



Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es la manifestación pulmonar más común en pacientes con esclerosis sistémica (ES). En estudios de series de necropsias se ha encontrado algún tipo de compromiso parenquimatoso hasta en el 100% de los sujetos. Asimismo, cerca del 90% de pacientes no seleccionados tendrán anomalías intersticiales en la tomografía de alta resolución de tórax (TCART) y un 40% a 75% presentarán cambios en las pruebas de función pulmonar (PFP).

En general, la EPI clínicamente significativa aparece en forma precoz en el curso de la enfermedad; un 25% de los pacientes evolucionará con esta complicación durante los primeros 3 años. Se describe algún grado de compromiso intersticial en alrededor del 80% de los individuos con la variante cutánea difusa y en el 20% sujetos con variantes limitadas. Con el avance en el manejo de la crisis renal esclerodérmica, la EPI se ha convertido en la principal causa de muerte en ES.

Se describe mayor riesgo de EPI progresiva en pacientes masculinos jóvenes, afectación cutánea difusa, etnia afroamericana, hipotiroidismo asociado, compromiso cardíaco con arritmias, creatinina y creatinfosfoquinasa elevadas y en presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa 1 (SCL-70), anti-U3-RNP y anti-Th/To.

Evaluación del Compromiso Pulmonar Intersticial Relacionado con ES

Los síntomas respiratorios más comunes del compromiso pulmonar en la ES incluyen disnea (inicialmente de esfuerzo) y fatiga. El dolor torácico no es frecuente y la tos es una complicación tardía, asociada con bronquiectasias por tracción, o puede ser una manifestación de enfermedad por reflujo gastroesofágico vinculada con irritación laríngea. El hallazgo más característico de la EPI en el examen físico es la presencia de crepitantes secos inspiratorios tipo "velcro" en las bases pulmonares.

Se debe considerar las PFP y una TCART en todos los pacientes con ES para identificar EPI en forma temprana. Estas pruebas basales normales presagian un buen pronóstico; sólo un 15% de aquellos pacientes con una TCART basal normal desarrollará enfermedad pulmonar clínicamente significativa a los 5 años.

Copia N°:	Representante de la Dirección:		Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>	
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend	
<u>Firma</u>			
<u>Fecha</u>	09/04	24/04	

A. PFP

Las PFP son el método más utilizado para detectar EPI. La anormalidad funcional más precoz es la reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}). Aunque la disminución de la DL_{CO} se correlaciona con la gravedad de la fibrosis pulmonar medida por TCART y predice una peor evolución, no es una medida muy específica y puede estar disminuida también en el contexto de enfermedad vascular pulmonar y enfermedad obstructiva crónica subyacente. Un defecto ventilatorio restrictivo debe ser identificado por la depresión conjunta de la capacidad vital forzada (FVC) y de la capacidad pulmonar total (TLC). **La medición seriada de FVC es la herramienta más fiable para el seguimiento de EPI.** Una reducción en la FVC de más de 10% del basal es a menudo un indicador de actividad de la enfermedad y se asocia con mayor mortalidad.

La función pulmonar puede permanecer estable después de un descenso inicial o progresar en intervalos de 4 a 6 meses hacia formas graves en unos pocos años. Los pacientes con FVC normal al inicio de su enfermedad tienen mejor pronóstico pulmonar. Una pronta reducción de la FVC se asocia con progresión del compromiso pulmonar dentro de los 2 a 3 primeros años de la enfermedad.

Si bien la mayor disminución de la FVC se produce dentro de los 3 primeros años desde el inicio de la enfermedad, la progresión de la EPI puede observarse en años posteriores, por lo que se recomienda un monitoreo regular de la función pulmonar y del estatus respiratorio del paciente.

Dado que la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) es superior al 10% en pacientes con ES, esta afección debe ser tomada en cuenta en toda evaluación. Las reducciones aisladas de la DL_{CO} se encuentran hasta en el 20% de los enfermos, pero solo una minoría de ellos desarrolla HAP. Sin embargo, un descenso moderado de la DL_{CO} (55% del predicho), en asociación con un índice FVC/ DL_{CO} mayor a 1.4%, o bien una DL_{CO} baja (60% del predicho) o declinante en ausencia de enfermedad parenquimatosa, se relaciona con la presencia o desarrollo futuro de HAP. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo anual con ecocardiograma en estos pacientes. Si la presión sistólica de la arteria pulmonar es mayor o igual a 40 mm Hg y/o la velocidad de reflujo tricuspídeo resulta igual o mayor a 2.8 m/s, se sugiere realizar un cateterismo derecho para confirmar HAP.

