



Artículo de revisión – Metaanálisis

Compromiso intersticial pulmonar en la esclerosis sistémica

Estefanía Calle Botero^{a,*} y Andy Abril^b

^a Clínica SOMER, Rionegro, Antioquia, Colombia

^b Servicio de Reumatología, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, EE. UU.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2019

Aceptado el 22 de enero de 2020

Palabras clave:

Esclerodermia sistémica
Enfermedades pulmonares
intersticiales
Fibrosis pulmonar

Keywords:

Systemic scleroderma
Interstitial lung diseases
Pulmonary fibrosis

R E S U M E N

Introducción: La esclerosis sistémica puede potencialmente comprometer el parénquima pulmonar, llevando a serias complicaciones e incluso a la muerte.

Objetivos: Describir los aspectos más relevantes en cuanto a las generalidades de la enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, su diagnóstico y su tratamiento.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos Medline y EMBASE utilizando los términos MeSH «Scleroderma, Systemic», «Lung Diseases, Interstitial» y «Pulmonary Fibrosis».

Resultados y conclusiones: La enfermedad pulmonar intersticial es una manifestación frecuente de la esclerosis sistémica y una de las principales causas de muerte en los pacientes que la padecen. Las opciones terapéuticas son limitadas y su efecto es, en muchos casos, modesto.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Interstitial lung involvement in systemic sclerosis

A B S T R A C T

Introduction: Systemic sclerosis can involve the lung parenchyma leading to serious complications and even death.

Objectives: To describe the most relevant aspects of interstitial lung disease related to systemic sclerosis emphasizing diagnosis and treatment.

Materials and methods: A literature review was performed searching in the databases Medline and EMBASE using the MeSH terms «Scleroderma, Systemic», «Lung Diseases, Interstitial» and «Pulmonary Fibrosis».

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2020.01.002>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estefaniacbl@hotmail.com (E. Calle Botero).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2020.01.007>

0121-8123/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Results and conclusions: Interstitial lung disease is a common clinical manifestation of systemic sclerosis and one of the main causes of death. Treatment options are limited and have a modest effect in most of the cases.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune que puede comprometer múltiples órganos, además de la piel, siendo los pulmones unos de los más frecuentemente afectados. La enfermedad tiene un profundo impacto en la expectativa de vida, con un aumento del riesgo de mortalidad del 250% en comparación con la población general emparejada por edad y sexo¹. Un análisis del EUSTAR encontró una tasa de supervivencia a 3 años del 89,3% siendo las principales causas de muerte la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (16,8%), la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (14,7%), el cáncer (13,1%), la enfermedad cardíaca primaria (12,0%) y la infección (9,1%)². Esta revisión tiene como objetivo describir los aspectos más relevantes del diagnóstico y el tratamiento de la EPI en la ES.

Métodos

Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos Medline y EMBASE, sin restricciones en cuanto a las fechas de publicación. La búsqueda se restringió a revisiones de temas, revisiones sistemáticas y artículos originales en inglés y español, sin límites de fechas. Los términos MeSH utilizados fueron los siguientes: «Scleroderma, Systemic»[MeSH], «Lung Diseases, Interstitial»[MeSH] y «Pulmonary Fibrosis»[MeSH]. Se utilizó el operador booleano AND para cada uno de los términos.

Resultados

Se obtuvieron 580 artículos incluyendo metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones e informes de casos. Los artículos más relevantes fueron elegidos por consenso de los autores considerando que proporcionarían información sobre los temas necesarios para escribir este artículo. En función de la información obtenida, se escribió una revisión narrativa de la literatura que analiza los aspectos generales, el diagnóstico y el tratamiento de la EPI en la ES.

Discusión

Relevancia de la enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica

La ES es una enfermedad severamente incapacitante y potencialmente mortal, que tiene una tasa de mortalidad estandarizada de 3,53 (IC 95%: 3,03-4,11; $p < 0,0001$), con una edad promedio en el momento del deceso de $71,4 \pm 12,8$ años,

y una mortalidad más alta en los varones^{1,2}. Los factores de riesgo para una menor supervivencia debida a la ES incluyen el compromiso cutáneo difuso, la nefropatía por ES, la enfermedad cardíaca, los anticuerpos anti-SCL70, anti-RNAP y la afección pulmonar³. La EPI es una manifestación frecuente de la ES, con una prevalencia que varía según el método por el cual se define, siendo evidente en la tomografía de alta resolución en el 85% de los pacientes y con menos frecuencia entre el 25 y el 41% cuando se determina su presencia por restricción en las pruebas de función pulmonar⁴. La prevalencia es variable dependiendo del subtipo de ES: del 53,4% en las formas cutáneas difusas y del 34,7% en las formas cutáneas limitadas. Más allá de su frecuencia, la importancia de la EPI radica en su alta mortalidad, ya que representa el 16% de las muertes en individuos con ES, desplazando las complicaciones renales, que hace unos años ocupaban el primer lugar dentro de las causas de muerte⁵.

