



Original

¿Son necesarias las dosis elevadas de prednisona para el tratamiento de la neumopatía intersticial en la esclerosis sistémica?

Dionisio Pérez Campos^{a,*}, Miguel Estévez Del Toro^a, Aisa Peña Casanovas^b, Pedro Pablo González Rojas^b, Lisvenia Morales Sánchez^c y Ángela Rosa Gutiérrez Rojas^d

^a Servicio de Reumatología, Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

^b Servicio de Radiología, Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

^c Servicio de Neumología, Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

^d Servicio de Bioestadística, Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de mayo de 2011

Aceptado el 12 de noviembre de 2011

On-line el 7 de febrero de 2012

Palabras clave:

Ciclofosfamida

Dosis alta y baja de prednisona

Esclerosis sistémica

Neumopatía intersticial

R E S U M E N

Introducción: La neumopatía intersticial (NI) en el curso de la esclerosis sistémica (ES) constituye la causa principal de morbilidad y mortalidad.

Objetivos: Evaluar si el uso de prednisona en altas o bajas dosis combinado con ciclofosfamida intravenosa (iv) resulta igualmente eficaz en el tratamiento de la NI en la ES.

Método: Se realizó un estudio explicativo experimental tipo ensayo clínico, aleatorizado y a simple ciego, donde se reclutó a 23 pacientes con ES y NI. Se evaluaron dos esquemas de tratamientos; grupo A: 13 pacientes con ciclofosfamida (iv) mensual durante 6 meses y bimensual durante los 6 meses restantes, prednisona (1 mg × kg × día) 4 semanas y después se rebajó la dosis a 5 mg cada 2 semanas hasta 10 mg, y grupo B: 10 pacientes con ciclofosfamida (iv) y prednisona por vía oral 10 mg diaria.

Resultados: Se muestran las diferencias significativas al inicio del estudio en la CVF y el patrón en panel de abejas entre ambos grupos, resultando desfavorecido el grupo de dosis altas. Al concluir el tratamiento, el grupo de bajas dosis logró una mejoría de las lesiones radiológicas y del índice de Warrick, a diferencia del grupo de dosis altas. Las restantes variables experimentaron mejoría en los dos grupos, sin marcada desigualdad. Se presentaron de forma similar reacciones adversas ligeras. Dos pacientes abandonaron la investigación.

Conclusiones: Una combinación de dosis bajas de esteroides con ciclofosfamida es eficaz en el tratamiento NI especialmente en las formas activas. Los resultados no muestran diferencias respecto al grupo con altas dosis, pero el tamaño muestral y la mayor gravedad evolutiva de los pacientes con altas dosis, obligan a otros estudios para confirmar estos datos.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Are High Doses of Prednisone Necessary for Treatment of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis?

A B S T R A C T

Introduction: Interstitial lung disease (ILD) as part of systemic sclerosis (SS) is a leading cause of morbidity and mortality.

Objectives: To evaluate the use of intravenous pulse cyclophosphamide combined with low and high doses of prednisone in the treatment of ILD in SS is equally effective.

Method: An experimental, exploratory and randomized single-blind clinical trial was conducted at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital from September 2006 to December 2009, including 23 patients with SS and ILD. Two treatment schedules were evaluated and randomly assigned. Group A was composed of 13 patients with a monthly dose of cyclophosphamide (ev) for 6 months and a twice-monthly dose for the remaining 6 months, prednisone (1 mg × kg × day) 4 weeks and then the dose was lowered to 5 mg every 2 weeks up to 10 mg. Group B: 10 patients with cyclophosphamide (ev), oral prednisone 10 mg daily.

Keywords:

Cyclophosphamide

High and low doses of prednisone

Interstitial lung disease

Systemic sclerosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dionisio.perez@infomed.sld.cu (D. Pérez Campos).

Results: There are significant differences at onset of CVF and the honeycomb pattern between both groups, where the high dose group was at a disadvantage. At the end of treatment the low dose group achieved improvement of radiologic lesions and the Warrick index, unlike the high dose group. The remaining variables experienced improvement in both groups without marked inequality. Similarly, slight adverse reactions were present in both groups. Two patients dropped out of the study.

