

¿Hay un rol para los agentes biológicos en el tratamiento de la patología pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo?

Correspondencia:

Silvia Quadrelli
Domicilio postal: Gallo 1527, 6°. CABA (CP 1425)
Tel.: 48211117
E- mail: silvia.quadrelli@gmail.com

Recibido: 25.11.2015

Aceptado: 23.12.2015

Autores: Silvia Quadrelli^{1,3}, Diana Dubinsky^{1,4}, Sabrina Alvarez²

¹Fundación Sanatorio Güemes – Buenos Aires

²Hospital Central de Mendoza

³Hospital Británico de Buenos Aires

⁴Hospital de Clínicas - Buenos Aires

Resumen

Excepto en la esclerodermia, no hay ensayos clínicos controlados válidos para guiar la decisión de tratamiento en enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo (EPID-ETC). Los únicos dos estudios randomizados, controlados, publicados en pacientes con esclerodermia, mostraron un beneficio modesto pero significativo del uso de ciclofosfamida, y la transformaron en el esquema más convencional de tratamiento de toda la EPID-ETC. Los tratamientos iniciales aceptados incluyen corticosteroides, azatioprina y micofenolato para enfermedad leve, mientras que la ciclofosfamida es generalmente recomendada en enfermedad severa. Sin embargo, no está completamente definido cuál es el criterio específico de selección para cada modalidad terapéutica. A lo largo de la última década, el rituximab (RTX) ha sido utilizado en el tratamiento de la EPID-ETC. Una serie reciente de 50 casos de EPID refractaria tratados con infusión de rituximab observó mejoría del 8.9% de la CVF. Muchos estudios retrospectivos han mostrado por lo menos beneficio parcial del RTX en PM/DM refractarias, incluyendo al síndrome antisintetasa (ASS). El rituximab puede tener un rol decisivo en subconjuntos específicos de EPID-ETC. La urgente necesidad de contar con una alternativa más eficaz hace que la evidencia disponible sea considerada suficiente para ofrecer una opción ante enfermedad agresiva o fracaso del tratamiento convencional. Muchos de los nuevos agentes biológicos están actualmente siendo estudiados para el tratamiento de las ETC, incluido el tocilizumab que mostró beneficios en pacientes con EPID-ETC grave.

Palabras clave: enfermedad intersticial, enfermedad autoinmune, inmunosupresión, agentes biológicos, rituximab

Abstract

Is there a Role for Biologic Agents in the Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease?

Except for SSc, there are no controlled clinical trial data available to guide decision making in CVD-ILD. To date, only two powered, randomized controlled trials of treatment have been conducted in scleroderma patients; with both of these assessing the benefit of cyclophosphamide compared with placebo for the treatment of scleroderma-related interstitial lung. Currently accepted initial treatments in CVD-ILD include corticosteroids, azathioprine and mycophenolate mofetil for mild disease, while cyclophosphamide has been used in severe or rapidly progressive disease. However, an optimal general approach or specific criteria for the selection of each different treatment modality, is not completely defined. During the last decade, rituximab (RTX), has been used in the treatment of a interstitial lung disease associated to connective tissue diseases (ILD-CTD). A recent study

including 50 cases of severe and refractory ILD showed that RTX therapy resulted in an improvement of 8.9% of the FVC. Several small retrospective studies have shown at least partial benefit of RTX in refractory PM/DM, including antisynthetase syndrome (ASS). RTX may have a role in specific subsets of CVD-ILD. Further studies are needed, but there is enough evidence to consider RTX as a suitable and safe option for the treatment of severe, relapsing or refractory patients. Several other biologic agents are now being studied in CVD, including tocilizumab that has shown a possible therapeutic benefit in patients with CVD-ILD.

Key words: interstitial lung disease, autoimmune disease, immunosuppression, biological agents, rituximab

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes con múltiples manifestaciones. Muchas de estas patologías tienen frecuentemente compromiso pulmonar, especialmente enfermedad pulmonar intersticial (EPID). Se calcula que no menos de 15% de los pacientes que se presentan para evaluación de EPID tienen una ETC subyacente completamente definida¹.

