



## ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ENFERMEDAD DE TEJIDO CONECTIVO (EPID-EAS): ESTUDIO MULTICENTRICO RETROSPECTIVO.



Marta Garcia Moyano<sup>1</sup>, Florencia Vivero Acosta<sup>2</sup>, Daniel Martín Iglesias<sup>1</sup>, Juan Enghelmayer<sup>3</sup>, Diana Lancellotti<sup>2</sup>, Adrián Gaser<sup>4</sup>, Federico Campins<sup>2</sup>, Javier Sebastiani<sup>5</sup>, Pablo Malfante<sup>2</sup>, Guillermo Ruiz Irastorza<sup>1</sup>

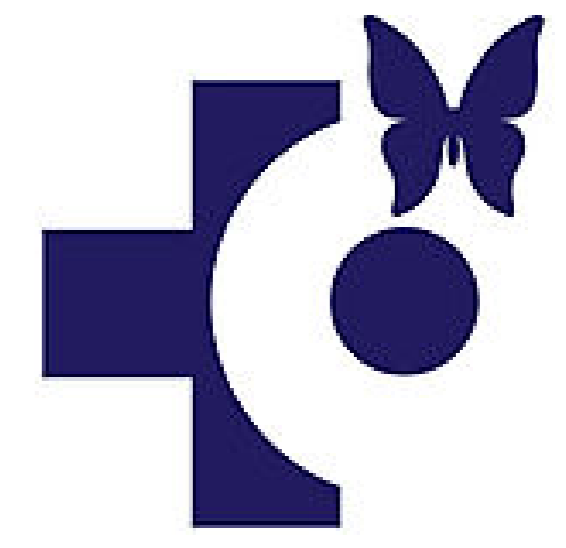
<sup>1</sup>Hospital U. Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España. BioCruces Bizkaia.

<sup>2</sup>Hospital Privado de Comunidad, Mar Del Plata, Argentina

<sup>3</sup>Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup>Diagnóstico Médico, Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup>Clinica Pueyrredón, Mar Del Plata, Argentina



### INTRODUCCION

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una manifestación común de enfermedad autoinmune sistémica (EAS), siendo una de las principales causas de morbilidad en los pacientes afectados. En muchos casos la EPID se mantiene estable o se comporta como una enfermedad lentamente progresiva; sin embargo, un porcentaje significativo muestra progresión a pesar del tratamiento con inmunosupresión intensa. La naturaleza multidisciplinar de estas patologías y su heterogeneidad en la presentación clínica conlleva a menudo disparidad en el manejo de las mismas.

### OBJETIVO

El principal objetivo de este estudio ha sido describir las características demográficas, funcionales y radiológicas basales, los tratamientos administrados, evaluar la progresión en base a funcionalismo pulmonar y objetivar el desenlace, definido como infección grave o muerte, de una cohorte multicéntrica de pacientes con EPID asociada a EAS.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo multicéntrico, realizado en 30 centros de atención especializados en EPID con abordaje multidisciplinar de Argentina, Uruguay (cohorte EPIMAR) y España (cohorte Cruces). Se incluyeron datos de pacientes en seguimiento desde enero de 2017 a julio de 2019, incluyendo datos sobre inmunosupresión inicial (TI) y evolución de funcionalismo (CVF%, DLCO%) a los 6-12 meses tras la aplicación de la misma.

EPID-ETC fue definida como presencia de imágenes pulmonares sugestivas de EPID en tomografía de tórax con cortes de alta resolución (TCAR) asociadas a ETC definida de acuerdo a criterios clasificatorios internacionales (6-9).

Se analizó evolución de acuerdo a la variación del %CVF respecto del basal a los 6-12 meses del tratamiento inmunosupresor. Se consideraron los siguientes desenlaces evolutivos: progresión: caída de la %CVF >10%; estabilidad: con variación de %CVF < 10% (ascenso o descenso); mejoría: ascenso del %CVF > 10% respecto de valor basal.

### RESULTADOS

Se analizaron 140 pacientes, de los cuales 120 (85,7%) eran mujeres y 48 (34,3%) tenían antecedentes de tabaquismo (actual o previo). La edad media al diagnóstico de EPID fue 50,3 años (DS 13,4).

La EAS más frecuentemente asociada a EPID fue esclerosis sistémica (ES) (51,5%), seguido de miopatía inflamatoria (PM/DM) (30,7%), Síndrome de Sjögren (Ssj) (14,3%), EMTC (2%) y ETC indiferenciada (1,5%).

