

Estimado Editor:

Mucho me alegra que en la Revista Americana de Medicina Respiratoria tenga su lugar el "Ateneo de Casos Clínicos".

He leído con sumo interés el primero de ellos en el número de marzo de 2009, donde presentan un paciente masculino con esclerodermia y compromiso pulmonar intersticial (SSc-ILD). De más está decir que la discusión de los panelistas es de muy alto nivel y muy útil para la educación médica.

Sin embargo, me permito hacer algunos comentarios respecto de los tratamientos propuestos por algunos de los disertantes.

El trabajo de Demedts en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (IPF) del N Engl J Med 2005; 353: 2229-2242 compara resultados de prednisona-azatioprina vs prednisona-azatioprina-N acetil cisteína (NAC). Después de un año de tratamiento se muestra una menor caída en la Capacidad Vital y en la Difusión de CO en el grupo con NAC que puede ser significativa pero es relativamente pequeña y probablemente sin significancia clínica. Numerosos pacientes abandonaron el seguimiento, y esto puede dar un sesgo en los resultados. No se encontró beneficio en la sobrevida.

Es en base a este trabajo que se pregona el uso de NAC en la IPF. Si bien es un medicamento sin toxicidad y barato, me parece que el entusiasmo en su uso obedece a la falta de terapéuticas eficaces en la IPF. En nuestra muy modesta experiencia en el Hospital Posadas el tratamiento de la IPF con Prednisona -Azatioprina -NAC no ha mostrado en los resultados preliminares ningún beneficio en alrededor de 10 pacientes.

Es sabido que la fisiopatogenia de la IPF es distinta a la secundaria a colagenopatías, aún cuando el sustrato anatomopatológico sea el mismo (Neumonía Intersticial Usual). Tan es así que la evolución de ambas entidades es diferente; la mayoría de los trabajos muestra una sobrevida más prolongada en la secundaria a colagenopatías.

Por lo tanto el uso de NAC en la SSc-ILD por "extrapolación" parece, a mi entender, cuestionable. No he encontrado trabajos que la aconsejen en esta instancia. Quizás la Dra. Di Boscio, que lo comenta en el Ateneo Clínico, haya hablado personalmente con algún referente internacional como lo menciona y así tenga esa información.

Una opción terapéutica interesante con algunos trabajos que muestran cierto beneficio en la SSc-ILD es el Micofenolato, un inhibidor de la proliferación de linfocitos. Es usado para prevenir el rechazo en trasplante de órganos sólidos y en varias enfermedades renales y autoinmunes. Aparte de su acción antiinflamatoria, sus propiedades antiproliferativas lo han hecho un agente atractivo para fibrosis pulmonar en general.

Uno de los trabajos que reportan su beneficio en la SSc-ILD es de la Dra. Ana Zamora, quien nos visitó en 2007 en el Congreso de la AAMR en Tucumán (Respir Med 2008;102: 150-155). Tam-

bién la Dra. Andrea Pino en la página web de la Sección Intersticio de la AAMR comenta otro trabajo con Micofenolato en colagenopatías (Chest 2006; 130: 30-36).

Pido que no se tomen estos comentarios como una crítica a la discusión del caso clínico que, repito, es excelente, sino como un pequeño aporte al conocimiento de esta entidad tan compleja.

Saludo con afecto

**Dr. Marcelo Fernández Casares**  
Sub-Coordinador  
Sección Intersticio de la AAMR

Agradecemos al Dr. Fernández Casares el interés en responder a nuestras opiniones.

Estamos totalmente de acuerdo en su afirmación de que no hay evidencia en la literatura para extrapolar el uso de aminoacilcisteína (NAC) en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) hacia la neumonía intersticial inespecífica (NSIP) idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo. Efectivamente, hemos discutido con el Dr. Ron du Bois (junto con los Dres. Talmadge King y Athol Wells, los consultores habituales de nuestro hospital) esta conducta y es la práctica que ha adquirido el Brompton Hospital luego de la publicación del estudio Ifigenia. Sin embargo, más allá del respeto que nos merecen las opiniones del Dr. Du Bois, no es ésta una razón suficiente sino que creemos que hay algunos argumentos que pueden justificar su uso. Un argumento podría ser el aceptar que la NSIP puede representar un estadio temprano de la FPI como puede sugerirlo la coexistencia de ambos patrones histológicos en un mismo paciente<sup>1</sup> o el hecho de que la fibrosis pulmonar familiar con mutaciones en el gen de la proteína C del surfactante pueda manifestarse con FPI, NSIP o neumonía intersticial descamativa (DIP). Esto último podría sugerir que estas entidades pudieran ser expresiones diferentes de un mismo proceso patogénico<sup>2</sup>. Si bien hay alguna evidencia experimental de la existencia de actividad inflamatoria en la NSIP (especialmente en lo relacionado a la actividad de la metaloproteínasa 2 y al aumento de la actividad de los linfocitos T) que no coinciden con la hipótesis patogénica actual de la FPI (que no incluye la inflamación) parece evidente para varios autores que muchos de los pacientes con patrón histológico de NSIP tienen en realidad una FPI (aunque obviamente no todos). El marcador diagnóstico de la neumonía intersticial usual (UIP) son los focos fibroblásticos, pero los mismos son también aceptados como parte de la NSIP y el decidir si el infiltrado es "parcheado" o no es necesariamente subjetivo, aún para patólogos experimentados. Por lo tanto, aún en estudios llevados a cabo por expertos hay cierto grado de superposición entre pacientes con NSIP fibrosa y UIP. Esto puede explicar porqué ciertos pacientes con FPI tienen una mejor sobrevida que