La frecuencia y tipo histológico de la EPID varía con la naturaleza de la ETC subyacente. Las ETC asociadas más comúnmente a EPID incluyen la artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica progresiva (SSc), dermatopolimiositis/polimiositis (DM/PM), síndrome antisintetasa (AS), enfermedad mixta de tejido conectivo (MCTD) y mucho menos frecuentemente síndrome de sjögren (SS)².

Algunos estudios epidemiológicos muestran compromiso pulmonar en 40-90% de los pacientes con SSc y 30% de pacientes con DM/PM. En los estudios de autopsia, estos pacientes presentan EPID hasta en el 90 a 100% de los casos, aunque frecuentemente la neumonía intersticial clínica es subclínica. Alrededor del 40-75% muestra deterioro de la función pulmonar y el 55-85% de los pacientes tiene anomalías de tipo intersticial en la tomografía de tórax de alta resolución (HRCT)^{3,4}.

Los patrones de EPID encontrados en pacientes con ETC incluyen neumonía intersticial usual (UIP), neumonía intersticial no específica (NSIP), neumonía organizativa (OP), neumonía intersticial linfocítica (LIP) y neumonía intersticial aguda (AIP)⁵.

Dada la alta prevalencia de EPID subclínicas en ETC, es importante determinar el grado de compromiso respiratorio en todos los pacientes

con ETC. La decisión de tratar una EPID asociada a ETC (EPID-ETC) frecuentemente se basa en la función pulmonar que refleja la magnitud del impacto clínico del compromiso pulmonar. Si la EPID es progresiva en cuanto a síntomas, función pulmonar y/o imágenes; y no menos importante, si se requiere tratamiento inmunosupresor para otras manifestaciones extratorácicas de la enfermedad, la balanza se inclinará tempranamente hacia la iniciación de tratamiento inmunosupresor⁶.

Al considerar el abordaje general del manejo de una EPID-ETC, el concepto utilizado es el que se aplica comúnmente en las vasculitis sistémicas, es decir, comenzar una fase de inducción seguida de una fase de mantenimiento. La terapia de inducción incluye usualmente altas dosis de corticosteroides (CSs) (excepto por supuesto en la SSc en que el uso de corticoides en altas dosis está contraindicado por el riesgo de crisis renales) con la adición de un agente más potente (y potencialmente más tóxico) como la ciclofosfamida (CYC) por un período limitado (usualmente seis meses). Estos esquemas de inducción serían seguidos por un régimen de mantenimiento con agentes menos tóxicos (como azatioprina o micofenolato) y CS en dosis menores. Debe tenerse en cuenta que sólo ocasionalmente se conseguirá un mejoramiento de la función pulmonar y que la estabilidad de la enfermedad se considera un resultado exitoso. Teniendo en cuenta que estos tratamientos tienen potencialmente importantes efectos secundarios, el costo-beneficio de los diferentes abordajes terapéuticos debe ser discutido no sólo en el equipo multidisciplinario (MDT) sino también con los pacientes.

Excepto en la SSc, no hay ensayos clínicos controlados válidos para guiar la decisión de tra-

tamiento en EPID-ETC. Al tratarse de un grupo heterogéneo de pacientes, no es fácil generar datos basados en la evidencia y, siendo realistas, el reclutamiento para los ensayos clínicos es y seguirá siendo difícil por lo cual no es de esperar que se pueda contar con estudios que proporcionen evidencia contundente en el corto plazo para EPID-ETC no esclerodermia. La mayoría de la información disponible proviene de registros, series de casos o reportes de casos individuales. Los únicos dos estudios randomizados, controlados de tratamiento que han sido publicados fueron realizados en pacientes con esclerodermia, ambos con intención de evaluar el beneficio de la ciclofosfamida comparada con placebo para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial. Ambos mostraron un beneficio modesto pero significativo del uso de ciclofosfamida, la transformaron en el esquema más convencional de tratamiento de la EPID-SSc y, en muchos casos por extrapolación, de toda la EPID-ETCC, cualquiera sea la enfermedad subyacente^{7, 8}. Debido a esta falta de ensayos controlados, es mucho lo que se desconoce con respecto al tratamiento óptimo de otra enfermedad pulmonar relacionada con las ETC e incluso en pacientes con esclerodermia, la magnitud del efecto de los tratamientos estudiados, la dosis óptima, la duración de la terapia y los potencialmente diferentes grupos de pacientes con diferente tasa de respuestas son un desafío no resuelto.

