinas y quimiocinas y activación de los fibroblastos; sin embargo, el comportamiento de los pacientes con ES es completamente distinto y susceptible a inmunosupresión (tabla 1) (10-12).

**Tabla 1. Características de los pacientes con esclerosis sistémica y fibrosis pulmonar idiopática**

| Característica                     | Esclerosis sistémica                                    | FPI                  |
|------------------------------------|---|----------------------|
| Manifestación extrapulmonar        | Multisistémica  | Hipocratismo digital |
| Autoanticuerpos                    | Scl-70, Th/To, fibrilarina, PM/Scl, U1-RNP, U11/U12 RNP | Ninguno              |
| TCAR                               | NINE  | NIU                  |
| Declinación de la función pulmonar | Temprana  | Progresiva           |
| Respuesta a inmunosupresores       | Sí  | No                   |
| Regresión espontánea               | Sí  | No                   |

TCAR: TAC de alta resolución; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más común es la disnea con el ejercicio, otros son: tos, fatiga y dolor torácico. Al examen físico se suelen encontrar crépitos en velcro predominantemente en las bases; no obstante, un gran porcentaje de pacientes permanecen asintomáticos y el compromiso pulmonar ya está avanzado cuando se evidencian los hallazgos en el examen físico, lo que afecta negativamente la morbimortalidad (13).

También es importante mencionar que el compromiso pulmonar intersticial puede ocurrir en la ES sin afección cutánea; este fenómeno se ha denominado esclerosis sistémica *sine* esclerodermia; en las diferentes cohortes, su prevalencia oscila alrededor de 8,3 %; en estos pacientes, el compromiso pulmonar es el segundo más frecuente, luego del esofágico.

## DIAGNÓSTICO

Dado que muchos pacientes son asintomáticos, las pruebas de función pulmonar tienen un papel fundamental. El compromiso es variable dependiendo del método que se utilice para su detección, así: hasta 40 % - 75 % de los pacientes tienen cambios restrictivos en la espirometría; 90 %, alteraciones en la TCAR (14) y 100 %, hallazgos de EPID en la necropsia (15). El hallazgo característico en la espirometría es un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad vital forzada (CVF), pero son normales el volumen espiratorio en el primer segundo (VEF1) y la relación VEF1/CVF; la difusión de monóxido de carbono (DLCO), por su parte, se encuentra disminuida, dado que hay un engrosamiento del intersticio que

disminuye el intercambio; esto suele ocurrir muy tempranamente (16). En estudios recientes se ha visto que no solo la DLCO en reposo puede ser predictora de EPI, sino también la llevada a cabo con un esfuerzo físico, que puede estar alterada incluso antes que la de reposo (17). Otra de las pruebas que se pueden hacer es la caminata de seis minutos, que lleva a un ejercicio aeróbico submáximo que se correlaciona con la actividad física diaria; podría ser útil cuando sea difícil hacer la espirometría; sin embargo, es controversial su utilidad para el diagnóstico de EPI en ES, dado que puede no detectar hasta 30 % de los pacientes con enfermedad (18). Se utiliza más para evaluar el desempeño cardiopulmonar, afectado de manera importante en los pacientes con ES por su desacondicionamiento físico, el fenómeno de Raynaud y la miopatía asociada y tiene mayor utilidad como desenlace objetivo en las terapias para hipertensión arterial pulmonar.

Un estudio reciente mostró que una desaturación mayor de 4 % durante la caminata de seis minutos tiene una correlación de 0,78 con una DLCO baja (19). Sin embargo, la evidencia es heterogénea por lo que los metaanálisis no han dado resultados concluyentes, especialmente por la variabilidad en el protocolo seguido para la prueba (20).

Con respecto a las imágenes diagnósticas, la radiografía de tórax carece de sensibilidad para el diagnóstico de EPI, por cuya razón la TCAR es la técnica ideal (21,22); en ella puede haber diversos hallazgos como patrón de vidrio esmerilado, panal de abejas de distribución basal y periférica y engrosamientos pleurales; todos ellos se pueden ver tempranamente y tienen una correlación alta