Conclusions: A combination of low dose steroids with cyclophosphamide is effective in interstitial lung disease treatment especially in active disease, and results did not show differences regarding the high dose group but the sample size and the evolutionary severity of high dose patients oblige other studies to verify this data.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida, caracterizada por cambios inflamatorios, vasculares y fibróticos que afectan fundamentalmente a la piel y otros órganos internos, sobre todo pulmones, riñones, corazón y aparato gastrointestinal¹. Aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollan una neumopatía restrictiva de moderada a severa, donde la mayor declinación de la función pulmonar ocurre en los primeros 3 a 5 años de iniciados los síntomas². La neumopatía intersticial (NI) es la causa principal de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad, tiene un curso muy variable, por lo que no se ha podido identificar el subgrupo de paciente que evolucionará hacia una neumopatía agresiva y rápida³.

Una vez establecida la fibrosis intersticial, es resistente a las modalidades actuales de tratamiento, por lo que es muy probable que una terapia agresiva con agentes inmunosupresores sea muy eficaz al comienzo del proceso nosológico⁴. El desarrollo de métodos diagnósticos, como la tomografía computarizada (TC) y el estudio citológico del lavado broncoalveolar, permite la identificación de una NI en las primeras etapas⁵.

Varios agentes han sido evaluados como tratamiento, pero solo la ciclofosfamida utilizada por vía oral o intravenosa, ha demostrado ser eficaz. Los resultados indican que la ciclofosfamida tiene efectos modificadores sobre la función pulmonar y las medidas de respuesta, como la disnea, la calidad de vida, la capacidad funcional y el grosor de la piel^{6,7}. Existe escasa evidencia sobre estudios que evalúen la asociación entre los esteroides y la ciclofosfamida en el tratamiento de la NI. Pakas et al.⁸ y Whanchu et al.⁹ en sus estudios reportan mejoría de la función respiratoria con ciclofosfamida y dosis altas de prednisona, por lo que se decide evaluar si el uso de prednisona en dosis altas o bajas combinado con ciclofosfamida por vía intravenosa resulta igualmente eficaz en el tratamiento de la NI en la ES.

Método

Se realizó un estudio explicativo, experimental, tipo ensayo clínico, aleatorizado y a simple ciego en el Hospital Hermanos Ameijeiras, durante el periodo comprendido desde septiembre 2006 de hasta diciembre de 2009. Se incluyó a 23 pacientes con NI en el curso de la ES que cumplieron los criterios de clasificación de ES (ACR 1980)¹⁰ y se excluyó a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva según VEF_1 /capacidad vital forzada (CVF) > 70% de lo pronosticado, con historia de exposición ocupacional y pacientes con trastornos que afectan la función pulmonar como: IMA, fallo cardíaco congestivo, enfermedad valvular severa, enfisema e hipertensión pulmonar.

La NI se consideró en pacientes con ES, por la presencia de un patrón de afectación pulmonar en vidrio esmerilado o panal de abejas en tomografía de alta resolución, y/o la presencia de una alveolitis activa en el conteo celular del lavado broncoalveolar con manifestación clínica o no de disnea de esfuerzo, acompañado

de una disminución de la CVF en la prueba funcional respiratoria (PFR)¹¹. El protocolo de esta investigación fue aprobado por la comisión científica del Hospital Hermanos Ameijeiras, centro del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, y los participantes dieron por escrito su conformidad. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a dos esquemas de tratamientos. Cada paciente se reclutó de forma consecutiva; una vez evaluados los criterios antes expuestos, quedaban incluidos en el estudio y se le asignaba el tratamiento correspondiente, con el auxilio de un listado de números aleatorios obtenido previamente de manera computarizada con el empleo del programa Asal. Quedaron conformados dos grupos de pacientes con diferentes esquemas de tratamiento:

- Grupo A, dosis altas (13 pacientes): se administró ciclofosfamida en pulsos endovenoso a razón de 0,75 mg a $1g \times m^2$ de superficie corporal (dosis máxima 1 g) mensual, durante 6 meses y bimensual los 6 meses restantes, más prednisona a $1mg \times kg \times día$ durante 4 semanas y después se fue disminuyendo la dosis a razón de 5 mg cada 2 semanas hasta llegar a 10 mg.
- Grupo B, dosis bajas (10 pacientes): se administró ciclofosfamida a igual dosis y de igual forma que el primer grupo, unida a prednisona por vía oral 10 mg diaria. Para la prevención de las náuseas y vómitos, se administró ondansetron (8 mg) y se orientó la ingesta de 3 a 4 l de agua para prevenir la cistitis hemorrágica.