B. TCART

La TCART es un método establecido, sensible y no invasivo para la detección y caracterización de EPI en ES, siendo más precisa que la radiología convencional. Se ha encontrado evidencia de EPI en la TCART en el 55% a 65% de los pacientes con esclerodermia y en casi todos los sujetos con las PFP anormales.

La extensión de la fibrosis pulmonar en la TCART se correlaciona estrechamente con las anomalías en las PFP. La evidencia reciente muestra que la TCART, junto con las PFP, se puede utilizar para generar un sistema de estadificación sencillo (enfermedad limitada vs extensa) de buen valor pronóstico. Una FVC < 70% o una extensión de la enfermedad en la TCART > 20 % predice progresión de la EPI y mayor mortalidad.

El hallazgo más temprano de EPI en la TCART es la atenuación del parénquima subpleural en ausencia de distorsión de la arquitectura en los segmentos basales y posteriores. Con la progresión de la enfermedad, estas se convierten opacidades en vidrio esmerilado. La detección subsiguiente de un patrón reticular fino a menudo precede la fibrosis pulmonar establecida, que se caracteriza por distorsión del parénquima, engrosamiento reticular intersticial intralobular, bronquiectasias de tracción, bronquiolectasias y, en etapas finales, panalización y quistes subpleurales. Cuando estas anomalías están presentes en la TCART, la regresión de la enfermedad rara vez o nunca se produce.

Se reconocen patrones específicos en la tomografía que pueden predecir muchas veces la histopatología subyacente. En los pacientes con ES se encontrará frecuentemente el patrón de neumonía intersticial no específica (NSIP), caracterizada por gran proporción de opacidad en vidrio esmerilado y, en mucho menor grado, de reticulación gruesa. Cuando la progresión radiológica ocurre, existe reemplazo de la opacidad en vidrio esmerilado por bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción o panalización a través del tiempo, hallazgos que corresponden al patrón de neumonía intersticial usual (UIP). Más de dos tercios de los pacientes con opacidad en vidrio esmerilado progresarán a fibrosis. Se cree que las áreas de vidrio esmerilado podrían representar una fibrosis intralobular fina por debajo de la resolución de la TCART; además, las biopsias quirúrgicas de estas áreas han demostrado fibrosis en un 50% de los casos.

Dada la capacidad de la TCAR para proporcionar un patrón de imagen diagnóstico que se correlaciona bien con el patrón histopatológico, la biopsia pulmonar quirúrgica no parece ser necesaria. Además, el curso clínico y el pronóstico parece ser similar entre los principales tipos histopatológicos (NSIP y UIP). En la actualidad la biopsia pulmonar

proporciona su principal ventaja en la evaluación de pacientes con presentaciones atípicas o cuando el diagnóstico no es claro.

La presencia de 'alveolitis' en el lavado broncoalveolar (BAL), definida por un recuento de neutrófilos $\geq 3\%$ o un conteo de eosinófilos $\geq 2\%$, no debe utilizarse para la evaluación en pacientes con ES. Este demostró ser un factor de gravedad, no así un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPI en un estudio prospectivo; además, no añade información pronóstica cuando las PFP y la TCART están disponibles. En la actualidad, el estudio de la celularidad del BAL se limita a la exclusión de procesos infecciosos y a propósitos de investigación.

Tratamiento

La detección precoz y la pronta intervención terapéutica son esenciales para prevenir la progresión de la EPI en estos pacientes. Actualmente el tratamiento está dirigido contra la respuesta inmune y el proceso inflamatorio causantes de la injuria pulmonar y fibrosis del tejido.

Existe evidencia robusta sobre el uso de ciclofosfamida (CYC) en EPI. Estudios que datan de 1993 ya mostraban que los pacientes tratados con CYC y prednisona mejoraban significativamente la FVC a 6 y 12 meses, con un efecto superior a otras drogas. En un estudio retrospectivo de cohorte publicado en 2000, se encontró que los sujetos con ES y alveolitis (según BAL) que fueron tratados con CYC tuvieron estabilización o mejoría de FVC% y DL_{CO}% en comparación con aquellos que no fueron tratados.