con la histología por lo que raramente es necesaria la biopsia pulmonar (12). Habitualmente no se hace la puntuación formal, pero un cálculo rápido semicuantitativo de la extensión de la enfermedad en la TCAR que demuestre compromiso de más del 20 % del parénquima pulmonar, combinado con un umbral de la CVF menor de 70 % se ha utilizado para calificar la etapa de la enfermedad como limitada o extensa lo que define a los pacientes con peor pronóstico y, por tanto, a aquellos que se benefician de la terapia inmunosupresora (23). En la actualidad existen varias herramientas informáticas para segmentar automáticamente el pulmón, que le permiten al clínico definir con facilidad el porcentaje de afectación; ellas son: visualización de la imagen, cuantificación

anatómica y caracterización regional del tejido pulmonar (24). Se ha visto que el engrosamiento pleural es muy característico en la EPID por ES, por lo que la ecografía ha surgido como alternativa para el diagnóstico temprano, con la ventaja de disminuir la exposición a la radiación; en los diferentes estudios se ha encontrado que un engrosamiento pleural mayor de 2,8-3 mm en varias zonas pulmonares es muy sugestivo de ES como etiología de la EPID. Otros hallazgos como las líneas B en el parénquima pulmonar, aunque presentes en un alto porcentaje de pacientes con compromiso intersticial por ES, no son específicos de la enfermedad (25,26); son pocos los estudios y falta aún validación de este método, sin olvidar que depende mucho del operador (tabla 2).

**Tabla 2. Pruebas diagnósticas**

| Prueba                       | Resultado que confirma el diagnóstico   | Problemas de la prueba  |
|------------------------------|---|---|
| <b>TCAR</b>                  | Vidrio esmerilado, panal de abejas, engrosamiento pleural   | Radiación, necesidad de programas específicos para cuantificar el porcentaje comprometido |
| <b>Ecografía</b>             | Engrosamiento pleural > 2,8 mm en varias zonas pulmonares   | Falta validación y depende de la experiencia del radiólogo                                |
| <b>Espirometría</b>          | Patrón restrictivo CVF < 0,7, con VEF1 y relación del VEF1/CVF normal; una caída del 10 % es progresión | Técnica difícil en algunos pacientes  |
| <b>DLCO</b>                  | Disminuida, una caída del 15 % indica progresión  | Técnica difícil en algunos pacientes  |
| <b>Caminata de 6 minutos</b> | Desaturación de más del 4 % con respecto a la basal   | Diferentes protocolos   |

TCAR: tomografía de alta resolución, DLCO: difusión de monóxido de carbono

## EVALUACIÓN DE LA PROGRESIÓN

La progresión ha sido difícil de predecir, por lo que se recomienda el seguimiento anual con TCAR, espirometría y DLCO; se consideran como cambios significativos la disminución del 10 % en la CVF o del 15 % en la DLCO o un compromiso mayor del 20 % en la TCAR (2). Además, en algunos estudios clínicos se han encontrado variables que pueden llevar a la progresión o a la EPI; ellas son:

- El sexo y la raza: la ES suele afectar más a las mujeres; cuando se presenta en hombres es más grave y más aún si son afroamericanos, quienes también hacen más tempranamente compromiso

pulmonar. Este último hecho se puede explicar por la diferente expresión de citocinas en el lavado broncoalveolar de los pacientes afroamericanos, quienes expresan más TGF- $\beta$ 1, entre otras citocinas; esto no solo se evidencia en pacientes con ES, sino también en población sana, lo que podría sugerir que el paciente afroamericano tiene un ambiente de citocinas profibrótico que lo predispone a desarrollar EPI intersticial y a tener un peor pronóstico (27).

- Extensión del compromiso de la piel: en la cohorte EUSTAR (*EULAR Scleroderma Trials And Research*) se encontró que los individuos con ES de la variedad difusa tienen más EPI (53 % versus 34 %) que aquellos con formas limitadas (6).

- Autoanticuerpos: 85 % de los individuos con anticuerpos antitopoisomerasa 1 (anti SCL 70) desarrollan EPID; se han visto involucrados otros anticuerpos (anti: U1-RNP, U3-RNP, Th/To y PM/SCI), pero sin lograr establecer una asociación clara (6).
- Reflujo gastroesofágico (RGE): su asociación con el empeoramiento de la enfermedad ha sido controversial; no obstante, la mayoría de los estudios han encontrado una correlación positiva, apoyándose también en los datos histopatológicos de pacientes con fibrosis y RGE, en quienes se ha encontrado una distribución broncocéntrica con contenido intraluminal que se asemeja al fluido gástrico; con estos datos, se ha planteado un tratamiento intensivo del reflujo para evitar la progresión (28).