Teniendo en cuenta lo anterior, es de vital importancia hacer énfasis en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportunos de esta manifestación grave con el fin de tener un impacto sobre sus desenlaces desfavorables.

Evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica

Tomografía computarizada de alta resolución del tórax

Antes del desarrollo de la tomografía axial computarizada (TAC), la detección de la EPI se veía obstaculizada por la baja especificidad de la prueba de tolerancia al ejercicio, el amplio rango para definir la normalidad de las pruebas de la función pulmonar (PPF) en función de la edad, el tamaño y el género⁶, y la baja sensibilidad de la radiografía de tórax, así como su falta de precisión para determinar el grado de compromiso parenquimatoso⁷.

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) es una adaptación técnica de la TAC convencional que obtiene imágenes detalladas basándose en la generación de secciones delgadas de uno a 2 mm, y permite identificar pequeñas estructuras y detectar anomalías sutiles en el parénquima pulmonar⁸, convirtiéndose así en el estándar de oro para el diagnóstico de la EPI en la ES⁹.

El patrón tomográfico más común en la ES (50-77,5% de los casos) es la neumonía intersticial no específica (NINE), caracterizada por infiltrados irregulares con atenuación en vidrio esmerilado, que pueden asociarse con bronquiectasias y ectasias bronquiolares, y que pueden respetar las áreas subpleurales¹⁰⁻¹². El segundo patrón más frecuente es la neumonía intersticial usual (NIU), que se caracteriza en la TACAR por la presencia de opacidades reticulares, bronquiectasias por tracción y panalización, esta última definida como el hallazgo de agregados de espacios quísticos de tamaño

similar, entre 3 y 10 mm, y paredes bien definidas. En la NIU, los infiltrados son típicamente basales, subpleurales y periféricos, y también es posible encontrar infiltrados en vidrio esmerilado, pero estos son menos extensos que la reticulación. Según la presencia de ciertas características, la TACAR se puede clasificar en 3 grupos: patrón de NIU, posible patrón de NIU e inconsistente con el patrón de NIU¹³. Otras formas tomográficas menos frecuentes en la ES incluyen la neumonía organizada, la neumonía por aspiración, la hemorragia alveolar y las enfermedades pulmonares relacionadas con ciertos medicamentos^{11,14}.

Además de la clasificación por patrones, la TACAR permite definir la extensión del compromiso parenquimatoso, definiéndose como limitado cuando involucra menos del 20%, extenso cuando afecta al 20% o más, o indeterminado cuando el porcentaje no está claro¹⁵. El punto de corte del 20% se definió como el resultado de datos que han revelado que a partir de este punto hay una mayor mortalidad en los pacientes con ES con compromiso pulmonar en comparación con los individuos con ES que no presentan esta complicación¹⁶. La supervivencia a 10 años en presencia de un compromiso tomográfico extenso es solo del 43%, mientras que en los casos con compromiso limitado alcanza el 67%; además, en los casos limitados la mortalidad no tiene una correlación exacta con la extensión de las anomalías en las imágenes¹⁶.

En los casos indeterminados, en los que el porcentaje afectado no es cuantificable mediante TACAR o el compromiso parenquimatoso está entre el 10 y el 30%, se ha propuesto el uso de la CVF, que cuando es inferior al 70% del valor predicho, sugiere un compromiso extenso. Cuando se usa la CVF para este propósito, la diferencia de tiempo entre la realización de la TACAR y la espirometría no debe exceder los 90 días^{15,16}.

Otras técnicas de imagen

Aunque el desempeño diagnóstico de la TACAR es alto, la dosis de radiación de esta ayuda diagnóstica es de 5-7 mSv, lo cual equivale a entre 250 y 350 radiografías de tórax¹⁷.

Teniendo en cuenta que el efecto de la radiación ionizante es acumulativo y conduce a un mayor riesgo de cáncer^{18,19}, se han explorado otros métodos de diagnóstico por imagen que racionalizan la irradiación repetitiva en pacientes con ES y EPI, tales como la TACAR con un número limitado de secciones (TACAR reducida), la resonancia magnética (RM) nuclear del tórax y el ultrasonido pulmonar.