Esta evidencia preliminar derivó en 2 protocolos prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo, para evaluar el papel de la CYC en el tratamiento de la EPI en pacientes con ES. El primero de ellos fue el *Scleroderma Lung Study I* (SLS I), estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y de diseño a doble ciego, que evaluó la administración de CYC (2 mg/kg/día) en pacientes con ES y EPI sintomática. Después de un año de tratamiento se demostró un efecto beneficioso modesto pero significativo sobre la FVC (2.9%), así como mejorías significativas en las puntuaciones de disnea y engrosamiento cutáneo. Si bien hubo más efectos adversos en el grupo de CYC, no existió un aumento significativo en la frecuencia de efectos adversos graves. En los pacientes con EPI basal severa definida por imágenes, se encontró un mayor beneficio del tratamiento. Este beneficio se mantuvo por 18 meses, pero se perdió completamente después de 2 años de seguimiento, lo que sugiere que una terapia inmunosupresora de mantenimiento puede estar indicada para mantener la respuesta clínica.

El segundo protocolo fue el *Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial* (FAST), un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en el que los pacientes recibieron 6 meses de CYC intravenosa (600 mg/m², equivalente a una dosis media de 1 g, junto con prednisona 20 mg en días alternos), seguida de azatioprina oral (2.5 mg/kg/día, con un máximo de 200 mg diarios). Se demostró una tendencia hacia un beneficio sobre la FVC, sin poder lograr diferencias estadísticamente significativas sobre función pulmonar, aspecto tomográfico y puntuación de disnea.

En pequeños estudios retrospectivos se ha informado un beneficio moderado del micofenolato mofetil (MM) en la EPI, con estabilización e incluso mejoría de la función pulmonar, sugiriendo que la droga podría constituir un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con ES, como posible alternativa a la CYC. Por otra parte, en un estudio no controlado de 13 pacientes con ES y reciente diagnóstico de EPI tratados con tiroglobulina antitimocítica seguido de MM (2 g/día por 1 año), se demostró mejoría en las puntuaciones de piel y estabilización de las pruebas de función pulmonar (FVC% y DL_{CO}%) durante el tratamiento.

En otro estudio, el MM (2 g diarios) en asociación con dosis bajas de prednisona (10 mg diarios por 6 meses) mejoró la función pulmonar y los hallazgos tomográficos en un ensayo abierto prospectivo con 5 pacientes. En un estudio retrospectivo con 9 participantes, la terapia con 2 g/día de MM y 10 mg de prednisona por 1 año logró mejoría de la función pulmonar con mínimos efectos adversos.

Otra revisión de 17 pacientes con EPI asociada con ES tratados hasta por más de 2 años con MM (2 g/día) mostró estabilización de la función pulmonar en la mayoría de los casos. En un análisis retrospectivo de sujetos con ES que recibieron 2 g/día de MM por más de 1 año, se encontró una menor incidencia de fibrosis pulmonar y mejor supervivencia en comparación con otros regímenes inmunosupresores.

Finalmente, otro análisis retrospectivo de 13 pacientes tratados con MM (más de 1 g/día) se verificó mejoría en la FVC% y estabilización de la DL_{CO}% basales después de un año de tratamiento. Debido a esta evidencia preliminar, se encuentra en curso un estudio prospectivo multicéntrico y controlado con placebo cuyo objetivo es investigar los efectos de 1 año de tratamiento con CYC versus 2 años de terapia con MM (*Scleroderma Lung Study II*).

En otro orden, los agentes antifibróticos como el imitánib (inhibidor de la tirosinquinasa) y las inmunoterapias biológicas anti-CD20 (rituximab) y anti-CD25 (basiliximab) han sido probados en pequeños ensayos abiertos con resultados alentadores, pero otros estudios son necesarios para confirmar el beneficio. Otros protocolos inmunosupresores agresivos

como el trasplante autólogo o alogénico de células madres hematopoyéticas, precedidos o no por regímenes mieloablativos o immunoablativos, están bajo investigación, pero su gran toxicidad sigue siendo un motivo de preocupación.