En ausencia de evidencia que demuestre efectos modificadores de la enfermedad por parte del tratamiento agresivo de EPID-ETC y teniendo en cuenta los efectos tóxicos potenciales del tratamiento inmunosupresor, la mayoría de los médicos tienden a basar sus decisiones terapéuticas en la severidad de la enfermedad y el nivel de deterioro funcional experimentado por el paciente. El patrón histológico subyacente no ha demostrado ser útil para predecir pronóstico y, solo hasta cierto punto, sí puede predecir respuesta al tratamiento. En la neumonía organizada y NSIP celular se puede esperar mejoría o incluso regresión con el tratamiento, mientras que, por otra parte, la presencia de UIP, caracterizada por destrucción arquitectural marcada, predice poca o ninguna chance de regresión con el tratamiento. Hay una tendencia creciente a reemplazar la definición histopatológica por una evaluación radiológica que defina los signos de potencial reversibilidad (presencia de vidrio esmerilado, arquitectura pul-

monar conservada) versus aquellos elementos que anticipan escasas posibilidades de recuperación (panalización, distorsión arquitectural marcada).

Con las limitaciones de evidencia disponible mencionadas, actualmente los tratamientos iniciales aceptados en EPID-ETC incluyen corticosteroides, azatioprima y micofenolato para enfermedad leve, mientras que la ciclofosfamida es generalmente recomendada en enfermedad severa o rápidamente progresiva. Sin embargo, no está completamente definido cuál es el criterio específico de selección para cada modalidad terapéutica.

Aunque los corticosteroides están extensamente aceptados en el manejo de la enfermedad pulmonar asociada a ETC, no hay datos basados en la evidencia sobre su utilidad o forma de uso. La dosis y la vía de administración están guiadas habitualmente por la opinión de expertos y, en general, por extrapolación de datos generados en otras enfermedades inmunológicas no pulmonares.

La azatioprima muestra efectos inmunosupresores a través de la inhibición de la proliferación de linfocitos T y B. Aunque comúnmente se utiliza en combinación con corticosteroides orales en el tratamiento de las EPID-ETC, no ha sido estudiada como monoterapia en ningún estudio prospectivo y randomizado. Por otra parte, la información disponible, una vez más, está referida solamente a esclerodermia. En el estudio realizado por Hoyles sobre ciclofosfamida endovenosa, se utilizó azatioprima (con una dosis de 2.5 mg/kg/día) como mantenimiento por seis meses siguiendo el tratamiento inicial con ciclofosfamida endovenosa con mantenimiento de los efectos beneficiosos del esquema inicial de inducción con ciclofosfamida⁷.

Por otra parte, la ciclofosfamida, como fue mencionado, es la droga de elección para la terapia de inducción en pacientes con enfermedad severa o progresiva. En el estudio controlado contra placebo, la ciclofosfamida oral en enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia, los beneficios a un año en niveles de CVF, disnea, engrosamiento cutáneo y calidad de vida fueron estadísticamente mejores en el grupo tratado⁸. En un estudio ulterior de ciclofosfamida endovenosa versus placebo (una vez al mes por seis meses), seguido por azatioprima vía oral, la magnitud del beneficio en la CVF fue similar a la observada en el trabajo de Tashkin. Sin embargo debido al pequeño tamaño de la muestra (n: 45), esos resultados no fueron definidos como significativos (p: 0.08)⁷.

Basado en estos dos estudios, en un reporte de la European League Against Rheumatism (EULAR), se llegó a la conclusión de que la ciclofosfamida era el tratamiento adecuado en la EPID-SSc⁹. Se debe remarcar que en el Scleroderma Lung Study (SLS)⁸ no se observó ningún efecto del tratamiento en aquellos pacientes con enfermedad leve en la TAC, mientras que el efecto del tratamiento sobre la CVF fue más significativo cuando la enfermedad era extensa y con fibrosis⁸.

El micofenolato también es una buena opción para pacientes con enfermedad leve, ya sea para mantenimiento o si (aún durante la fase de inducción) se considera que hay contraindicación para el uso de corticosteroides. El micofenolato ha mostrado ser bien tolerado en esclerosis sistémica con estudios retrospectivos sugestivos de que la droga tiene efectos favorables en las manifestaciones sistémicas de la enfermedad¹⁰⁻¹². El SLS II actualmente está evaluando el efecto del micofenolato como primera línea terapéutica comparada con ciclofosfamida en EPID asociada a esclerodermia en un estudio randomizado controlado de dos años (NCT00883129). Los avances presentados como un abstract en el meeting CHEST 2015¹³ mostraron que, a los 24 meses, la mejoría en la CVF fue similar con ambas drogas pero la leucopenia/thrombocitopenia se vio menos frecuentemente en la rama MMF.

