

El contenido de este material refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los de Merck & Co. Inc., ni los de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a la profesión médica.

Cualquier producto mencionado debe ser utilizado según la ficha técnica del fabricante. Antes de prescribir, por favor consulte la ficha técnica del producto.

AR EN SITUACIONES ESPECIALES

Paciente con artritis reumatoide y neumopatía intersticial

MARTA MEDRANO

HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET. ZARAGOZA

Introducción

La enfermedad intersticial pulmonar difusa (EPID) es una manifestación extraarticular frecuente en pacientes con artritis reumatoide (AR) con importante morbilidad y mortalidad^(1,2). La prevalencia de EPID en AR varía entre el 10 y casi el 50% dependiendo de los estudios⁽³⁾. Es más frecuente en pacientes fumadores, varones con anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA)⁽⁴⁾. La neumonitis intersticial usual (NIU) y la neumonitis intersticial no específica (NINE) son las formas más frecuentes de EPID en pacientes con AR⁽⁵⁾. Al inicio, el paciente puede estar asintomático o presentar de forma insidiosa disnea de esfuerzo y tos no productiva. A la auscultación, se objetivan crepitantes en bases, y las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo junto a una disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (*Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide*, DLCO). El estudio de tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) confirma el diagnóstico, siendo necesario llegar a la biopsia pulmonar en pocas ocasiones⁽⁶⁾. El empleo de fármacos modificadores de enfermedad (FAME) convencionales como metotrexato (MTX) y leflunomida (LFN), así como de los agentes biológicos como anti *Tumour Necrosis Factor* (anti TNF)^(3,7), rituximab^(7,8) y, más recientemente tocilizumab⁽⁹⁾ y abatacept⁽¹⁰⁾, podría desencadenar o agravar la EPID en pacientes con AR.

La prevalencia de EPID entre los pacientes con AR tratados con anti TNF es baja, encontrándose entre el 0,5 y 3%⁽⁷⁾, considerándose por tanto fármacos seguros en el control de la enfermedad inflamatoria articular. No obstante, previo al inicio y durante del tratamiento, será de vital importancia valorar las condiciones particulares del paciente como su edad, subtipo de EPID, comorbilidades, severidad y rapidez de la progresión de la afectación pulmonar.

Se presenta un caso de AR con severa afectación radiológica y deterioro en las pruebas de función respiratoria, desde el diagnóstico de la EPID, sin clínica respiratoria. Comentamos la evolución articular, pulmonar y la respuesta al tratamiento.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Paciente mujer de 81 años de edad, ama de casa, tres hijos, exfumadora de 20 cigarrillos/día desde hace ocho años. Sin alergias conocidas. Sin antecedentes quirúrgicos. Hipertensión arterial bien controlada. Fue remitida a la consulta de Reumatología para seguimiento de AR diagnosticada en otro centro por traslado de ciudad y domicilio.

Diagnosticada de AR seropositiva (factor reumatoide [FR] positivo y ACPA positivos) de 5 años de evolución. Tratamiento desde el inicio con MTX, inicialmente vía oral y posteriormente parenteral. Mantenía dosis de 15 mg/semana con buen control clínico y radiológico hasta los últimos tres meses, cuando refirió dolor inflamatorio poliarticular, signos inflamatorios en pequeñas articulaciones de manos y pies, rigidez matutina y limitaciones para las actividades de la vida diaria. Por este motivo su médico de Atención Primaria inició tratamiento con 10 mg de prednisona v.o. en dosis matutina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y remitió a Reumatología.

Desde la intensificación del tratamiento sintomático con corticoides y AINE, la paciente refería mejoría, negando fiebre, exantemas, nódulos, sequedad, disnea y tos, siendo además la anamnesis dirigida por aparatos y sistemas negativa.