El trasplante de pulmón es una opción en pacientes con EPI grave que no responde al tratamiento médico. Los individuos con ES sometidos a trasplante de pulmón tienen morbilidad y mortalidad similares a los pacientes sometidos a trasplante por fibrosis pulmonar idiopática. Son contraindicaciones relativas de trasplante la enfermedad cutánea grave, un *clearance* de creatinina inferior a 50 ml/min, la enfermedad por reflujo gastroesofágico con aspiración y el compromiso cardíaco con arritmias.

Enfoque para el Manejo Clínico de la Enfermedad Pulmonar Intersticial

Los pacientes pueden ser estratificados sobre la base de las alteraciones tomográficas y de la función pulmonar, según un esquema simple descrito por Goh *et al*, con buen valor pronóstico (figura 1).

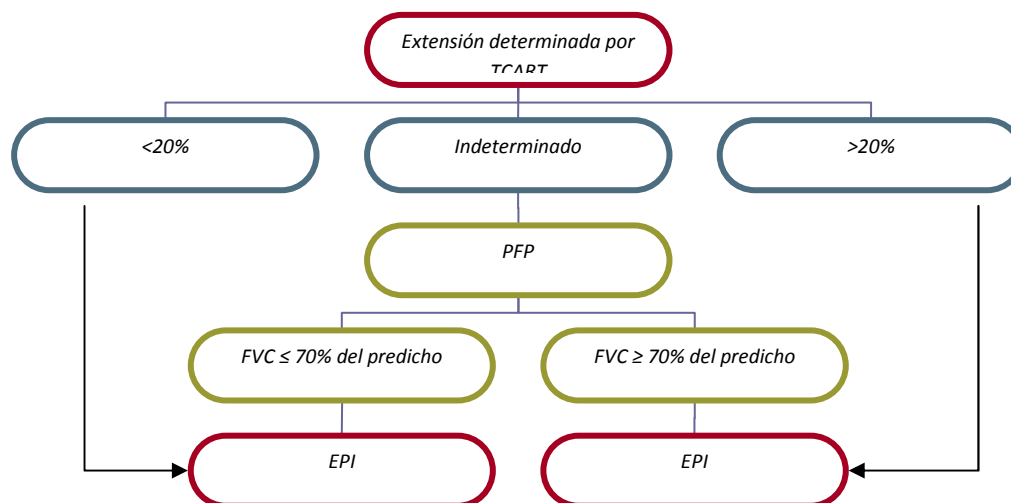


Figura 1. Clasificación de EPI en pacientes con ES. Esquema simple basado en TCART y PFP. Modificado de Scleroderma lung disease. Joshua J. Solomon, *et al*. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 127, 6–19

La decisión de tratar debe ser individualizada y tomada en base a la significación clínica de la enfermedad y a la probabilidad de progresión futura. Dado que la EPI puede ser progresiva al inicio de la enfermedad, aún los pacientes con alteraciones leves de la función pulmonar y hallazgos tomográficos estables deben ser objeto de seguimiento mediante control de síntomas respiratorios y PFP al menos cada 3 a 6 meses durante los primeros 5 años. Si el comportamiento de estos es estable, las evaluaciones anuales parecen ser razonables (Figura 2).

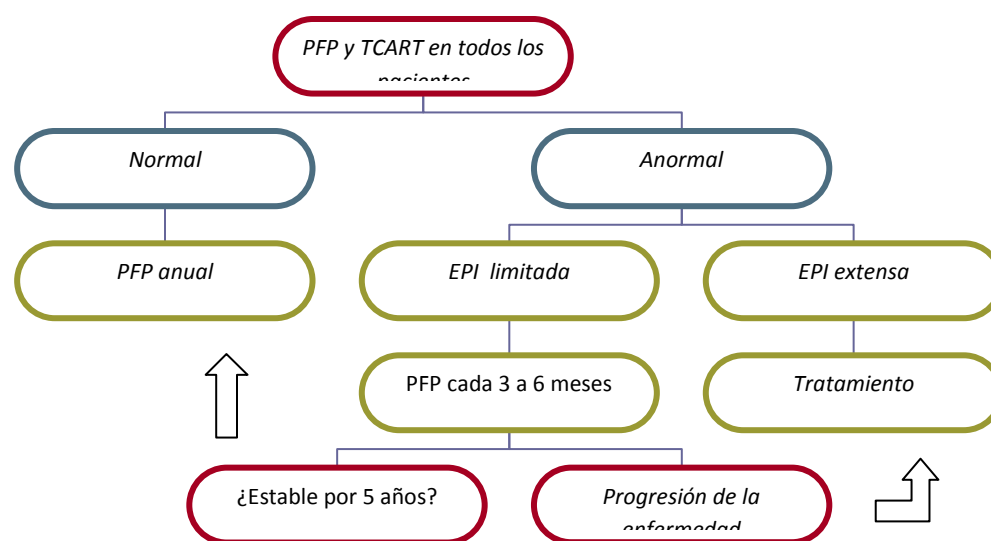


Figura 2. Seguimiento del paciente con EPI relacionada a ES.

