



Editorial

Tratamiento biológico en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a las enfermedades del tejido conectivo



Biologics in the treatment of diffuse interstitial lung disease associated with connective tissue disease

 Tamara Alonso^a, Santos Castañeda^b y Julio Ancochea^{a,*}
^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades del parénquima pulmonar que se clasifican en: neumonías intersticiales idiopáticas; neumonías asociadas a enfermedades bien definidas, entre las que se incluyen las enfermedades del tejido conectivo (ETC); y EPID primarias o asociadas a otras entidades no bien definidas¹.

La prevalencia de EPID en las ETC es muy variable, oscilando entre un 5 y 80% según las series y enfermedad de base². Un denominador común en su patogenia lo constituye la inflamación pulmonar mediada por mecanismo inmune, que también representa un importante objetivo terapéutico. El desarrollo de EPID impacta en la morbimortalidad de la enfermedad subyacente asociada³. No obstante, la evidencia científica disponible en cuanto al tratamiento es escasa y existen aspectos no resueltos como el tipo y momento de inicio, uso de terapia agresiva y/o combinada, potencial efecto paradójico de determinados fármacos, etc⁴.

Hasta hace poco, la base del tratamiento de las EPID-ETC la han constituido los glucocorticoides, a pesar de la falta de ensayos clínicos (EC) controlados que avalen su eficacia. Así, se dispone de un estudio retrospectivo en una cohorte de 71 pacientes con EPID asociada a esclerodermia (EPID-SCL) que refleja mejoría en la función pulmonar en aquellos que recibían tratamiento durante un año⁵.

La ciclofosfamida (Cx) es el inmunosupresor (IS) mejor estudiado en las EPID-ETC, existiendo dos EC multicéntricos en EPID-SCL. El primero, «Scleroderma Lung Study»⁶, incluyó 158 pacientes aleatorizados a recibir Cx (2 mg/kg peso/día/vía oral) o placebo, demostrando una mejoría significativa en la capacidad vital forzada (FVC) al año de tratamiento. El segundo estudio se llevó a cabo en 45 pacientes que recibieron dosis bajas de prednisona, seis infusiones de Cx mensual (600 mg/m² de superficie corporal) y posteriormente azatioprina (2,5 mg/kg/día hasta un máximo de 200 mg/día) o triple placebo⁷. Los resultados mostraron una mejoría no significativa de la FVC en el grupo de tratamiento.

La ausencia de una mayor fortaleza en estos resultados podría deberse a la reticencia de los investigadores a incluir pacientes con EPID-SCL progresiva en tratamiento con Cx en la práctica clínica⁴. En otras EPID-ETC como las asociadas a polimiositis, dermatomiositis o enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), estudios retrospectivos de series de casos arrojan resultados similares.

En los últimos años se ha incrementado de forma notable el uso de micofenolato mofetilo (MMF), inmunomodulador que reduce la proliferación de los linfocitos T y B, como agente ahorrador de corticoides. Su utilización en las EPID-ETC se fundamenta en estudios retrospectivos, entre los que destaca una serie de 125 pacientes con EPID-ETC (EPID-SCL, EPID asociada a miopatías inflamatorias y EPID asociada a artritis reumatoide [EPID-AR]) que demostró que MMF era un fármaco bien tolerado, que permitía reducir eficazmente la dosis de glucocorticoide consiguiendo una estabilización de la función pulmonar en los pacientes incluidos⁸. En el año 2016, se publicaron los resultados del «Scleroderma Lung Study II»⁹, que comparó MMF como terapia de primera línea con Cx oral en pacientes con EPID-SCL. Los resultados indicaron que el tratamiento con MMF durante 2 años o con Cx durante un año conseguía una mejoría significativa en la función pulmonar. MMF no demostró una eficacia superior a Cx, pero sí un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, lo que avala su creciente uso.