Dada la escasez de datos basados en evidencia y que el éxito comunicado con los tratamientos convencionales ha sido bastante limitado, se han explorado nuevas terapias en los últimos años. Inicialmente los tratamientos alternativos fueron investigados en enfermedad refractaria o muy severa, pero estas nuevas opciones se están considerando para una población más amplia e incluso como primera línea terapéutica y no solamente ante el fracaso de otro tratamiento convencional. El hallazgo de nuevas opciones con mejores tasas de respuesta y menos efectos adversos es una necesidad urgente para pacientes con EPID-ETC y por eso es tan necesario explorar alternativas más seguras y eficaces.

A lo largo de la última década, el rituximab (RTX), un anti-CD 20+ mAb, ha sido utilizado en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias reumáticas. El rituximab es un anticuerpo quimérico monoclonal (humano/ratón) con una gran afinidad por la superficie de antígeno de los CD20 expresada en linfocitos B y pre B, que

produce una depleción rápida de células B de la circulación periférica. El RTX actúa a través de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente del complemento y la apoptosis para deplecionar efectivamente las células B por al menos 6 a 9 meses en el 80% de los pacientes. El mecanismo anti-células B del rituximab se cree que depende de citotoxicidad mediada por células¹⁴. Fue aprobado originalmente para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y para el tratamiento de vasculitis asociada a ANCA y artritis reumatoide. En la última década se ha publicado evidencia adicional sobre los beneficios potenciales de RTX en otras enfermedades autoinmunes¹⁵.

El primer informe de éxito de tratamiento de EPID asociado a esclerodermia con RTX fue en el año 2008, en una cohorte de 8 pacientes, que mostró mejoría significativa de la CVF y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) comparado con un grupo cruzado que recibió tratamiento estándar¹⁶. Keir et al en 2012¹⁷ comunicaron 8 casos de EPID-ETC con EPID refractaria (5 miositis; media de CVF 45% del predicho; media de DLCO 25% del predicho) utilizando rituximab como terapia de rescate. Antes de la infusión de rituximab, todos los pacientes tenían declinación de la CVF y la DLCO, y luego de la infusión, la DLCO mejoró un 22% ($P = 0.04$) y la CVF mejoró 18% ($P = 0.03$). El mismo grupo del Brompton Hospital comunicó posteriormente 50 casos de EPID refractaria tratados con infusión de rituximab. Entre esos pacientes, 33 presentaban EPID-ETC (10 PM, 8 SSc, 9 enfermedad indiferenciada de tejido conectivo), la DLCO fue de 24.5% del predicho y la CVF del 44%. En el 85% de los pacientes con EPID-ETC, la respuesta fue considerada positiva. En los 6 a 12 meses previos al tratamiento con rituximab, se había verificado una media de declinación de la CVF del 13.3% y de la DLCO del 18.8%, mientras que en los 6 a 12 meses pos-tratamiento con rituximab se observó mejoría del 8.9% de la CVF y estabilización de la DLCO¹⁸. En contraste con estos datos, Dodds y colaboradores mostraron en 20 pacientes con EPID-ETC tratados con rituximab, ausencia de mejoría de la CVF, DLCO o la capacidad pulmonar total, pero sí verificaron estabilidad de los valores. Un análisis de subgrupo de 9 pacientes con miositis en ese mismo estudio, mostró incremento en la CVF con una $p = < 0.011$ ¹⁹. El estudio de la Euro-

pean Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) Group²⁰ analizó 63 pacientes con esclerodermia que recibieron RTX en la práctica clínica habitual por decisión de sus médicos. Se incluyó el análisis de los efectos del RTX sobre la función pulmonar en pacientes con CVF < 70 % predicho, y evidencia de EPID en TCAR (n = 9). La DLCO se incrementó significativamente en pacientes tratados con RTX comparados con el estudio basal (41.1 ± 2.8 vs $44.8 \pm 2.7\%$; $p = 0.03$). En contraste, los pacientes del grupo control mostraron una declinación de la CVF en el seguimiento. Hubo diferencias significativas entre controles y tratados con RTX tanto en el cambio del porcentaje del predicho de la CVF (0.4 ± 4.4 vs -7.7 ± 3.6 ; $p=0.02$) como del valor absoluto (0.8 ± 2.2 vs -4.8 ± 1.7 ; $p = 0.01$). Estos estudios sugirieron que en individuos con EPD-SSc para los cuales la ciclofosfamida no es una opción conveniente, el rituximab podría ser una alternativa efectiva.