Evaluación inicial

Se realizó examen clínico completo, incluyendo la medición del índice de disnea y el índice de grosor cutáneo (Rodnan modificado). Los pacientes se clasificaron en la forma clínica difusa y limitada de acuerdo con la extensión cutánea según Leroy¹².

Investigaciones: hemograma completo, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, creatinina, glicemia, TGO, TGP, CPK, LDH, Addis de 2 h, proteinuria de 24 h, serología (VDRL), VIH, anticuerpo para virus C, antígeno de superficie, anticuerpos antinucleares (ANA \times IF), ecocardiograma, radiografía de tórax, PFR, TC, broncoscopia y estudio citológico del lavado broncoalveolar.

Se realizó además recuento hemático periférico a los 15 días de administrado cada pulso de ciclofosfamida, con ajustes de dosis cuando el conteo de leucocitos < 3×10^9 .

El síntoma disnea se evaluó por medio de una escala Likert (tabla 1) 0-4 puntos en el sentido de un menor a mayor grado de disnea: 0: ninguna; 1: disnea de esfuerzo después de dos tramos de escalera; 2: disnea de esfuerzo después de un tramo de escalera; 3: disnea de esfuerzo con menos de un tramo de escalera o en el llano a su propio paso; 4: disnea de reposo.

La PFR se realizó con un equipo Ergocid-plus. Mediante la realización de una espirometría con inspiración y espiración forzada, se midieron el volumen inspiratorio y el espiratorio¹⁴. Se definió un patrón restrictivo cuando hay una caída de la CVF $\leq 80\%$.

Intensidad: se consideró ligera (79-65%), moderada (64-49%), severa (48-35%) y muy severa (< 34%).

Tabla 1
Índice de grosor cutáneo (Rodnan modificado)¹³

Escala 4 grados.	Grado 0: piel normal. Grado 1: piel engrosada. Grado 2: engrosamiento de la piel, no permite pinchar o pellizcar. Grado 3: engrosamiento de la piel que no permite moverla.
Áreas anatómicas: 17.	Zonas centrales: cara, superficie anterior del tórax y abdomen. Zonas bilaterales: dedos, dorsos de las manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas, dorsos de los pies.

Puntuación máxima: 51 unidades.

La TC de pulmón se realizó en un tomógrafo multicortes de 40 canales con reconstrucción multiplanal, efectuando cortes finos de 0,1 mm. Se evidenció la presencia de dos patrones de aspecto anormal y el patrón normal. La NI se demuestra por la presencia de dos patrones de aspecto anormal («vidrio esmerilado» y «panal de abejas»)¹⁵.

El «vidrio esmerilado» su aspecto se define por un aumento de la densidad del parénquima pulmonar, que constituye un patrón reticular fino de opacidades curvilíneas que determinan espacios radio transparentes entre 1-2 mm de diámetro. En presencia de opacidades ligeras en vidrio esmerilado en la zona subpleural basal posterior fueron adicionados cortes en posición prono para excluir la posibilidad de efectos de gravitación que causan aumento de la densidad parenquimatosa. El segundo patrón con aspecto de panal de abejas es reticular mediano, definido como líneas subpleurales, septales engrosadas o bordes subpleurales parenquimatosos, los espacios aéreos tienen un diámetro entre 3 y 10 mm.

Las lecturas y la valoración semicuantitativa del deterioro radiológico pulmonar se realizaron por medio del índice de Warrick¹⁶ y fueron efectuadas por dos radiólogos, cualquier diferencia en la interpretación fue resuelta por consenso. Las lesiones elementales consideradas en la puntuación desde uno hasta 5 de acuerdo con la gravedad fueron: 1, opacidades en vidrio esmerilado; 2, irregularidades en los bordes pleurales; 3, líneas septales por engrosamiento de tabiques interlobulares y las subpleurales (engrosamiento lineal a 1 cm de la pleura); 4, panal de abejas, y 5, áreas quísticas subpleurales de pared engrosada.