El tiempo medio de evolución de la ETC al momento del diagnóstico de EPI fue de 32.6 meses (0-264). El tiempo medio de instauración del tratamiento inmunosupresor desde el diagnóstico de EPID fue de 14.6 meses (1-181). Hubo escasa comorbilidad respiratoria (asma 2,9%, EPOC 1,4%, insuficiencia cardíaca 7%).

Los anticuerpos más frecuentemente hallados fueron: ANAs (80,7%), anti-Ro/Ssa (33,6%), Scl70 (30%), Ac de miositis (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, MDA5, tRS) (22,5%) y anti-centrómero (17%).

Las características respecto a patrones tomográficos, parámetros funcionales pulmonares, tratamiento inmunosupresor recibido, infecciones graves y muerte se resumen en tabla 1.

### CONCLUSIONES:

1- La terapia inmunosupresora administrada de forma precoz puede modificar la evolución de la EPID-ETC: existe asociación entre el inicio tardío del tratamiento inmunosupresor y empeoramiento funcional.

2- El 79% de los pacientes mostró mejoría o estabilidad tras el tratamiento.

3- El 26,5% de las EPID asociadas a ES presentó progresión a pesar de la inmunosupresión, mientras que las miopatías inflamatorias y otras EAS mostraron mejor respuesta.



	TOTAL (ES, PM/DM, SJÖGREN, EMTJ) n=140	ES n=72	PM/DM n=43
Evolución de ETC < 2 años	93 (66,4%)	45 (62,5%)	32 (74,4%)
Inicio precoz de tratamiento*	89 (64%)	44 (62%)	29 (67,4%)
Hipertensión pulmonar <sup>‡</sup>	20 (14,3%)	<b>16 (22,2%)</b>	4 (9,3%)
EPID Subclínica	18 (13%)	<b>10 (14%)</b>	3 (7%)
<b>PATRONES RADIOLÓGICOS</b>			
NIU	14 (10%)	8 (11%)	3 (7%)
NINE	88 (63%)	<b>52 (72,2%)</b>	<b>26 (60,5%)</b>
NO	7 (5%)	2 (2,8%)	5 (11,6%)
Superposición NINE/NO	14 (10%)	5 (7%)	4 (9,3%)
Otro <sup>+</sup>	8 (5,7%)	2 (2,8%)	5 (11,6%)
<b>PARÁMETROS FUNCIONALES PULMONARES</b>			
Desaturación en la marcha	60 (45,7%)	29 (40,3%)	23 (53,5%)
%CVF basal; media (DS)	70 (18,8)	71 (20,6)	66,8 (16,3)
%CVF >70% del teórico	71 (50,7%)	38 (52,8%)	17 (39,5%)
%CVF < 70% del teórico	69 (49,3%)	34 (47,2%)	26 (60,5%)
%DLCO basal; media (DS)	58,5 (19)	58 (18,6)	58,2 (21,2)
%CVF 6-12 meses; media (DS)	71,3 (18,3)	69,8 (18,2)	72 (19,2)
%DLCO 6-12 meses; media (DS)	60,1 (18)	59 (18,5)	61,2 (19,7)
<b>TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR</b>			
Dosis media diaria prednisona (mg)	17,8 (18,4)	10,6 (10,7)	24,2 (22,6)
Pulsos de corticoides	41 (29,3%)	16 (22,2%)	21 (48,8%)
Ciclofosfamida	72 (51,4%)	<b>49 (68%)</b>	19 (44,2%)
Micofenolato	20 (14,3%)	11 (15,3%)	5 (11,6%)
Azatioprina	17 (12%)	4 (5,6%)	8 (18,6%)
Uso de glucocorticoides solos	13 (9,3%)	1 (1,4%)	6 (14%)
DMARDs <sup>^</sup>	10 (7%)	3 (4,2%)	3 (7%)
Rituximab	6 (4,3%)	2 (2,8%)	2 (4,7%)
<b>DESENLACES</b>			
Infecciones graves	15 (10,7%)	11 (15,3%)	2 (4,7%)
Muerte	6 (4,3%)	5 (7%)	1 (2,3%)

Tabla 1.