Modificado de *Scleroderma lung disease*. Joshua J. Solomon, et al. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 127, 6–19

Los cambios en las variables fisiológicas tales como la disminución de la FVC o la DL_{CO} deben ser seguidas de la realización de TCART para documentar la progresión de la enfermedad y, así, poder plantear el tratamiento. En contraste con la enfermedad pulmonar limitada, los pacientes con enfermedad extensa tienen mayor riesgo de progresión y alta mortalidad por lo que el tratamiento debe ser considerado siempre.

Para aquellos pacientes en los que se decide iniciar una terapia, **la evidencia disponible apoya mayoritariamente el uso de CYC y secundariamente de MM**. Es de buena práctica seleccionar un agente citotóxico basado en la gravedad de la enfermedad. En las personas con formas leves, el MM es generalmente una buena opción, mientras aquellos pacientes con enfermedad grave o rápidamente progresiva deben ser tratados con CYC.

La duración del tratamiento debe ser prevista para 12 meses, con una duración total de la terapia determinada por la respuesta clínica. En aquellos en los que la terapia debe ser detenida debido a los efectos adversos, se debe considerar continuar con un citotóxico alternativo. Debido a la toxicidad acumulativa de la CYC, el tratamiento con esta droga está limitado a 1 año, pudiéndose añadir MM o azatioprina después de ese punto para aquellos enfermos que así lo requieran.

De modo independiente de la medicación elegida, los pacientes en los que se inicia el tratamiento necesitan un monitoreo regular de las complicaciones relacionadas con la terapia. En aquellos con signos o síntomas agudos, se debe descartar causas infecciosas y reacciones adversas de los fármacos.

Para evaluar el beneficio logrado con el tratamiento parece razonable establecer control de síntomas y función pulmonar cada 3 a 6 meses. A la luz de la evidencia disponible en la actualidad, la estabilización de la función pulmonar debe considerarse éxito terapéutico.

Pronóstico

La muerte prematura por EPI en individuos con ES es relativamente infrecuente, con una supervivencia estimada del 85% a los 5 años. La enfermedad pulmonar restrictiva severa (definida por una FVC $\leq$ 50% del predicho) ocurre en alrededor del 13% de pacientes; éstos tienen una supervivencia estimada del 40% a 50% a 10 años. Los sujetos que desarrollan EPI severa tienden al deterioro progresivo de la función pulmonar dentro de los 2 primeros años de la enfermedad. Son factores predictivos de gravedad el sexo masculino, las PFP alteradas al momento del diagnóstico y la edad (mayor incidencia en pacientes jóvenes).

A diferencia de la neumonía intersticial idiopática, la supervivencia no parece diferir entre los pacientes con patrones de NSIP y UIP. Ambos grupos histológicos tienen un 82% a 90% de supervivencia a los 5 años, con tasas de 29% 69% a 10 años. También parece que el subtipo de esclerodermia (limitada vs difusa) no afecta a la probabilidad de progresión.

Bibliografía

1. Solomon J, Brown K. Management of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Int. J. Clin. Rheumatol.(2011) 6(5), 503–515
2. Solomon J, Olson AL, Fischer A et al. Scleroderma lung disease. Eur Respir Rev 2013; 22: 127, 6–19
3. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. N Engl J Med 2006; 354: 2655-66
4. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J 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;54(12), 3962–3970
5. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. Rheumatology (Oxford) 2001; 40(1), 84–88
6. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(8), 1005–1008
7. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. Chest 2006;130(1), 30–36
8. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis - a retrospective analysis.. Rheumatology (Oxford) 2007; 46(3), 442–445
9. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. Chest 2008;133(2), 455–460.
10. Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar. SAC, AMRR, SAR. Revista Argentina de Cardiología. Vol 79 suplemento 2. Mayo 2011.