Además, la puntuación de Warrick asigna valores entre 1 y 3 de acuerdo con el número de segmentos afectados por el tipo de lesión. Una puntuación 1 indica que la lesión está presente de 1 a 3 segmentos; una puntuación de 2 se encuentra presente de 4 a 9 segmentos, y en la puntuación 3 la lesión está presente en más de 9 segmentos. Las puntuaciones para la gravedad y el grado de lesión son adicionadas para proporcionar una puntuación TC total que oscila entre 0 y 30.

Broncoscopia y estudio citológico del lavado: los porcentajes de leucocitos polimorfonucleares $\geq 3\%$ y eosinófilos $\geq 2\%$ se consideraron patológicos, por consiguiente un lavado broncoalveolar activo¹⁷.

Se realizaron una evaluación clínica y un chequeo de hemograma con diferencial cada mes antes de administrar ciclofosfamida.

Evaluación final: al concluir el tratamiento, se realizó un examen clínico completo, incluyendo la medición de los índices de disnea y grosor cutáneo, exámenes hematológicos, ecocardiograma, radiografía de tórax, PFR, TC, broncoscopia y estudio citológico del lavado. No se evaluaron a 2 pacientes que abandonaron el estudio.

Procesamiento estadístico

Los datos recolectados fueron procesados por medio del paquete estadístico SPSS Vs11.5. Se emplearon medidas de resumen para

variables cualitativas (frecuencias absolutas y relativas) y para las variables cuantitativas (promedios \pm desviación típica o estándar). Para determinar la distribución homogénea de ambos grupos respecto a condiciones basales, se empleó la prueba de homogeneidad mediante el estadígrafo de la chi al cuadrado y con el empleo de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney se evaluó la diferencia promedio entre los dos grupos para el tiempo de evolución de la enfermedad. Se empleó además la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas para evaluar el cambio que se obtuvo después del tratamiento en la extensión pulmonar mediante el índice de Warrick.

Se consideró un grupo de variables principales después del tratamiento, que fueron analizadas en cada grupo y comparadas entre ellos mediante la prueba no paramétrica de Mann y Whitney.

En todos los test estadísticos empleados se consideró un nivel de significación de 0,05.

Resultados

En la tabla 2 se recogen las características basales de ambos grupos: el grupo A quedó constituido por 10 pacientes, todas mujeres, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 61,6 meses, 8 de la forma clínica difusa y 2 de la limitada. Se obtuvo un índice de disnea de 3,5 y de grosor cutáneo de 20,5; hubo predominio del lavado broncoalveolar activo. Este grupo tuvo un valor promedio menor de la CVF, mayor número de pacientes con patrón en panal de abejas y un índice de Warrick superior en relación con el grupo B. El total de pacientes con ANA positivos fue de 7. En el grupo B, con 13 pacientes, todas mujeres, y un tiempo de evolución de la enfermedad de 67,2 meses, 9 resultaron de la forma clínica difusa y 4 de la limitada, con predominio del patrón en vidrio esmerilado en la TC y del lavado broncoalveolar activo, además de un índice de disnea y un grosor cutáneo de 3,1 y 16,8, respectivamente, con positividad de ANA en 9 pacientes. Una paciente de cada grupo no culminó la investigación. En el grupo A falleció una paciente debido a un tromboembolismo pulmonar y completó un mes de tratamiento, y en el grupo B se interrumpió porque la paciente desarrolló una anemia hemolítica después del tercer mes de tratamiento. Ninguna de las causas de abandono fue atribuida al tratamiento.