Genes: en un ensayo que comparó la huella molecular en pulmón y fibroblastos pulmonares en 33 pacientes que llegaron al trasplante pulmonar, se encontraron patrones moleculares muy distintos en los fibroblastos de pacientes con ES y FPI: ambas entidades comparten solo 19 genes y se presentan diferencias en 59 y 77 patrones moleculares, respectivamente (29). CXCL4 es uno de los genes más diferenciados y expresados en los estudios genómicos de ES y codifica para una proteína relacionada con los megacariocitos con un potente efecto antiangiogénico; su hallazgo puede incluso predecir la progresión de la enfermedad pulmonar (30). Los polimorfismos de algunos locus en genes que codifican para el factor de crecimiento de los hepatocitos, el factor de crecimiento del tejido conectivo y CCL 18, entre otros, también se han asociado con el desarrollo de la enfermedad intersticial. Los anteriores hallazgos podrían enfocarse en lograr, en un futuro, una predicción más temprana de la enfermedad, así como en crear terapias dirigidas a un blanco específico.

## ¿CUÁNDO Y A QUIÉN TRATAR?

Según la recomendación de expertos, no todos los casos de EPID asociados a ES ameritan tratamiento; este se reserva para los pacientes en riesgo de rápido deterioro de la función pulmonar. En 2008 Goh y colaboradores (23) publicaron un diagrama de

flujo que tenía en cuenta la mortalidad, las pruebas de función pulmonar y la TCAR de 215 pacientes en tratamiento con esteroides, ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato mofetil. De acuerdo con estos datos, se considera que un compromiso pulmonar mayor de 20 % según la TCAR se asocia de forma significativa con disminución rápida de la función pulmonar y muerte; esto se ha confirmado en los datos de otros estudios como el *Scleroderma Lung Study 1* (SLS-1) en el cual los pacientes que más respondieron al tratamiento fueron los que tenían un compromiso mayor del 20 % (31). En los pacientes en que es difícil establecer el porcentaje de compromiso pulmonar, una CVF menor de 70 % equivale a un compromiso por TCAR de más del 20 % (23); estos dos parámetros son los indicados para iniciar el tratamiento.

## ¿CÓMO TRATAR?

Se han descrito medidas de soporte que se utilizan en casos individuales, entre ellas se encuentran:

- Uso de oxígeno suplementario en pacientes con  $PO_2$  menor de 60 mm Hg.
- Rehabilitación pulmonar.
- Tratamiento del reflujo gastroesofágico.
- Vacunación para influenza y pneumococo.
- Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* en caso de tener un recuento de CD4 menor de 200/ $\mu$ L (2).

Con respecto a la terapia farmacológica y modificadora de la enfermedad hay varias alternativas, entre ellas las siguientes (tabla 3):

- Inmunosupresores: ciclofosfamida, micofenolato mofetil, azatioprina.
- Trasplante de médula ósea.
- Trasplante pulmonar.

**Ciclofosfamida:** es la terapia más evaluada en ensayos con asignación aleatoria y que ha demostrado eficacia; el estudio más importante es el SLS publicado en 2006, que fue multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo; incluyó 158 pacientes y el desenlace primario fue la mejoría de la CVF administrando



ciclofosfamida oral a la dosis de 2 mg/kg/día por un año. El promedio de la diferencia absoluta a los 12 meses fue 2,53 %, con un intervalo de confianza del 95 % que atravesaba la unidad (0,28-4,79); a pesar de esto, cuando se compararon los pacientes que mejoraron con ciclofosfamida con los que recibieron placebo, se encontró una diferencia estadística y clínicamente significativa (49,3 % versus 26,4 %). Un compromiso en la TCAR mayor de 20 % y una CVF

menor de 70 % fueron más frecuentes en los pacientes que mejoraron con ciclofosfamida (31). No obstante, este resultado es transitorio, como se demostró en la extensión de dicho estudio en la cual se encontró que si bien el beneficio se prolongaba hasta 18 meses, la CVF se igualaba a los 2 años (32). Lo que recalca la importancia de continuar la inmunosupresión una vez terminada la fase inicial con ciclofosfamida.