Exploración física

Consciente, orientada, colaboradora, tensión arterial: 120/70 mm Hg. Índice de masa corporal: 30,4 kg/m². Auscultación cardíaca (AC): rítmica 68 lpm. Auscultación pulmonar (AP): crepitantes bibasales hasta campos medios. Abdomen: blando, depresible, sin masas ni megalias, ni edemas en miembros inferiores, ni datos de trombosis venosa profunda. Número de articulaciones tumefactadas (NAT): 12 carpos, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y temporomandibulares. Número de articulaciones dolorosas (NAD): 12. Escala visual analógica global (EVA global): 60/100. DAS 28: 6,92.

En esta primera visita y, ante la alta actividad de la enfermedad, se solicitó estudio de pruebas complementarias manteniendo el tratamiento con AINE y corticoides, pero aumentando el MTX a 20 mg/semana más ácido fólico, pauta que la paciente no toleró por efectos secundarios gastrointestinales. Por este motivo se inició protocolo de terapia biológica.

Analítica

Hemograma: hemoglobina (Hb): 11,2 g/dL; velocidad sedimentación globular (VSG): 92 mm/h, proteína C reactiva (PCR): 1,3 mg/dL; FR: 192 (UI)/mL, ACPA: 778 (UI)/mL. Bioquímica: enzimas hepáticas y musculares, función tiroidea, proteinograma, inmunoglobulinas, complemento, autoanticuerpos, orina, todo normal o negativo. Microbiología: serología para virus de la Hepatitis B (VHB), C (VHC), virus de inmunodeficiencia humana (VIH): negativa.

Electrocardiograma (ECG): ritmo sinusal 70 lpm.

Pruebas complementarias

Mantoux y Booster: negativo.

Protocolo de vacunaciones con el servicio de medicina preventiva: se inician vacunas para neumococo, meningococo, hemophilus, Hepatitis B y gripe.

Radiografía (Rx) tórax: aumento de la trama intersticial basal.

Ante los resultados de las pruebas complementarias, en la segunda visita se retira MTX, se mantiene tratamiento sintomático y se completa el estudio con pruebas funcionales respiratorias (PFR) y TACAR.

Espirometría:

- Capacidad vital forzada (FVC): 2,37 litros, 103%
- Volumen expirado max. en el 1º segundo (FEV1): 1,9 litros, 108%
- Relación FEV1/FVC: 87%

Difusión:

- DLCO: 13,7-55%
- *Transfer coefficient* (KCO): 4,37-92%.

TACAR: signos de fibrosis pulmonar de predominio en áreas subpleurales y en bases. Pequeñas adenopatías mediastínicas, bilaterales, de probable origen inflamatorio (Figura 1).

Diagnóstico

Artritis reumatoide establecida seropositiva [FR (+), ACPA (+)] activa.

EPID tipo NIU asociada a enfermedad de base. Bronquiectasias.

Hipertensión arterial (HTA).

Tratamiento y evolución clínica

Se decidió, tras valoración multidisciplinaria con Neumología, iniciar tratamiento de la AR con terapia biológica seguimiento de la afectación pulmonar y monitorización de riesgo de infección.

Se desestimaron los fármacos anti TNF y rituximab y se valoró tratamiento con abatacept o tocilizumab. A favor de abatacept, se consideró su buen perfil de seguridad en cuanto al menor riesgo de infecciones graves asociadas a su uso^(11,12), teniendo en cuenta la edad de la paciente y la presencia de bronquiectasias y, a favor de tocilizumab, se valoró su demostrada eficacia en monoterapia^(13,14).

Por tanto, se inició tratamiento con abatacept i.v. a dosis de 750 mg a las semanas 0, 2 y 4 seguido de mantenimiento cada 4 semanas en la pauta habitual (15). Al mes de iniciado el tratamiento, se realizó analítica que descartó toxicidad. Desde el punto de vista articular, a las 12 semanas la paciente refería mejoría subjetiva, NAD: 2, NAT: 2, EVA: 30 mm, VSG: 31 mm/h, DAS 28: 4,01. A pesar de mantener actividad, la mejoría desde el inicio aconsejaba mantener el tratamiento. Tras 24 semanas, la evolución articular fue favorable, objetivándose NAD: 2, NAT: 0, EVA: 20 mm, VSG 10 mm/h, DAS28: 2,68. Desde el punto de vista de la función respiratoria, no refería disnea, y en las PFR y en el TACAR, no había diferencias significativas. Por tanto se redujo a 5 mg/día la dosis de prednisona.