Sin embargo, el uso más atractivo de RTX es el tratamiento de las miopatías inflamatorias (MII). El compromiso pulmonar en este grupo de pacientes es particularmente grave y la experiencia clínica muestra que esos son los pacientes que fallan más frecuentemente con el uso de enfoques convencionales, incluyendo ciclofosfamida y altas dosis de corticosteroides.

Muchos estudios retrospectivos pequeños han mostrado, por lo menos, beneficio parcial del rituximab en PM/DM refractarias, incluyendo al síndrome antisintetasa (ASS)²¹⁻²³. Una pequeña serie retrospectiva de 11 pacientes con síndrome antisintetasa y EPID estudió el rituximab como terapia de rescate²⁴. En comparación con los datos de 8 meses previos al tratamiento, los 6 pacientes tratados mostraron una mejoría de la CVF superior al 10% y en 3 había un aumento en la DLCO mayor de 15% durante los 7 meses de seguimiento posteriores a la infusión de RTX. La TACAR torácica mostró una regresión de las opacidades en vidrio esmerilado en 4 pacientes.

Sin embargo, el estudio aleatorizado controlado de 195 pacientes con miositis refractaria tratados con RTX no mostró ninguna diferencia estadística entre los dos grupos de tratamiento para los objetivos finales primarios y secundarios, pero los autores encontraron que los pacientes con anticuerpos anti-aaRs tenían menor tiempo para la mejoría en comparación con pacientes sin anticuerpos específicos de miositis²⁵. Recientemente,

fue publicado un análisis retrospectivo en pacientes con síndrome anti-sintetasa asociado a EPID tratados con rituximab con un seguimiento de 52 meses. Se observaron mejorías significativas de la función pulmonar y mejoría de las imágenes en la TAC de alta resolución. Treinta y cuatro de 112 pacientes con síndrome antisintetasa tenían EPID y recibieron RTX. De estos 34, 24 tenían EPID severa. En esos 24, el porcentaje del predicho de la capacidad vital, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la DLCO se incrementaron 24%, 22% y 17%, respectivamente, después de la infusión con RTX. Los efectos más pronunciados en la función pulmonar fueron observados en pacientes con mayor tiempo de enfermedad (duración de 12 meses al primer ciclo de RTX). En este grupo, 7 pacientes incrementaron más del 30% en la CVF, VEF₁ DLCO durante el periodo de observación²⁶. En este estudio, 21% de los pacientes (7/34) murieron durante el seguimiento, muchas de las muertes se relacionaron con infecciones. La tasa de mortalidad para el total de la cohorte fue de 32% (25 de 78) lo que sugiere que la mortalidad no fue más elevada en el grupo tratado con RTX que en pacientes con síndrome anti sintetasa no tratados. Estas mejorías son absolutamente excepcionales en paciente con miositis y EPID severa bajo tratamiento con ciclofosfamida, lo cual le confiere gran relevancia a los hallazgos pese al número reducido de pacientes.

En cuanto a la AR - EPID, Materson comunicó los resultados en 10 pacientes (4 UIP, 6 NSIP, CVF basal 68%, DLCO basal 48%)²⁷ y mostró que las pruebas de función pulmonar se mantuvieron estables en la mayor parte de los pacientes que completaron el estudio. Un estudio multicéntrico de 188 pacientes con AR-EPID, durante un periodo de 25 años, analizó 57 pacientes que fueron tratados con agentes biológicos versus otros fármacos. No se informó diferencia en la mortalidad por todas las causas o respiratoria en los pacientes tratados con biológicos versus otros agentes. Sin embargo, en el subgrupo UIP hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad respiratoria entre los pacientes tratados con anti - TNF (n = 530) frente a los tratados con RTX (n 5 27) (15% vs 4%, $p = 0,04$) y en la mortalidad por cualquier causa en el 31% de los pacientes tratados con anti-TNF en comparación con el 8% de los pacientes tratados con RTX ($p = 0,03$)²⁸.