Tabla 2
Características generales iniciales

	Dosis altas n = 10	Dosis bajas n = 13	p
Duración de la enfermedad (meses promedio)	61,6	67,2	0,75
Formas clínicas			0,55
Limitada	2	4	
Difusa	8	9	
Índice de disnea (promedio)	3,5	3,1	0,17
Índice de grosor cutáneo (promedio)	20,5	18,6	0,19
CVF (promedio) ^a	51,8	67,7	0,03
Patrones en TC ^b			0,13
Normal	1	1	
Vidrio	2	8	
Panal	7	4	
Índice de Warrick (promedio)	9,4	4,3	0,015
Lavado broncoalveolar			0,55
Activo	8	9	
Pasivo	2	4	
Anticuerpo antinuclear positivo	7	9	0,96

^a Capacidad vital forzada.

^b Patrones en tomografía computarizada.

Tabla 3
Comportamiento de los patrones de afectación pulmonar y del índice de Warrick por tomografía

Patrones	Dosis altas (n=9)		Dosis bajas (n=12)	
	Inicio	Después ^a	Inicio	Después ^a
Vidrio	1	1	8	5
Reticular (Panal de Abejas)	7	7	3	3
Negativo	1	1	1	4
Índice WARRICK (promedio y DE)	9,4 ± 4,3	9,9 ± 4,5	4,5 ± 3,8	4,4 ± 5,0
p	0,32		0,76	

Un paciente del grupo A (con patrón en vidrio esmerilado) y un paciente del grupo B (con patrón en panal de abejas) no terminaron el estudio.

^a Después de un año de tratamiento.

Respuesta al tratamiento

En el grupo de dosis bajas se evidencia una mejoría de las lesiones radiológicas y del índice de Warrick, no comportándose así el grupo de dosis altas, donde se aprecia un ligero empeoramiento del índice de Warrick y donde no hubo cambios de las lesiones radiológicas (tabla 3).

Las variables clínicas, el índice de disnea y el grosor cutáneo experimentaron mejoría en los dos grupos, del mismo modo que el lavado broncoalveolar y la capacidad vital forzada. Ninguna de ellas mostró diferencias significativas entre los grupos (tabla 4).

En ambos grupos se presentaron de forma similar reacciones adversas ligeras (náuseas y vómitos), que resolvieron con la administración de antieméticos.

Discusión

Valoramos la eficacia de dosis altas o bajas de prednisona asociada a la ciclofosfamida en el tratamiento de la NI en el curso de la ES. La búsqueda en la literatura científica aporta muy pocos trabajos que revisen específicamente esta asociación. Existen múltiples investigaciones donde se evalúa la eficacia de la ciclofosfamida, en menor medida, el uso de ciclofosfamida y esteroides, y en muy pocas ocasiones comparando la eficacia de la ciclofosfamida con dosis altas o bajas de prednisona, como lo realizaron Pakas et al.⁸. De los 23 pacientes con NI, el 73% son de la forma clínica difusa y 27% limitada. La presencia de NI está reportada hasta en el 90% de la forma difusa y asociado a la presencia de anticuerpos SCL-70¹⁸. La forma limitada habitualmente tiene un curso indolente con predominio de la afectación vascular, pero en pacientes con una enfermedad prolongada y disnea se puede presentar neumopatía¹⁹, lo cual se hace evidente en el grupo de dosis bajas de prednisona. De los 13 pacientes incluidos, hay solo 4 de la forma clínica limitada, pero presentan disnea de esfuerzo como síntoma fundamental y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

La positividad de los ANA es de alrededor del 70%, valor inferior a lo reportado en otras latitudes, que reflejan su presencia en un 90 a un 95%²⁰. Pensamos que el método utilizado (inmunofluorescencia y el sustrato hígado de ratas) pudiera estar relacionado con estos resultados, aunque un estudio reciente de nuestra área geográfica, en Puerto Rico, muestra positividad del ANA en el 66,7% de los pacientes²¹. Una limitación del estudio constituye no

disponer de los autoanticuerpos específicos para relacionarlos con la afectación pulmonar.