Tomografía computarizada de alta resolución con un número limitado de secciones (TACAR reducida)

Utiliza solo 9 secciones, las primeras 3 a nivel del manubrio esternal, la carina y el lóbulo inferior, con incrementos de 80 mm entre uno y otro, seguidas de 6 secciones basales con incrementos de 15 mm, dispuestas de acuerdo a la distribución clásica con gradiente ápico-basal de la EPI en la ES. De ese modo se puede lograr una reducción del 96,2% en la dosis de radiación, comparada con la de la TACAR, con alta precisión y una sensibilidad del 88,3% para la detección de la EPI^{20,21}.

Resonancia magnética del tórax

Aunque la TACAR es la prueba con el mejor desempeño diagnóstico en la EPI, su utilidad para definir áreas de inflamación activa es limitada, ya que estas pueden tener el mismo aspecto

de vidrio esmerilado que ciertas áreas con fibrosis, y podrían pasar desapercibidas en medio de un patrón de NIU o NINE fibrótica²². Por el contrario, las secuencias T2 contrastadas en la RM han demostrado ser útiles para detectar alteraciones parenquimatosas y para diferenciar entre fibrosis e inflamación. Sobre la base de esta premisa, la RM se ha postulado como un método de imágenes potencialmente útil en la EPI y en la ES, y se han realizado estudios al respecto, encontrando una buena correlación entre los hallazgos en la RM y la CVF, la DLCO y la TACAR, proponiendo incluso puntos de corte del 0,8 y del 5,7% para clasificar el compromiso parenquimatoso en la RM como limitado o difuso, respectivamente, aunque estos puntos de corte aún no han sido validados.

Hasta el momento, la RM pulmonar se postula como una alternativa para determinar el grado de afectación del parénquima pulmonar, y para diferenciar entre inflamación y fibrosis, sin embargo, esta prueba tiene limitaciones como la incapacidad para definir adecuadamente el patrón radiológico, el alto costo que implica, y la evidencia de su utilidad en la EPI es todavía insuficiente²³.

Ultrasonido pulmonar

A pesar de la baja penetración del ultrasonido a través del aire, la distribución predominantemente subpleural del compromiso parenquimatoso en la EPI en la ES hace que el ultrasonido pulmonar sea una técnica potencialmente útil¹⁷.

La interpretación del ultrasonido pulmonar se basa en la detección de líneas B, definidas como artefactos hiperecóticos verticales que surgen de la pleura y se mueven sincrónicamente con la respiración²⁴.

Se ha demostrado una concordancia del 83% entre el ultrasonido y la TACAR, y además se ha encontrado una sensibilidad del 83 al 100% y una especificidad del 59 al 96% para la detección de la EPI por ultrasonido según el número de líneas B¹⁷, siendo 10 líneas B el punto de corte a partir del cual la posibilidad de presentar EPI es alta, por lo que vale la pena proceder posteriormente a realizar una TACAR para detallar el tipo de compromiso²⁵.

Exploración por tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa

Se ha demostrado una mayor captación de la tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG PET/TC) en los pulmones con ES-EPI en comparación con el tejido pulmonar normal, y las áreas de mayor captación se correlacionan con el aspecto de vidrio esmerilado y reticulación en la TACAR; sin embargo, los datos están limitados por el pequeño número de pacientes y el diseño retrospectivo de los estudios, y se requieren más investigaciones antes de que esta técnica pueda ser recomendada rutinariamente en la ES-EPI²⁶.

Pruebas de función pulmonar

La EPI se manifiesta con un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar, que se representa de la siguiente manera:

- **Espirometría:** relación volumen espiratorio forzado normal en el primer segundo (VEF1)/capacidad vital forzada (CVF)

(VEF1/CVF mayor que o igual a 70%) en presencia de disminución de la CVF²⁷.

- *Volúmenes pulmonares*: capacidad pulmonar total (CPT) por debajo del límite inferior de la normalidad²⁸.
- *Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO)*: inferior al 70-80% en ausencia de enfermedad vascular pulmonar^{29,30}.

Estas pruebas son útiles no solo para el diagnóstico, sino también para el seguimiento, en el que la progresión clínicamente significativa se ha definido como:

- Disminución de la CVF mayor o igual al 10%.
- Disminución del 5-10% de la CVF asociada con un descenso del 15% en la DLCO³¹.