**Tabla 3. Tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica**

| Medicamento                      | Comentarios   |
|----------------------------------|---|
| <b>Ciclofosfamida</b>            | SLS: dosis 2 mg/kg/día, oral, 12 meses, mejoría transitoria<br>FAST: 600 mg/m <sup>2</sup> IV, 6 meses, no hubo diferencia con el placebo |
| <b>Micofenolato</b>              | SLS II: 1.5 gramos dos veces al día, igual a la ciclofosfamida  |
| <b>Azatioprina</b>               | Nadashkevich y colaboradores: inferior a la ciclofosfamida y solo para mantenimiento  |
| <b>Rituximab</b>                 | EUSTAR: buenos resultados, escasos pacientes  |
| <b>Trasplante de médula ósea</b> | ASSIST: buen resultado a corto plazo. ASTIS: tasa alta de mortalidad. STAT y SCOT: en curso   |
| <b>Trasplante pulmonar</b>       | Metaanálisis: buena supervivencia   |

IV: intravenosa

Otro estudio que evaluó este fármaco fue el *Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial* (FAST) en el que se utilizaron ciclofosfamida intravenosa por seis meses a la dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>/mes y prednisona 20 mg interdiarios, seguidas de un régimen de mantenimiento con azatioprina a la dosis de 2,5 mg/kg/día. Al año no se encontraron diferencias significativas en comparación con el placebo. No obstante, es de anotar que este trabajo tuvo una muestra menor que la del SLS-1 y las medias de la CVF y el compromiso por TCAR eran del 80 % y menor del 20 %, respectivamente (33) lo que, como se mencionó previamente, se asocia a menor respuesta a la ciclofosfamida.

**Micofenolato mofetil y sódico:** con este medicamento hay múltiples estudios sin asignación aleatoria, en su mayoría retrospectivos o de casos y controles, con resultados contradictorios. Aunque en términos generales la evidencia está a favor de usarlo, en muchas ocasiones este medicamento se administró combinado con otros inmunosupresoras lo que impide establecer el beneficio aislado del micofenolato (34-42).

El SLS II comparó el micofenolato 1,5 gramos dos veces al día por dos años con la ciclofosfamida oral 2 mg/kg/día por un año y luego continuación con placebo. Si bien solo se cuenta con resultados parciales, estos muestran que ambos medicamentos tienen igual efectividad, pero con una tasa de abandonos y efectos adversos mayor en los pacientes tratados con ciclofosfamida (43,44).

**Azatioprina:** son pocos los estudios para destacar. Nadashkevich y colaboradores (45) hicieron un estudio con 30 pacientes seguidos por 18 meses, con dosis de azatioprina de 2,5 mg/kg/día por 12 meses y luego mantenimiento con 2 mg/kg/día, comparada con ciclofosfamida oral 2 mg/kg/día por 12 meses y mantenimiento a la dosis de 1 mg/kg/día. Encontraron que la azatioprina era inferior tanto para preservar la CVF como la DLCO dejándola entonces como una opción para mantenimiento más que para el tratamiento inmunosupresor inicial.

Al revisar las guías de manejo, se observa que los expertos en el tema difieren tanto en el esquema de inducción como en el de mantenimiento (46); esto

quizás se explique por qué, por ahora, no hay información sólida sobre cuál sería la mejor opción terapéutica. Está claro que la ciclofosfamida detiene la progresión de la enfermedad en algunos pacientes y que, por el reporte preliminar del SLS II, el micofenolato mofetil podría ser una opción, siempre y cuando en cualquiera de los casos luego de inducir la remisión se continúe con terapia de mantenimiento para evitar perder el beneficio inicial obtenido.

## Nuevos tratamientos

Se vienen utilizando otros tratamientos fuera de los convencionales con resultados promisorios en su mayoría, pero con las dificultades de tener poco tiempo de seguimiento y tamaño pequeño de la muestra. Entre ellos está el rituximab que ha demostrado eficacia en varios estudios; cabe resaltar, aunque solo fueron nueve pacientes, un trabajo de la cohorte EUSTAR con una buena respuesta en los individuos con ES y específicamente en pulmón (32,47).