la esperada para este diagnóstico histológico o ciertas cohortes tengan mejor sobrevida que la esperada o que otras publicadas quizás porque contienen más NSIP fibróticas que “verdaderas UIP”<sup>3</sup>. En realidad, el desafío hoy en día es saber si la NSIP realmente existe como una entidad independiente y debería ser considerada por el momento (al decir de Athol Wells) una “entidad en espera”<sup>4</sup> hasta que se definan más certidumbres sobre las enfermedades intersticiales.

En este contexto de incertidumbre y ante una enfermedad que es la principal causa de muerte de la esclerosis sistémica hoy en día<sup>5</sup> aún sin el apoyo de la evidencia creemos que es sostenible utilizar una droga que no tiene alta incidencia de efectos adversos ni elevado costo como la NAC habida cuenta de que los resultados positivos obtenidos con la ciclofosfamida (CFM) tampoco son tan alentadores ya que no han modificado la sobrevida y (como fue analizado en el ateneo) pueden tener sus sesgos de selección (aunque por supuesto está plenamente justificado su uso). El razonamiento sería que si la NAC en la FPI es útil y ciertas NSIP quizás sean en realidad FPI (y estas serían las que tendrían peor pronóstico) quizás el uso de NAC, las podría beneficiar sin pagar un alto costo ni en efectos adversos ni en erogación económica.

En cuanto a nuestra experiencia personal tenemos más de 40 pacientes tratados pero obviamente ni nuestros pacientes ni los del Dr. Fernández Casares merecen el menor análisis. Los efectos del uso de drogas requieren estudios prospectivos controlados en un contexto completamente diferente del de la práctica clínica habitual, por lo cual la discusión de los mismos no es en absoluto pertinente para la evaluación de efectividad.

Respecto del uso del micofenolato, sabemos que muchos reumatólogos comparten el entusiasmo del Dr. Fernández Casares, entusiasmo que está justificado aunque también proviene de una extrapolación, ya que desde que fueron publicados en 2005 los resultados favorables de micofenolato en la glomerulonefritis lúpica, esta droga se transformó en una alternativa muy atractiva (no en un complemento) para la CFM<sup>6</sup> y hay gran volumen de evidencia publicado sobre su eficacia. Pero la esclerodermia no es lupus. Hay un único estudio de cohorte de 109 pacientes tratados vs 63 controles que mostró que mofetil micofenolato (MMF) era “al menos igual” que otros tratamientos y era bien tolerado<sup>7</sup>. Los estudios dirigidos a evaluar la eficacia específicamente sobre enfermedad pulmonar tienen escasísimo número de pacientes (cinco en el caso del de Lioussis) o son observaciones retrospectivas (como los 17 casos del estudio de Zamora citado por Fernández Casares). Pero en todos los casos, el planteo del uso del MMF es (como en el lupus) generar una alternativa a la CFM, no sumarla a la misma. Generar hoy con la

evidencia disponible un estudio prospectivo como el de Zamora sería éticamente cuestionable ya que no podría probarse MMF contra placebo ya que debería probarse contra la mejor opción disponible, es decir CFM, para demostrar, no que es mejor, pero sí que al menos es igual.

Coincidimos con la mayor parte de las opiniones vertidas en los artículos sobre esclerodermia en general acerca de que los resultados de seguridad de MMF garantizan y estimulan la realización de ensayos clínicos controlados para probar el uso de MMF comparado con CFM (en nuestro caso para enfermedad pulmonar) pero no compartimos la idea de que haya un sustrato fisiopatológico para asociar ambas drogas y no creemos que hoy haya (excepto en caso de contraindicaciones para el uso de CMF) una buena razón para sustraer a los pacientes el uso de una droga de eficacia probada en estudios bien randomizados y bien controlados como la CFM para sustituirla por una droga testeada en forma no sistemática en unos pocos pacientes. En el futuro, las cosas pueden cambiar. Pero hoy la esclerodermia no es el lupus.

## Bibliografía

1. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722-1727.
2. Thomas AQ, Lane K, Phillips J et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1322-1328.
3. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2213-2217.
4. Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific Interstitial Pneumonia Nobody Said It's Perfect. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164: 1553-1554.
5. Steen V, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66:940-944
6. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2219-28.
7. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 442-5.
8. Lioussis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 200; 45: 1005-8.

Silvia Quadrelli<sup>1</sup> – Valentina Di Boscio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Alfredo Lanari UBA – Hospital Británico de Buenos Aires

<sup>2</sup>Instituto de rehabilitación Psicosfísica - GCBA