Beneficios y limitaciones de las PFP

Las PFP tienen la ventaja de ser no invasivas y seguras, pero también tienen limitaciones: cuando la definición detallada de restricción se basa en una CPT inferior al 80% de la predicha, una CVF inferior al 80% de la predicha o una DLCO inferior al 70% de la predicha y un valor normal de VEF1/CVF, la sensibilidad es del 72,0%, pero la especificidad es apenas del 43,0%²⁹. La DLCO es la más sensible de las PFP, pero puede verse afectada adversamente por factores como el enfisema y los trastornos vasculares pulmonares tales como la hipertensión pulmonar²⁸.

Prueba de caminata de 6 min

Es una prueba de tolerancia al ejercicio que se ha utilizado comúnmente como desenlace en varios estudios clínicos del tratamiento de la enfermedad pulmonar, especialmente en la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar idiopática. En la EPI relacionada con la ES, sin embargo, la interpretación de esta prueba resulta difícil debido a la presencia de otros factores tales como hipertensión pulmonar, artralgias/artritis, mialgias, debilidad y enfermedad vascular periférica, que también pueden contribuir a la disminución de la tolerancia al ejercicio³². A pesar de estas limitaciones, existe una relación demostrada entre una distancia recorrida anormal (menos de 400 m) y un delta de saturación de oxígeno (saturación basal/saturación al final de los 6 min mayor o igual al 4%) alterado con índices de disnea, positividad para anti-Scl-70 y CVF inferior al 80% de la predicha³³. Por el contrario, no se ha demostrado una relación entre la caminata de 6 min y la DLCO, ni con el grado de compromiso parenquimatoso en la tomografía del tórax de alta resolución³⁴, y en un estudio reciente, que reportó una asociación entre esta prueba y la presencia de hipertensión pulmonar, no se encontró tal relación con la EPI³⁵.

Lavado broncoalveolar

En individuos sanos, la celularidad en el lavado broncoalveolar (LBA) está dada principalmente por macrófagos alveolares, con una pequeña cantidad de neutrófilos (menos del 3%), eosinófilos (menos del 2%), linfocitos (menos del 15%) y células del epitelio respiratorio. Se ha postulado que una celularidad anormal en el LBA, principalmente con neutrofilia, puede ser un indicador de severidad y extensión en la EPI; sin embargo, este hallazgo por sí solo no es específico y, hasta ahora, la

evidencia es insuficiente para recomendar este estudio como un predictor de desenlaces desfavorables en la ES^{36,37}. El LBA también se puede utilizar para descartar infecciones, las cuales pueden coexistir con EPI no infecciosa o desencadenar la aparición de infiltrados pulmonares difusos³⁸.

Biopsia pulmonar

En la biopsia pulmonar quirúrgica, el patrón histológico más frecuente en la ES (77% de los casos) corresponde a la NINE, con un predominio de la NINE fibrótica sobre la NINE celular³⁹. También se puede ver con menos frecuencia la NIU, que a diferencia de los casos de fibrosis pulmonar idiopática se manifiesta con más inflamación, una mayor cantidad de centros germinales y menos focos de fibroblastos. También se pueden evidenciar otros tipos de patrones histológicos, pero son mucho menos comunes que la NINE y la NIU¹⁰.

Aunque la biopsia pulmonar proporciona información importante, la TACAR es en la mayoría de los casos suficiente para determinar la presencia de NINE o NIU; hay una alta correlación con los hallazgos en los tejidos y la confirmación histopatológica solo es necesaria en los casos en que las imágenes no son conclusivas o cuando las manifestaciones clínicas sugieren causas alternativas de alteraciones de las imágenes, tales como infecciones o toxicidad por medicamentos⁴⁰.

Evaluación inicial y seguimiento

Los estertores crepitantes tipo velcro[®] se han propuesto como signo para el diagnóstico temprano en la FPI, y se ha comprobado que se asocian con un patrón radiológico de NIU, lo que hace que la auscultación sea relevante como una advertencia temprana de la presencia de una EPI fibrosante⁴¹.