El trasplante de médula ósea es otra de las opciones; están informados los resultados de dos estudios de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial: el ASSIST fue el primero, con 19 pacientes seguidos por dos años; se comparó con ciclofosfamida 1 gramo/m<sup>2</sup> endovenoso mensual por seis meses y se encontró que tenían mejor CVF los trasplantados; sin embargo, a los dos años, esta venía en descenso, por lo que se ha puesto en duda el efecto a largo plazo (48). En el ASTIS, 156 pacientes se asignaron a ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> cada mes por 12 meses o trasplante de médula ósea y se siguieron por 5,8 años; se encontró una mejoría mayor en los pacientes trasplantados, pero con una tasa alta de mortalidad por infecciones en el primer año (49). En curso están el estudio STAT, sin brazo comparativo, de pacientes en quienes había fallado la terapia convencional (50), y el SCOT que tiene brazo de trasplante y su control es ciclofosfamida a la dosis inicial de 500 mg/m<sup>2</sup> en el primer mes y luego 750 mg/m<sup>2</sup> mensual por 11 meses (51).

Consecuente con la fisiopatología de la ES, se han utilizado agentes antifibróticos, bloqueando, por ejemplo, la expresión y señalización de TGF- $\beta$  (pirfenidona, nintedanib), IL-6 (tocilizumab), anticuerpos anti-CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo), agonistas

de PPAR- $\gamma$  (receptor de peroxisoma proliferador activado, rosiglitazona), estatinas, quinolonas e inhibidores de la trombina (dabigatrán), aún sin estudios clínicos controlados que demuestren su eficacia.

Finalmente, el trasplante pulmonar uni- o bilateral, que para muchos autores es prohibitivo, dada la concomitancia de la enfermedad pulmonar intersticial con reflujo gastroesofágico, lo que aumenta el riesgo de aspiración, bronquiolitis obliterante y con ello el rechazo del trasplante. No hay estudios controlados con asignación aleatoria, pero un metaanálisis reciente muestra que la supervivencia de estos pacientes puede ser igual a la de los trasplantados por otras causas siempre y cuando sean seleccionados cuidadosamente (52).

## CONCLUSIONES

La enfermedad pulmonar intersticial es en el momento la causa más importante de morbimortalidad en los pacientes con ES; es distinta de la fibrosis pulmonar, desde los puntos de vista molecular y clínico, así como en la respuesta a la terapia inmunosupresora. La decisión de tratamiento se fundamenta tanto en pruebas de función pulmonar como en las imágenes. La ciclofosfamida está soportada por la evidencia y requiere, luego de una fase de inducción de seis a 12 meses, continuar mantenimiento con otros inmunosupresores entre ellos el micofenolato que podría ser no inferior para la inducción. El resto de medicamentos mencionados podrían considerarse una alternativa ante la no respuesta. Finalmente, la mayoría de los pacientes, independientemente de la terapia farmacológica, requerirán otras medidas de soporte que mejoren su calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyndall A, Tyrrell Kennedy A, Allanore Y, Khanna D. Clinical and experimental scleroderma 2014. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6 Suppl 86):S-3.
2. Silver KC, Silver RM. Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug;41(3):439-57. DOI 10.1016/j.rdc.2015.04.006.



3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):940-4.
4. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2437-44.
5. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002 Mar;81(2):154-67.
6. Walker UA, Tyndall A, Czirájk L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun;66(6):754-63.
7. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011 Mar;10(5):248-55. DOI 10.1016/j.autrev.2010.09.012.
8. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):1967-78. DOI 10.1002/art.38702.
9. Wuttge DM, Andreasson A, Tufvesson E, Johansson ÅC, Scheja A, Hellmark T, et al. CD81 and CD48 show different expression on blood eosinophils in systemic sclerosis: new markers for disease and pulmonary inflammation? *Scand J Rheumatol.* 2016;45(2):107-13. DOI 10.3109/03009742.2015.1054877.
10. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013 Mar;22(127):6-19. DOI 10.1183/09059180.00005512.
11. Kundu S, Mitra S, Ganguly J, Mukherjee S, Ray S, Mitra R. Spectrum of diffuse parenchymal lung diseases with special reference to idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease: An eastern India experience. *Lung India.* 2014 Oct;31(4):354-60. DOI 10.4103/0970-2113.142115.
12. Murray LA, Rubinowitz A, Herzog EL. Interstitial lung disease: is interstitial lung disease the same as scleroderma lung disease? *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Nov;24(6):656-62.
13. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2010 Sep;31(3):433-49. DOI 10.1016/j.ccm.2010.05.004.
14. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology.* 1990 Sep;176(3):755-9.
15. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969 Mar;46(3):428-40.
16. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Oct;47 Suppl 5:v65-7. DOI 10.1093/rheumatology/ken313.
17. Legnani D, Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Cristiano A, La Spina T, Frassanito F, et al. Diffusing Pulmonary Capacity Measured During Effort: A Possible Early Marker of Pulmonary Involvement In Systemic Sclerosis. *Isr Med Assoc J.* 2015 Dec;17(12):739-43.
18. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2009 Feb;36(2):330-6. DOI 10.3899/jrheum.080447.
19. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Airoidi A, Antivalle M, Battellino M, Atzeni F. Performance capacity evaluated using the 6-minute walk test: 5-year results in patients with diffuse systemic sclerosis and initial interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 91):S142-7.
20. Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Jun;212:265-73. DOI 10.1016/j.ijcard.2016.03.084.
21. Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarié E, Valat C, et al. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest.* 1998 Dec;114(6):1623-9.
22. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology.* 1993 Aug;188(2):499-506.

23. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun;177(11):1248-54. DOI 10.1164/rccm.200706-877OC.
24. Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, Di Carlo M, Ceccarelli L, Giuseppetti G. Computer-Aided Tomographic Analysis of Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis (SSc). Correlation with Pulmonary Physiologic Tests and Patient-Centred Measures of Perceived Dyspnea and Functional Disability. *PLoS One.* 2016 Mar;11(3):e0149240. DOI 10.1371/journal.pone.0149240.
25. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Lufti A, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 91):S87-91.
26. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2012 Nov;31(11):1621-5. DOI 10.1007/s10067-012-2055-8.
27. Silver RM, Bogatkevich G, Tourkina E, Nietert PJ, Hoffman S. Racial differences between blacks and whites with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Nov;24(6):642-8.
28. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Dec;40(3):241-9. DOI 10.1016/j.semarthrit.2010.03.002.
29. Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons-Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):783-94. DOI 10.1002/art.30159.
30. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 2014 Jan;370(5):433-43. DOI 10.1056/NEJMoa1114576.
31. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun;354(25):2655-66.
32. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Nov;176(10):1026-34.
33. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3962-70.
34. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46(3):442-5.
35. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest.* 2006 Jul;130(1):30-6.
36. Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung.* 2013 Oct;191(5):483-9. DOI 10.1007/s00408-013-9499-8.
37. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, Connolly MK, Elicker BM, Webb WR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2008 Jan;102(1):150-5.
38. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Dec;48(12):1595-9. DOI 10.1093/rheumatology/kep295.
39. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Selva-O'Callaghan A, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarrés M. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2011 Nov;30(11):1393-8. DOI 10.1007/s10067-011-1823-1.
40. Henes JC, Horger M, Amberger C, Schmalzing M, Fierlbeck G, Kanz L, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium for progressive systemic sclerosis—a

- prospective open-label study with CT histography for monitoring of pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol*. 2013 May;32(5):673-8. DOI 10.1007/s10067-012-2155-5.
41. Owen C, Ngian GS, Elford K, Moore O, Stevens W, Nikpour M, et al. Mycophenolate mofetil is an effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):170-176.
  42. Launay D, Buchdahl AL, Berezné A, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L. Mycophenolate mofetil following cyclophosphamide in worsening systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016 Apr;1(2):234-40. DOI 10.5301/jsrd.5000205.
  43. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: NLM; 2009 [cited 2015 Oct 20]. Comparison of Therapeutic Regimens for Scleroderma Interstitial Lung Disease (The Scleroderma Lung Study II) (SLSII). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883129>
  44. American College of Rheumatology [Internet]. Atlanta: Wiley; 2016 [cited 2016 Apr 22]. Abstracts tagged "mycophenolate mofetil". Available from: <http://acrabstracts.org/tag/mycophenolate-mofetil/>
  45. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar;25(2):205-12.
  46. Walker KM, Pope J; participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC; Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Aug;42(1):42-55. DOI 10.1016/j.semarthrit.2012.01.003.
  47. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271-80. DOI 10.1093/rheumatology/kep093.
  48. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiadu M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011 Aug;378(9790):498-506. DOI 10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
  49. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jun;311(24):2490-8. DOI 10.1001/jama.2014.6368.
  50. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: NLM; 2009 [cited 2015 Oct 20]. Scleroderma Treatment With Autologous Transplant (STAT) Study (STAT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01413100>
  51. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: NLM; 2009 [cited 2015 Apr 22]. Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114530>
  52. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, Granton JT, Keshavjee S, Chau C, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med*. 2013 Dec;107(12):2081-7. DOI 10.1016/j.rmed.2013.09.015.