Más de medio millón de personas en todo el mundo han recibido tratamiento con rituximab

durante los últimos 15 años. La droga parece ser segura y bien tolerada²⁹. Frecuentemente se han comunicado efectos adversos incluyendo reacciones asociadas a la infusión tales como fiebre, escalofríos, cefaleas, náuseas, broncoespasmo, hipotensión y angioedema³⁰. Muchas de las reacciones son moderadas y se producen solo con la primera infusión. Las complicaciones infecciosas son las más frecuentemente reportadas, aunque en el 50% de los pacientes las mismas se presentan en el período post- tratamiento temprano. Usualmente son infecciones de las vías respiratorias superiores o inferiores por lo general leves y con menor frecuencia, herpes zóster e influenza. Ocasionalmente, se han comunicado infecciones más serias. La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es la complicación más seria asociada con la infección o reactivación del virus JC, pero ha sido comunicada solamente en unos pocos pacientes, usualmente con factores de riesgo para desarrollarla, principalmente enfermedades linfoproliferativas.

Una revisión sistemática de la literatura utilizando PubMed, Cochrane y EMBASE que incluyó revisiones, meta-análisis, estudios clínicos randomizados controlados, series de casos y casos mostró que en 65 estudios se demostró una asociación de RTX con toxicidad pulmonar no infecciosa en 121 casos; sin embargo, solo 6 de estos casos tenían una enfermedad reumatológica subyacente³¹.

Los estudios clínicos de RTX en vasculitis asociada a ANCA han permitido comparar la tasa de efectos adversos de la ciclofosfamida y el RTX³². El estudio rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) randomizó 197 pacientes asignados al azar con diagnóstico reciente de vasculitis asociada a ANCA o con recidiva para recibir infusión de RTX (375 mg/semana/m² por 4 semanas) versus control (ciclofosfamida vía oral diaria, 2,0 mg/kg por día, seguido de azatioprina una vez que se logró la remisión). El segundo trabajo fue el Rituximab Versus Cyclophosphamide in ANCA-associated Vasculitis (RITUXVAS)³³, que de forma randomizada asignó 44 pacientes con vasculitis asociada a ANCA y compromiso renal a terapia estándar (ciclofosfamida endovenosa, 15 mg/kg cada dos semanas por tres dosis, luego cada tres semanas hasta remisión seguida de azatioprina, 2 mg/kg/m² semanal cuando están en remisión) versus el agregado de RTX (375 mg/m² semanal por cuatro dosis) a un régimen que contiene ciclosporina (intravenosa, 15 mg/kg, con la primera y la tercera dosis de rituximab).

En el ensayo RAVE, el número de eventos adversos totales o graves fueron similares en ambos grupos. Un 14% de los pacientes en el grupo RTX y 17% en el grupo ciclofosfamida tuvieron eventos relacionados al tratamiento o a la enfermedad de base que llevó a discontinuar la terapia. En los 18 meses de seguimiento, el número de eventos adversos totales, efectos adversos serios y eventos adversos no relacionados a la enfermedad no fueron significativamente diferentes. La leucopenia fue el efecto adverso más común en el grupo ciclofosfamida (23% versus 5%), pero las infecciones serias fueron similares en ambos grupos (12% RTX y 11% el grupo control).

En el trabajo RITUXVAS, a los 12 meses el porcentaje de pacientes que experimentaron efectos adversos severos (42% con RTX versus 36% en el control) y la incidencia de infecciones (0.66 por paciente por año en el grupo rituximab versus 0.60 en el control) fueron similares entre los dos grupos terapéuticos. Hasta el último seguimiento, la tasa de mortalidad fue idéntica en ambos grupos (18%). Estos datos tomados en conjunto sugieren que el rituximab no es una alternativa más peligrosa que la ciclofosfamida como primera línea terapéutica en las vasculitis asociadas a ANCA y por ende, presumiblemente, en pacientes con EPID-ETC.