Los factores relacionados con el desarrollo y la progresión de la fibrosis pulmonar en la ES incluyen una CVF inferior al 70% y un compromiso extenso en la TACAR. Una evaluación inicial con espirometría y TACAR permite agrupar a los pacientes con ES en subtipos de alto o bajo riesgo de presentar EPI. En el grupo de bajo riesgo, no se justifica el seguimiento con TACAR a menos que existan cambios en la sintomatología o en las PFP durante el curso clínico. En los pacientes de alto riesgo, por el contrario, es necesario llevar a cabo un seguimiento más estricto⁴². Aunque las PFP son útiles para identificar los casos avanzados de la EPI, son insuficientes para el tamizaje, ya que presentan un número no despreciable de falsos negativos en las etapas tempranas y en los pacientes asintomáticos²⁹. Existen diferentes opiniones sobre cuáles deberían ser las pruebas iniciales para detectar la EPI y la frecuencia con que deben repetirse durante el seguimiento. Teniendo en cuenta las estimaciones de riesgo de progresión de la EPI de acuerdo con la extensión del compromiso inicial, y conociendo la sensibilidad insuficiente de las pruebas de función pulmonar, se propone realizar una TACAR inicial a todos los pacientes con ES. Si el compromiso tomográfico es leve, se pueden continuar las PFP cada 3 a 6 meses. Si la TACAR basal es normal, se recomienda hacer un seguimiento clínico cada 3 a 6 meses para monitorear la aparición de síntomas cardiopulmonares. Si estos síntomas aparecen, se deben realizar las PFP junto con la TACAR si estas

son anormales. Por el contrario, en los casos de estabilidad clínica, puede ser suficiente realizar PFP una vez al año³⁰.

Tratamiento

La etapa, la actividad y la severidad de la enfermedad son factores importantes para decidir si se debe comenzar la terapia y qué tan intenso debe ser el tratamiento; un enfoque de «observar y esperar» es una opción común y válida en los casos de enfermedad leve⁴³.

Medidas generales

Es posible que se necesiten medidas de apoyo tales como oxígeno suplementario, vacunas contra la influenza y el neumococo y terapia de rehabilitación pulmonar, además de las terapias inmunosupresoras. El manejo agresivo de los síntomas de reflujo también es un objetivo dada la asociación entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la EPI⁴⁴.

Manejo del reflujo gastroesofágico

Aunque el compromiso orgánico en la ES se debe principalmente a la activación de los fibroblastos y al desarrollo de fibrosis inducida por reacciones inflamatorias no controladas en respuesta a la lesión vascular y a la activación endotelial, se ha demostrado que la dismotilidad y la dilatación esofágica desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión de la EPI en la ES, e incluso en el rechazo del injerto después del trasplante de pulmón. De ahí la importancia de un manejo agresivo del reflujo en los pacientes con la ES y la EPI⁴⁵⁻⁴⁷.

Terapia farmacológica

Ciclofosfamida: la evidencia más fuerte para este medicamento proviene de un ensayo clínico aleatorizado (SLS)⁴⁸ en el que se comparó la ciclofosfamida oral a dosis hasta de 2 mg/kg/día con placebo durante un año encontrando una diferencia del 2,53% en la CVF y del 4,09% en la CPT, así como una diferencia clínicamente relevante en el índice de disnea transicional y en el puntaje de discapacidad HAQ a favor de la CYC. Un año después de concluido el estudio, se mantuvo la diferencia en la CVF entre los 2 grupos⁴⁹; sin embargo, un análisis que se llevó a cabo 2 años después de finalizado el período de intervención mostró que el cambio en la CVF y la CPT no se mantuvo, y en ese momento la única diferencia aparente se encontró en el índice de disnea⁵⁰. Aunque el cambio radiográfico no se incluyó como un resultado en el SLS, las imágenes de los pacientes del SLS que tenían una TACAR basal y otra en el duodécimo mes se analizaron más tarde, demostrando que al final de ese período los puntajes de fibrosis fueron peores en el grupo placebo⁵¹. La CYC intravenosa también se ha estudiado en la ES, con un régimen consistente en 6 infusiones mensuales de CYC IV 600 mg/m², junto con prednisolona 20 mg en días alternos, y seguido de mantenimiento con azatioprina (AZA) 2,5 mg/kg/día, que, al compararlo con placebo a los 12 meses mostró una tendencia hacia la significación estadística en el cambio en la CVF y en los infiltrados en la TACAR a favor de la intervención, sin mejoría de los puntajes de disnea⁵².

Micofenolato de mofetilo (MMF): teniendo en cuenta la toxicidad potencial de la ciclofosfamida, el MMF se ha considerado como una alternativa terapéutica más segura. El SLSII

comparó 1.500 mg de MMF/cada 12 h/durante 24 meses con CYC oral, 2 mg/kg/día/durante 12 meses, seguido de 12 meses adicionales de placebo sin encontrar diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento al final de los 2 años de intervención.

Aunque, en función de estudios previos de extensión del SLS, se esperaba que después del mes 18 hubiera una disminución del efecto sobre la CVF en el grupo de la CYC, este patrón de comportamiento no se repitió y, de hecho, en el análisis *post hoc*, ambos grupos de intervención mostraron un aumento de la CVF incluso en el mes 24⁵³.