Tras 3 años de exposición a abatacept, persistía DAS 28 de baja actividad sin acontecimientos adversos, únicamente infecciones leves de vías respiratorias altas (Figura 2).

Las PFR y TACAR según criterio compartido con el servicio de Neumología, muestran un lento deterioro progresivo:

Espirometría:

- FVC: 2,18 litros, 107%
- FEV1: 1,9 litros, 115%
- FEV1/FVC: 87

Difusión:

- DLCO: 8,8-47%
- KCO: 3,66-64%

Test de la marcha a los 6 minutos: descenso de la saturación de O₂ (SaO₂) con el ejercicio (hasta 92%), distancia recorrida 433 m. SaO₂ basal: 95%.

TACAR: signos de fibrosis pulmonar de localización subpleural y de predominio en bases pulmonares que asocian bronquiectasias por tracción en ambos lóbulos inferiores. Pequeñas adenopatías paratraqueales (Figura 3).

La paciente sigue asintomática sin disnea, tos ni otra sintomatología respiratoria, por lo que aunque se observa un descenso de los valores espirométricos y de la difusión, así como leve progresión radiológica en la TACAR, se acuerda con Neumología no tratar la EPID y continuar el tratamiento de la AR con abatacept manteniendo seguimiento estrecho de la función pulmonar y posibles complicaciones infecciosas.

Bibliografía

1. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583-91.
2. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(5):443-8.
3. Makol A, Wright K, Matteson EL. Safe use of antirheumatic agents in patients with comorbidities. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):771-93.
4. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(6):979-82.
5. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136(5):1397-405.
6. Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía de práctica clínica de la artritis reumatoide. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf. Último acceso: Noviembre 2014.
7. Atzeni F, Boiardi L, Sallì S, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(7):649-57.
8. Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L. Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI): a pediatric case and systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(9):922-34.
9. Kawashiri SY, Kawakami A, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Eguchi K. A fatal case of acute exacerbation of interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tocilizumab. *Rheumatol Int*. 2012 Dec;32(12):4023-6.

10. Wada T, Akiyama Y, Yokota K, Sato K, Funakubo Y, Mimura T. A case of rheumatoid arthritis complicated with deteriorated interstitial pneumonia after the administration of abatacept. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2012;35(5):433-8.
11. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):25-32.
12. Curtis JR, Xie F, Chen L, Baddley JW, Beukelman T, Saag KG, et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1401-6.
13. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96.
14. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43-50.
15. Ficha técnica de Oencia®; abatacept (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

Bibliografía recomendada

- Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1:224-32.
- Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):372-84.
- Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012;380(9842):689-98.
- Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(3):262-7.
- Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1435-9.
- Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Raebel MA, Taharka A, Winthrop KL, et al. Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(4):394-402.
- Picchianti Diamanti A, Germano V, Bizzi E, Laganà B, Migliore A. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in the era of biologics. *Pulm Med*. 2011;2011:931342.