Los estudios mencionados enfatizan que el rituximab puede tener un rol decisivo en subconjuntos específicos de EPID-ETC, como en el síndrome antisintetasa (inclusive como primera línea de tratamiento dada la usual agresividad y refractariedad de la enfermedad) y en los casos en los cuales el tratamiento convencional con ciclofosfamida está contraindicado o bien, no fue suficientemente útil. Se necesitan más estudios para definir con precisión el rol del RTX en EPID-ETC, pero hay suficiente evidencia para considerarlo una opción adecuada y segura para el tratamiento de pacientes severos, refractarios o recidivantes.

Es importante remarcar que en muchos pacientes, la EPID-ETC es una condición que amenaza la vida o produce morbilidad y discapacidad severa, y que todos los tratamientos establecidos han mostrado (tanto en los ensayos clínicos como en la experiencia cotidiana) resultados limitados o aún, han mostrado ser completamente inútiles en ciertos subgrupos de pacientes. La urgente necesidad de contar con una alternativa más eficaz hace que la evidencia disponible sea considerada suficiente para ofrecer una opción ante enfermedad agresiva o fracaso del tratamiento convencional.

Muchos de los nuevos agentes biológicos están actualmente siendo estudiados para el tratamiento de las ETC, especialmente en AR. Sin embargo el rol de estos nuevos agentes, aunque promisorio, aún no está claro en EPID. Se ha comunicado que el tocilizumab (un anticuerpo anti-receptor de interleukina-6), puede producir neumonitis y exacerbación de EPID pre-existente asociada a AR³⁴. Pero también han sido publicados varios casos en que se demostró beneficio terapéutico del tocilizumab en pacientes con EPID-ETC grave³⁵⁻³⁷. Aunque no hay experiencia suficiente para el uso de este agente como un tratamiento inicial en EPID, debe ser tenido en cuenta ante el fracaso de otros tratamientos más difundidos³⁴.

El antagonista de receptor de IL1, anakinra, no ha mostrado tener toxicidad pulmonar no infecciosa. Hay sí una pequeña sugerencia de beneficio terapéutico³⁶, aunque el efecto beneficioso más promisorio (aunque poco estudiado) de anakinra podría ser el tratamiento de la silicosis³⁸.

Una categoría diferente de agente biológico, de interés particular en el campo de las enfermedades pulmonares intersticiales, son los inhibidores del receptor de tyrosin-kinasa. Los resultados del estudio INPULSIS, que mostraron claros beneficios del nintedanib en fibrosis pulmonar idiopática (FPI)³⁹, han suscitado entusiasmo sobre el beneficio potencial de nintedanib en formas fibróticas de EPID-ETC (UIP o NSIP fibrótica), muy especialmente en la UIP asociada a AR cuyo comportamiento biológico es extremadamente similar al de la FPI. Sin embargo, esos resultados aún no pueden ser extrapolados al tratamiento de EPID-ETC y todavía no hay literatura suficiente para respaldar un posible rol terapéutico. Sin embargo, es posible que estos agentes puedan tener un beneficio, especialmente en AR-ETC. Más allá de la evidencia disponible de acción antifibrótica en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar asociada a esclerodermia⁴⁰, serán necesarios ensayos clínicos específicos. La droga está actualmente aprobada solo para tratamiento de FPI, pero hay en marcha ensayos clínicos para otras condiciones "fibroticas".

Hoy, la intervención farmacológica con inmunosupresión es el pilar de tratamiento para todas las formas de EPID-ETC, pero debería estar reservada sólo para aquellos pacientes que muestran clínica significativa y/o enfermedad progresiva. Sin embargo, es crucial remarcar que una vez que el paciente recibe el diagnóstico de enfermedad

intersticial pulmonar leve en el contexto de una ETC, debe ser seguido frecuente y meticulosamente en búsqueda de enfermedad progresiva. Este es, lamentablemente, el curso más habitual de estas enfermedades. Teniendo en cuenta que los tratamientos disponibles raramente revierten la enfermedad y que en la mayoría de los casos sólo se consigue estabilización, el retraso en el inicio del tratamiento puede tener consecuencias muy desfavorables. Por esta razón y con la escasa evidencia disponible, la tendencia de los centros especializados es tratar de manera cada vez más precoz la enfermedad leve (con agentes no tan agresivos como el micofenolato) y rotar rápidamente o inclusive adoptar como primera línea, inmunosupresores potentes como el RTX en enfermedad severa o rápidamente progresiva.