Los patrones de tomografía en el grupo A no mostraron regresión, motivado fundamentalmente porque este grupo incluyó un mayor número de pacientes con patrón en panal de abejas que se corresponde con la fibrosis pulmonar establecida, donde la respuesta al tratamiento inmunosupresor es menor. Con estos elementos, el grupo A muestra una gravedad evolutiva mayor; aun así, cuando se trató de lograr un equilibrio entre los grupos, al emplear la asignación aleatoria de los pacientes, por lo que se considera un aspecto débil, ajeno a nuestro propósito. A diferencia, en el grupo B se produjo borramiento o regresión de las lesiones del 50% que no se corresponde a lo alcanzado por Pakas et al., que lo obtuvieron en el grupo de dosis altas de esteroides. La NI en el curso de la esclerosis sistémica se caracteriza por una lesión pulmonar parenquimatosa seguida por inflamación y una posterior fibrosis²². La inflamación inicial se corresponde con un patrón en vidrio esmerilado en la tomografía y una alveolitis activa en el lavado broncoalveolar; este estadio inflamatorio constituye el momento idóneo para el uso de terapia inmunosupresora²³. En el grupo de altas dosis los pacientes presentaron un mayor porcentaje de afectación reticular mediana que se corresponde con la fibrosis observada en el examen histológico, hecho que se considera la razón del agravamiento del índice de Warrick. Los pacientes con esta afectación tienen una mayor restricción de la función pulmonar, no obstante, ambos grupos presentaron mejoría de la CVF en el mismo rango. Aunque no se relacionaron directamente en el estudio las variables CVF e índice de Warrick, se pudo comprobar que los pacientes del grupo A tienen un valor promedio en el índice de Warrick mayor y una CVF menor en relación con el grupo B. Esta relación inversamente proporcional, es debido al predominio del patrón en panal de abejas en el grupo A, que incrementa la puntuación del índice (por una mayor gravedad y extensión de las lesiones pulmonares), con la consecuente disminución del valor promedio de CVF y el desarrollo de una neumopatía restrictiva. En el grupo B, un menor valor del índice se asoció a la presencia de un patrón en vidrio esmerilado, de localización fundamentalmente en las bases y la periferia, que proporciona una puntuación menor por la gravedad y extensión de las lesiones, y expresa una menor afectación de la CVF. Un patrón restrictivo severo se asocia a la presencia de disnea, anticuerpo anti-SCL-70 y el desarrollo de fibrosis pulmonar²⁴. Consideramos que se necesitan más datos para afirmar que estos cambios también serán clínicamente significativos a largo plazo, la

Tabla 4
Variables principales medidas después del tratamiento

Variabes principales	Dosis altasn = 9n ± DE	Dosis bajasn = 12n ± DE	p
Índice de disnea	1,22 ± 0,67	0,92 ± 0,67	0,51
Capacidad vital forzada	57,8 ± 15,3	71,7 ± 17,5	0,06
Lavado broncoalveolar	13,2 ± 18,7	9,50 ± 13,2	0,75
Índice de grosor cutáneo	13,2 ± 7,3	12,1 ± 7,8	0,75

Se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

historia natural de la neumopatía ha demostrado que la progresión de la enfermedad es indolente, pero con una variabilidad individual considerable²⁴.

La mejoría clínica encontrada en ambos grupos al evaluar la disnea de esfuerzo tuvo resultados similares a los obtenidos por Pakas et al.⁸ para los pacientes que recibieron ciclofosfamida y dosis altas de prednisona. En *Scleroderma Lung Study*, un ensayo controlado-placebo, aleatorio a doble ciego, que evaluó la ciclofosfamida por vía oral durante un año, se encontró un efecto beneficioso similar en la disnea en el grupo tratado con ciclofosfamida²⁵.

Los dos grupos mejoraron la CVF, pero no fue posible medir la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DCLO). Consideramos este aspecto una debilidad del estudio. El incremento de la CVF por encima del 4% en el presente estudio es superior al reportado por Simeón-Aznar²⁶, que utilizó ciclofosfamida en pulsos por 2 años con dosis bajas de esteroides. Similar resultado logran Pakas et al. en el grupo de dosis altas de prednisona. Ninguna mejoría en la CVF logró importancia clínica como se define una mejoría de por lo menos un 10% del valor predicho de cada medición²⁷. Los dos grupos experimentaron mejoría del conteo celular del lavado broncoalveolar después de concluido el tratamiento. El lavado definió el diagnóstico de alrededor del 9% de las alveolitis en pacientes con TC normales próximo al 10-15% encontrado por otros autores²⁸. Un incremento del porcentaje de neutrófilos en el estudio citológico del lavado se ha asociado con una neumopatía más extensa en la tomografía, una mayor reducción de DLCO y una mortalidad temprana²⁸. El grupo de dosis bajas de prednisona se muestra eficaz en el tratamiento de las formas activas de NI, con un perfil de seguridad bueno y de menor riesgo de aparición de complicaciones secundarias al uso de dosis altas de prednisona, como son la osteoporosis, la osteonecrosis, la inmunosupresión o el desarrollo de una crisis renal esclerodérmica.