En función del SLS II, se puede inferir que el MMF es el medicamento de elección, ya que es tan efectivo como la CYC, pero tiene un perfil de seguridad más favorable.

Rituximab (RTX): dentro de la cohorte del Grupo Europeo de Ensayos e Investigación de la Esclerodermia EUSTAR (*European Scleroderma Trial and Research*), se hizo un análisis de los pacientes con CVF de menos del 70% o fibrosis en la TACAR que recibieron al menos un ciclo de RTX, encontrando que a los 6 meses de seguimiento la CVF se mantuvo estable y la DLCO mejoró con respecto a los valores iniciales, mientras que los controles que no recibieron el medicamento presentaron una disminución significativa de la CVF⁵⁴. Daoussis et al. compararon 2 ciclos de RTX con el tratamiento estándar encontrando que a un año la CVF y la DLCO aumentaron en el grupo de RTX, mientras que en el grupo control hubo estabilidad y deterioro de estos parámetros, respectivamente. Es de destacar que un porcentaje significativo de pacientes en ambos grupos estaban siendo tratados con MMF, el cual se continuó durante todo el estudio⁵⁵. El mismo autor evaluó el efecto de dos o más ciclos semestrales de RTX, encontrando que a los 7 años hubo un aumento de la CVF y estabilidad de la DLCO con el RTX, mientras que ambos parámetros empeoraron con la terapia estándar (metotrexato, AZA o MMF). En aquellos que suspendieron el RTX en algún momento del estudio, se documentó una disminución de la CVF, lo que sugiere que no se debe descontinuar el tratamiento⁵⁶. Se hizo un análisis posterior reciente de la base de datos de EUSTAR con el fin de incluir a más pacientes con compromiso pulmonar con un seguimiento más prolongado. Con una mediana de seguimiento de 24,3 meses, el análisis mostró que los pacientes tratados con RTX no tenían tasas de disminución de la CVF >10% ni de la DLCO significativamente diferentes, lo cual es consistente con la falta de efectos del RTX en los pacientes con ES y EPI. El diseño observacional del estudio fue una limitación para proporcionar una respuesta sólida respecto a la potencial estabilización de la EPI después de la terapia con RTX y se deberá abordar esta cuestión en el futuro mediante ensayos prospectivos aleatorizados⁵⁷.

Tocilizumab (TCZ): el estudio faSScinate fue un ensayo de 96 semanas que consistió en un período doble ciego de 48 semanas (en el que los pacientes fueron asignados (1:1) a recibir semanalmente inyecciones subcutáneas de TCZ 162 mg o placebo con la opción de terapia de escape con hidroxicloroquina, MMF o metotrexato después de 24 semanas si la ES había empeorado) seguido de un período abierto de 48 semanas (grupos de TCZ continuo y placebo-TCZ, respectivamente). Durante las primeras 48 semanas hubo una menor disminución de la FVC para el TCZ que para el placebo desde el inicio hasta las 24 semanas (TCZ 34 ml vs. placebo 171 ml; p = 0,0368),

pero la diferencia no fue significativa desde el inicio hasta las 48 semanas. Más pacientes con placebo presentaron un empeoramiento del porcentaje del valor teórico de la CVF y tuvieron una disminución de más del 10% del porcentaje inicial a las 24 y las 48 semanas. Durante el período abierto desde la semana 48 a la 96 ningún paciente presentó una disminución > 10% en el porcentaje de CVF, y la proporción de pacientes con empeoramiento del porcentaje de CVF fue similar para ambos grupos de tratamiento (42% de los pacientes del grupo placebo-TCZ y 46% de los pacientes del grupo con TCZ continuo). Estos resultados difieren de los del período doble ciego en las semanas 0-48, en el que hubo un empeoramiento del porcentaje de CVF en el 83% de los pacientes que recibieron placebo y en el 54% de los pacientes que recibieron TCZ^{58,59}. Narváez et al. evaluaron el TCZ al menos durante 6 meses en 9 pacientes que presentaban ES-EPI progresiva a pesar de estar recibiendo otros inmunosupresores. Todos los pacientes continuaron con el MMF mientras recibían TCZ, y el 78% recibieron tratamiento concomitante con prednisona (≤ 5 mg/día). Al final del período de seguimiento mediano de 12 meses, solo 4 pacientes continuaron el tratamiento; en los 5 pacientes restantes, se discontinuó el TCZ, principalmente debido a ineficacia, lo que hace difícil sacar conclusiones firmes respecto a la efectividad del TCZ⁶⁰. Recientemente, Khanna et al. presentaron los resultados de un ensayo en fase 3 del TCZ vs. placebo durante 48 semanas, en el que se presentó una disminución $\geq 10\%$ de la CVF en el 5,4% de los pacientes que fueron tratados con TCZ y en el 16,5% de los del grupo de placebo⁶¹. Algunos de los estudios mencionados anteriormente sugieren que el TCZ puede tener un efecto modificador de la enfermedad en la EPI asociada a la ES al retardar el deterioro de la función pulmonar, aunque es difícil sacar conclusiones definitivas, ya que no siempre se cumplieron algunos aspectos.