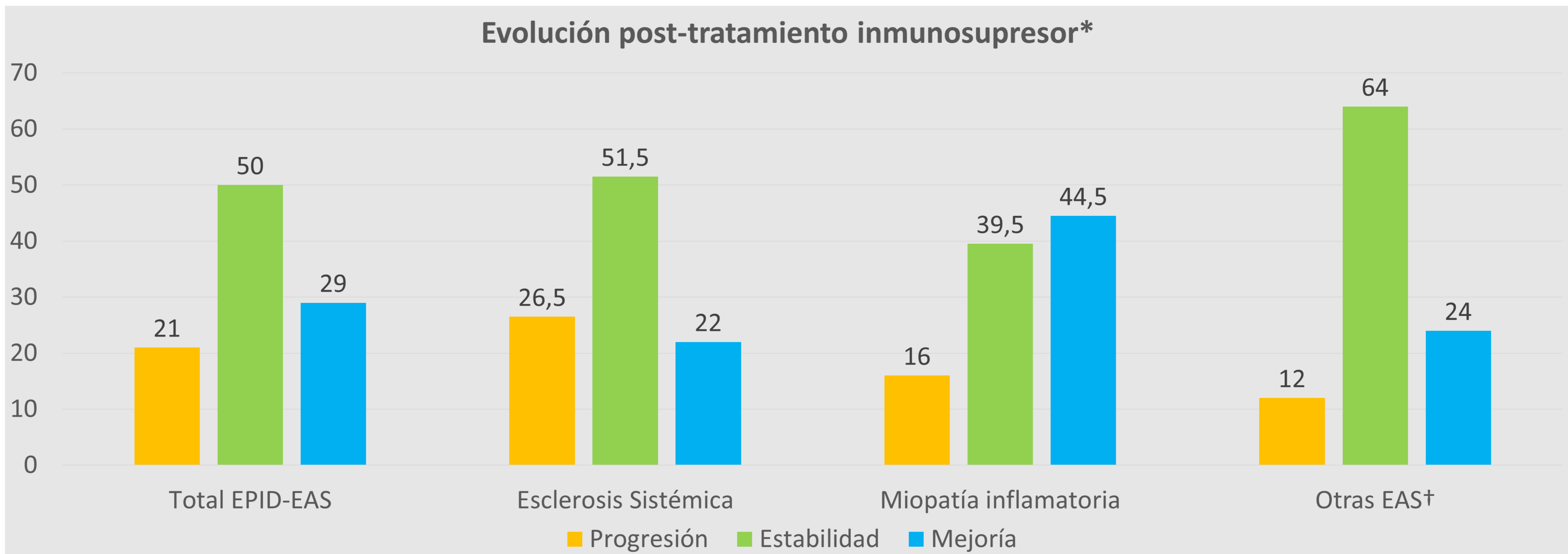
\*Tratamiento inmunosupresor iniciado dentro de los 12 meses desde el diagnóstico de la EPID.

+ Otro patrón radiológico: fibroenfisema, neumonía intersticial linfoidea, indiferenciado.

‡PASP > 50 mmHg por ecocardiograma Doppler.

<sup>^</sup>DMARDs: metotrexate, hidroxicloroquina.

Gráfico 1.



\*Progresión: descenso de %CVF mayor al 10%, Estabilidad: %CVF con variación menor al 10%, Mejoría: ascenso del %CVF mayor al 10% respecto del valor basal.

†Síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad del tejido conectivo indiferenciada.

Se realizó análisis multivariante de la variable **empeoramiento** con regresión logística binaria. Se incluyen las variables de interés con p valor univariante <0.1 (Tabla 2).

Con este análisis se asocian de forma independiente a empeoramiento, el tiempo al tratamiento, las infecciones graves y la dosis media diaria de prednisona: por cada mes de retraso en el inicio en el tratamiento, aumenta el riesgo de empeoramiento un 3.9%; padecer infecciones graves multiplica el riesgo de empeoramiento por 5 y por cada mg de prednisona diario de media aumenta el riesgo de empeoramiento un 3.1%.

Modelo inicial	OR (IC95%)	Modelo final	Valor p
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	Valor p
<b>Tiempo de la EPID al tratamiento</b>	<b>1.03 (1.003-1.07)</b>	<b>1.04 (1.01-1.07)</b>	<b>0.008</b>
Esclerodermia	2.60 (0.61-11.11)		
Pulsos GC	1.37 (0.29-6.55)		
Micofenolato	4.27 (0.84-21.66)		
<b>Infecciones graves</b>	<b>4.94 (0.86-28.38)</b>	<b>4.78 (1.03-22.04)</b>	<b>0.037</b>
CVF basal	1.03 (0.99-1.06)		
<b>Dosis media diaria GC</b>	<b>1.06 (1.01-1.10)</b>	<b>1.03 (1.003-1.06)</b>	<b>0.07</b>