Aunque no fue objetivo del trabajo, se evaluó el índice de grosor cutáneo, que muestra mejoría significativa en ambos grupos. Resultado similar obtuvieron Pakas et al., pero solo con el grupo de dosis altas de esteroides. Esta disminución del grosor cutáneo ha sido encontrada en otros estudios, donde la indicación de la ciclofosfamida no ha sido directamente por la afectación cutánea. Sin embargo, un estudio realizado por Andrade de Macedo²⁹ en Brasil en pacientes con forma clínica difusa y engrosamiento cutáneo severo sin afectación visceral tuvo una respuesta satisfactoria a la ciclofosfamida.

A diferencia de lo obtenido por Pakas et al., la investigación arrojó que ambos grupos de tratamiento se favorecieron, obtuvieron resultados satisfactorios y con un perfil de seguridad bueno para el tratamiento de la afectación pulmonar y cutánea en la esclerosis sistémica. Se concluye que una combinación de dosis bajas de esteroides con ciclofosfamida es eficaz en el tratamiento NI especialmente en las formas activas. Los resultados no muestran diferencias respecto del grupo con dosis altas, pero el tamaño muestral y la mayor gravedad evolutiva de los pacientes con dosis altas obligan a otros estudios para confirmar estos datos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger Jr TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9.
2. Steen V. The lung in systemic sclerosis. *J Clinical Rheumatol.* 2005;11:40-6.
3. Ioannidis JPA, Vlachoyannopoulos PG, Haldich AB. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118:2-10.
4. Silver RM. Scleroderma clinical problems the lungs. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:825-40.
5. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med.* 2000;132:947-54.
6. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993;29:371-90.
7. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 1993;20:838-48.
8. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol.* 2002;29:298-304.
9. Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, Sharma A, Bamberg P. High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis.* 2009;12:239.
10. American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee Subcommittee for Scleroderma Criteria. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90.
11. Varga J. Prognosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: an update Bull NYU. *Hosp Jt Dis.* 2008;66:198-202.
12. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202-5.
13. Brennan P, Silman A, Black C. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1992;31:457-60.
14. Guidelines for the measurement of respiratory function: recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. *Resp Med.* 1994;88:165-94.
15. Desai SR, Eeraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004;232:560-7.
16. Warrick I, Bhalla M, Schabel S, Silver Rm. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* 1991;18:1520-8.
17. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:46-64.
18. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM, et al. Scleroderma lung study (SLS): Differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1641-7.
19. Furst DE, Clement PJ, Tashkin D, Elashoff R. Among a group of patients with dyspnea and alveolitis entering the scleroderma lung study (SLS), a surprising proportion have limited SSc (LSSc). *Arthritis Rheum.* 2005;52:592-600.
20. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GO, Wiik A, Åkesson A. The association of anti-nuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2006;42:534-40.
21. Rios G, Mayor AM. Clinical and sociodemographic features of puerto ricans with systemic sclerosis. *Ethn Dis.* 2010;20:51-185.
22. Karen Au. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:111-9.
23. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging.* 2007;22:120-4.
24. Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:418-29.
25. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655.
26. Simeón-Aznar CP. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study. *Open Respir Med J.* 2008;2:39-45.
27. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J. 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.
28. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Scleroderma lung study research group bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:91-8.
29. Andrade de Macedo P, Lobato Borges T, Christmann C, De Souza RB. Cyclophosphamide: effective in the treatment of severe cutaneous involvement in systemic sclerosis. *Bras J Rheumatol.* 2009;49:265-75.