A menudo, la afectación pulmonar progresa a pesar del tratamiento IS, por lo que es necesario buscar otras alternativas entre las que se encuentran los agentes biológicos. Su uso es contradictorio ya que, a pesar de su efecto beneficioso, pueden favorecer la progresión de la enfermedad pulmonar en algunos casos¹⁰. Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal (AcM) que reduce el número de linfocitos B en sangre periférica en un periodo entre 6 y 9 meses. Existe evidencia de la eficacia de la depleción de células B con RTX en diferentes enfermedades inmunomediadas como la AR, las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo o la púrpura trombocitopénica autoinmune. Su potencial eficacia en el tratamiento de las EPID-ETC ha sido analizada en diferentes estudios entre los que destaca el realizado en una cohorte de 50 pacientes con EPID fibrótica progresiva refractaria a tratamiento IS (10 pacientes con EPID-MII, 8 con EPID-SCL, 2 con EPID-AR y

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: j.ancochea@separ.es (J. Ancochea).

2 con EPID-EMTC), que demostró que RTX mejoraba la FVC a los 6-12 meses de tratamiento¹¹. Estos resultados preliminares esperan confirmarse en un ensayo clínico en marcha (RECITAL study NCT01862926) que evalúa la eficacia de RTX frente a Cx intravenosa en EPID-ETC progresivas.

Otros agentes biológicos como tocilizumab (AcM anti IL-6) podrían ser también eficaces en el tratamiento de las EPID-ETC, si bien la experiencia es limitada y se reduce a casos esporádicos o pequeñas series de casos¹². Un estudio reciente, realizado en España, con abatacept (proteína de fusión que inhibe la coestimulación de los linfocitos T) en 63 pacientes con EPID-AR indica que el tratamiento con este fármaco puede ser eficaz en términos de mejoría clínica y estabilización funcional¹³. Por el contrario, los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral, como infliximab y etanercept, deben usarse con precaución ya que se han asociado con un incremento del riesgo de desarrollar EPID en individuos con AR y afectación pulmonar previa^{14,15}. En ausencia de estudios controlados, no podemos asegurar que este efecto paradójico sea exclusivo de los fármacos anti-TNF, dilema que solo se aclarará según se vaya ganando experiencia.

En resumen, la terapia IS se considera actualmente la base de tratamiento de las EPID-ETC en base a estudios retrospectivos y EC realizados en EPID-SCL. El arsenal terapéutico actual incluye corticoides, azatioprina, MMF y Cx. Algunos agentes biológicos como RTX, tocilizumab o abatacept se perfilan como nuevas opciones para casos graves, refractarios a IS, aunque todavía existen muchas áreas de incertidumbre que nos obligan a ser cautelosos para aconsejar su uso de forma mayoritaria. Son necesarios estudios multicéntricos y aleatorizados que nos aclaren estos aspectos.

En conclusión, las EPID-ETC constituyen un grupo de enfermedades complejas y heterogéneas donde, al igual que en otros campos de la Medicina, es esencial definir biomarcadores, factores pronósticos y fenotipos de pacientes que permitan diseñar un tratamiento más individualizado («medicina personalizada») que podría requerir la combinación de fármacos con distintos mecanismos de acción. Por estos motivos, es necesario aunar esfuerzos tanto en investigación como desde el punto de vista asistencial mediante una colaboración multidisciplinar entre neumólogos, radiólogos, reumatólogos y patólogos, que nos permita alcanzar unos objetivos óptimos en la valoración y tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
2. Aparicio IJ, Lee JS. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: Unresolved issues. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:468-76.
3. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012;380:689-98.
4. Maher TM. Immunosuppression for connective tissue disease-related pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:265-73.
5. Ando K, Motojima S, Doi T, Nagaoka T, Kaneko N, Aoshima M, et al. Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Respir Investig*. 2013;51:69-75.
6. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Scleroderma Lung Study Research Group Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Eng J Med*. 2006;354:2655-66.
7. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands, 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;54:3962-70.
8. Fischer A, Brown KK, du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Pérez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40:640-6.
9. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708-19.
10. Pérez-Álvarez R, Pérez de Lis M, Díaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:256-64.
11. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2013;9:353-9.
12. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, Colaci M, Sandri G, Ferri C. Tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:342.
13. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejías R, Ojeda-García C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2018 Jan 6 pii: S0049-0172(17)30636-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.012.(en prensa).
14. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:284-94.
15. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:613-26.