Galería fotográfica

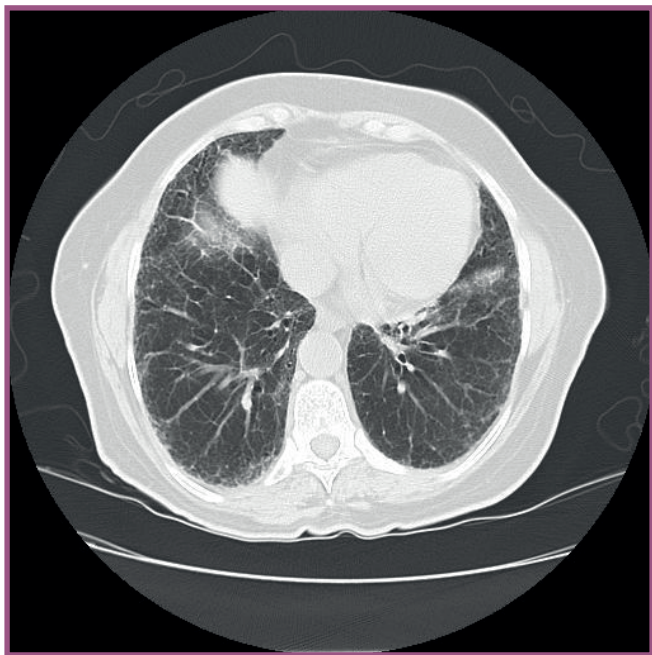


Imagen 1. TACAR al inicio con fibrosis pulmonar subpleural y en bases pulmonares, con bronquiectasias por tracción.

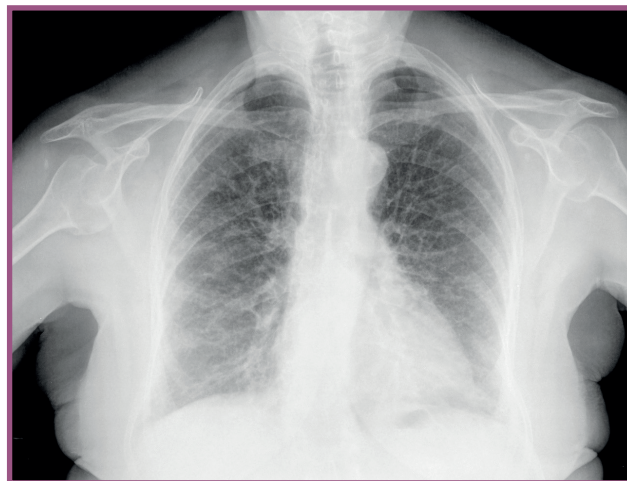


Imagen 2. Rx de control tras tres años de terapia biológica con abatacept sin evidentes cambios respecto a previas. Afectación intersticial pulmonar bilateral.

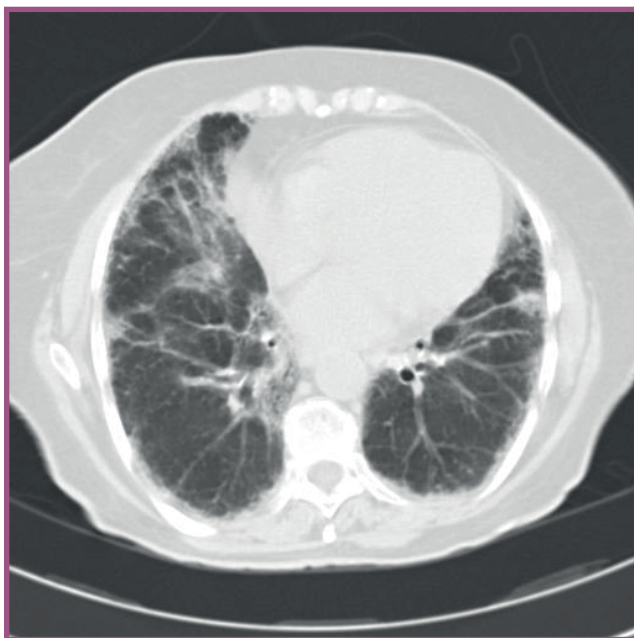


Imagen 3. TACAR evolutivo.

MSD no recomienda el uso de ningún producto de manera diferente a la descrita en su Ficha Técnica.



Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/Josefa Valcarcel, 38-28027 Madrid. www.msd.es.

Copyright © 2014 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co. Inc.,
Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.

CÓDEX: **RHEU-1091208-0019**

Creado: **Noviembre 2014**