El manejo de EPID-ETC todavía no está basado en la evidencia. Por esta razón existe una necesidad urgente de estudios controlados sobre el tratamiento de todas las EPID-ETC. Se necesitan estudios clínicos robustos para mejorar la toma de decisiones en estas condiciones. El estudio RECI-TAL actualmente en curso (NCT01862926) está evaluando, en un ensayo doble ciego, controlado, aleatorio, la eficacia de rituximab en comparación con ciclofosfamida intravenosa cuando se administra como tratamiento de primera línea en la EPID-ETC progresiva (incluyendo esclerodermia, enfermedad inflamatoria muscular y enfermedad mixta del tejido conectivo). Hasta la publicación de esos resultados, la evidencia disponible permite seleccionar el rituximab como tratamiento de elección siguiendo el juicio clínico de un equipo de tratamiento multidisciplinario, herramienta esencial para el manejo de estos pacientes intrínsecamente complejos.

Conflictos de interés: Los autores no tienen conflictos de interés relacionados con el tema de esta publicación.

Bibliografía

1. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1152-1158.
2. Kim EA, Lee KS, Johkoh T et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: Radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002; 22: S151-S165.
3. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-1289.

4. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest* 2009; 135: 1550-1556.
5. Karam MB, Peivareh H, Mosadegh L. Thoracic Imaging Findings of Collagen Vascular Diseases: A CT Study. *Tanaffos* 2014; 13: 43-47.
6. Chartrand S, Fischer A. Management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 279-294.
7. 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: 3962-3970.
8. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2666.
9. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al. EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628.
10. 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; 30: 1393-1398.
11. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1167-1168.
12. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013; 40: 640-646.
13. Tashkin DP, Roth M, Clements P et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate (MMF) Vs Oral Cyclophosphamide (CYC) for Treatment of Scleroderma-Interstitial Lung Disease (Ssc-ILD): Results of Scleroderma Lung Study II. *Chest* 2015; DOI: 10.1378/chest.2331164
14. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 613-620.
15. Perosa F, Prete M, Racanelli V et al. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med* 2010; 267: 260-277.
16. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology* 2010; 49: 271-280.
17. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J* 2012; 40: 641-648.
18. Keir GJ, Maher TM, Ming D et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 353-359.
19. Dodds N, Lamb H, Mayers L et al. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease unresponsive to conventional immunosuppression: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A1451.
20. Jordan S, Distler JH, Maurer B et al. EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1188-1194.
21. Basnayake C, Cash K, Blumbergs P, Limaye V. Use of rituximab in histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis: a case series. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 3717.
22. Munoz-Beaumud F, Isenberg DA. Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 896903.
23. Unger L, Kampf S, Luthke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. *Rheumatology* 2014; 53: 16308.
24. Sem M, Molberg O, Lund MB et al. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48: 968-971.
25. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 7409.
26. Andersson H, Sem M, Lund MB et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1420-1428.
27. Matteson E, Bongartz T, Ryu J et al. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis* 2012; 2: 53-58.
28. Palmer E, Kelly C, Nisar M et al. Rheumatoid-arthritis-related interstitial lung disease: association between biologic therapy and survival. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1676-1682.
29. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456-473.
30. Mohrbacher A. B-cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: S19-S25.
31. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases -a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2297-2305.
32. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. RAVE-ITN Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-232.
33. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. European Vasculitis Study Group: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-220.
34. 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: 613-626.
35. Justet A, Ottaviani S, Dieudé P, Taillé C. Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjögren's disease. *BMJ Case Rep* 2015.
36. Keidel SM, Hoyles RK, Wilkinson NM. Efficacy of tocilizumab for interstitial lung disease in an undifferentiated autoinflammatory disorder partially responsive to anakinra. *Rheumatology* 2014; 53: 573-574.
37. Mohr M, Jacobi AM. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: response to IL-6R blockade. *Scand J Rheumatol* 2011; 40: 400-401.
38. Cavalli G, Fallanca F, Dinarello CA, Dagna L. Treating Pulmonary Silicosis by Blocking Interleukin 1. *Am Journal of Resp and Critic Care Med* 2015. 191; 5: 596-598.
39. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-2082.
40. Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015; 9. pii: annrheumdis-2014-207109.