Agentes antifibróticos: recientemente fueron publicados los resultados del estudio SENSICIS, que comparó el agente antifibrótico nintedanib 150 mg/cada 12 h vs. placebo en pacientes con esclerosis sistémica y compromiso pulmonar intersticial del 10% o más en la TACAR, encontrando a la semana 52 de tratamiento menos deterioro de la CVF a favor del nintedanib ($-52,4$ ml/año vs. $93,3$ ml/año) con un valor p de 0,04, pero con un intervalo de confianza amplio. Este estudio postula al nintedanib como un tratamiento con efecto beneficioso en términos de reducción de la tasa de disminución de la CVF⁶².

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Tres importantes ensayos clínicos han comparado esta intervención con diferentes esquemas de CYC intravenosa: ASSIST⁶³, ASTIS⁶⁴ y SCOT⁶⁵, el último con un protocolo mieloablatoivo basado en irradiación corporal total.

El estudio ASSIST mostró una mejoría con el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en diferentes parámetros a los 12 meses de seguimiento, incluyendo cambios en la CVF y la TACAR, las cuales estaban deterioradas en el grupo de CYC⁶³. El ensayo ASTIS mostró un aumento en la CVF y la CPT en el grupo de TCMH, y una disminución de estos parámetros en el grupo de CYC⁶⁴, y el ensayo SCOT evidenció una mejoría significativa a los 5 años a favor del HSCT en el desenlace primario «puntaje de rango global compuesto»

que incluye, entre otros, la supervivencia libre de insuficiencia respiratoria y los cambios en la CVF⁶⁵.

Trasplante de pulmón

El trasplante de pulmón en la etapa terminal de la enfermedad pulmonar por esclerodermia ha sido motivo de controversia principalmente por inquietudes acerca de que las manifestaciones extrapulmonares afectarían adversamente la supervivencia, y debido a un mayor riesgo de falla del injerto asociada con el síndrome de bronquiolitis obliterante relacionado con la enfermedad por reflujo gastroesofágico⁶⁶. En un estudio retrospectivo de cohortes se encontró un aumento de la tasa de mortalidad en el primer año postrasplante en los pacientes con ES comparada con aquellos con EPI no relacionada con ES (cociente de riesgo: 1,48; intervalo de confianza del 95%: 1,01-2,17), pero no hubo ninguna diferencia al compararla con aquellos con HAP no relacionada con ES. Sin embargo, estudios recientes han encontrado tasas similares de supervivencia postrasplante después de 1, 3 y 5 años en pacientes con enfermedad pulmonar por esclerodermia al compararlos con controles apareados por edad y género con EPI no debida a enfermedad del tejido conectivo.

Conclusiones

La EPI es una manifestación frecuente en la ES que, aunque puede tener un curso variable, en muchos casos tiene un comportamiento progresivo asociado con una morbimortalidad importante. Existen diferentes estrategias terapéuticas que van desde los fármacos inmunosupresores tradicionales hasta el TCMH y los agentes antifibróticos, con una respuesta variable e impacto principalmente sobre los resultados de la espirometría.

Financiación

Los autores no recibieron ninguna financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con la realización de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1017-26.
2. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1897-905.
3. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:2454-9.

4. Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:418–29.
5. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: A study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1809–15.
6. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v59–61.
7. 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;176:755–9.
8. Kazerooni EA. High-resolution CT of the lungs. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:501–19.
9. Bernstein EJ, Khanna D, Lederer DJ. Screening high-resolution computed tomography of the chest to detect interstitial lung disease in systemic sclerosis: A global survey of rheumatologists. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:971–2.
10. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22:6–19.
11. Bastos AL, Corrêa RA, Ferreira GA. Tomography patterns of lung disease in systemic sclerosis. *Radiol Bras.* 2016;49:316–21.
12. King TE Jr. Nonspecific interstitial pneumonia and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1578–9.
13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/RS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788–824.
14. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Nemoto T, Honma M, Nojima Y, Mori M. Recurrent bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2002;22:216–8.
15. Moore OA, Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:155–60.
16. 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;177:1248–54.
17. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:390–5.
18. Picano E, Matucci-Cerinic M. Unnecessary radiation exposure from medical imaging in the rheumatology patient. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1537–9.
19. Lauer MS. Elements of danger — The case of medical imaging. *N Engl J Med.* 2009;361:841–3.
20. Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TD, Dobrota R, Baumüller S, Maurer B, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: Performance of high-resolution CT with limited number of slices: A prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2069–73.
21. Winklehner A, Berger N, Maurer B, Distler O, Alkadhhi H, Frauenfelder T. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: The diagnostic accuracy of HRCT image series with high increment and reduced number of slices. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:549–52.
22. Romei C, Turturici L, Tavanti L, Miedema J, Fiorini S, Marletta M, et al. The use of chest magnetic resonance imaging in interstitial lung disease: A systematic review. *Eur Respir Rev.* 2018;27:180062.
23. Pinal-Fernandez I, Pineda-Sanchez V, Pallisa-Nuñez E, Simeon-Aznar CP, Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, et al. Fast 1.5 T chest MRI for the assessment of interstitial lung disease extent secondary to systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2339–45.
24. Wang Y, Gargani L, Barskova T, Furst DE, Cerinic MM. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A literature review. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:206.
25. Tardella M, di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e0566.
26. Peelen DM, Zwezerijnen BGJC, Nossent EJ, Meijboom LJ, Hoekstra OS, van der Laken CJ, et al. The quantitative assessment of interstitial lung disease with positron emission tomography scanning in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:1407–15.
27. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2017;49:1750214.
28. Dempsey TM, Scanlon PD. Pulmonary function tests for the generalist: A brief review. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:763–71.
29. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Brief report: Pulmonary function tests: High rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:3256–61.
30. Schoenfeld SR, Castelino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:237–48.
31. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al., Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD). *J Rheumatol.* 2015;42:2168–71.
32. 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;36:330–6.
33. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA Jr, Marques-Neto JF, et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest.* 2007;131:217–22.
34. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells AU, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: Reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:169–73.
35. Sanges S, Giovannelli J, Sobanski V, Morell-Dubois S, Maillard H, Lambert M, et al. Factors associated with the 6-minute walk distance in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:279.
36. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, Silver RM. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: Technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:73–88.
37. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2005–12.
38. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: Is it clinically useful? *Eur Respir J.* 2011;38:761–9.
39. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic

- subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1581-6.
40. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:309-25.
 41. Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, Paradela M, Brito-Zerón P, Prieto-González S, et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2573.
 42. Hoffmann-Vold AM, Aaløkken TM, Lund MB, Garen T, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2205-12.
 43. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, de Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev.* 2015;24:411-9.
 44. Silver KC, Silver RM. Management of systemic-sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:439-57.
 45. Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O, Nelson R, Varga J, et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:109-14.
 46. 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;40:241-9.
 47. Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, Canadian Scleroderma Research Group, M Baron J Pope. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013;40:850-8.
 48. Volkman ER, Tashkin DP. Treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A review of existing and emerging therapies. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:2045-56.
 49. 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;354:2655-66.
 50. 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;176:1026-34.
 51. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, Yan X, Lynch D, Strollo D, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: Findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2009;136:1333-40.
 52. 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;54:3962-70.
 53. 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.
 54. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1188-94.
 55. Daoussis D, Lioussis 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;49:271-80.
 56. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:625-31.
 57. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:979-87.
 58. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): A phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016;387:2630-40.
 59. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: Results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:212-20.
 60. Narváez J, LLuch J, Alegre Sancho JJ, Molina-Molina M, Nolla JM, Castellví I. Effectiveness and safety of tocilizumab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated interstitial lung disease: A case series. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:e123.
 61. Khanna D, Lin CJF, Goldin J, Kim G, Kuwana M, Allanore Y, et al. OP0245 Preservation of lung function observed in a phase 3 randomized controlled trial of tocilizumab for the treatment of early SSc. *Ann Rheum Dis.* 2019;78 Suppl 2:202-3, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.2120>.
 62. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380:2518-20.
 63. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide 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;378:498-506.
 64. 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;311:2490-8.
 65. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med.* 2018;378:35-47.
 66. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiere O, Douvry B, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:903-11.