



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 2: tratamiento



Javier Narváez^{a,*}, Petra Díaz del Campo Fontecha^b, Noé Brito García^b, Gema Bonilla^c, Myriam Aburto^d, Iván Castellví^e, Esteban Cano-Jiménez^f, Natalia Mena-Vázquez^g, M. Asunción Nieto^h, Ana María Ortizⁱ, Claudia Valenzuela^j, Miguel Ángel Abad Hernández^k, Isabel Castrejón^l, María Correyero Plaza^m, Félix Manuel Francisco Hernándezⁿ, María Vanesa Hernández Hernández^o y José Antonio Rodríguez Portal^p

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Bilbao, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^j Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Quirónsalud de Pozuelo, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

ⁿ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^o Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^p Servicio de Neumología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2021

Aceptado el 15 de marzo de 2022

On-line el 27 de mayo de 2022

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Incidencia

Prevalencia

Factores de riesgo

Pronóstico

Tratamiento

R E S U M E N

Objetivo: Elaborar unas recomendaciones multidisciplinares para mejorar el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide (EPID-AR).

Métodos: Un panel de reumatólogos y neumólogos expertos identificó preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento. Se realizaron revisiones sistemáticas de la evidencia, que se graduó de acuerdo con los criterios del SIGN. Tras ello, se formularon las recomendaciones.

Resultados: Se seleccionaron seis preguntas PICO, tres de las cuales específicamente evaluaron la seguridad y la eficacia de los glucocorticoides, fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad (FAME) sintéticos clásicos e inmunosupresores, FAME biológicos, FAME sintéticos dirigidos y antifibróticos en el tratamiento de los pacientes con EPID-AR. Se formularon un total de 12 recomendaciones específicas sobre este tema con base en la evidencia encontrada y/o consenso de expertos.

Conclusiones: Se presenta el primer documento oficial SER-SEPAR de recomendaciones específicas para el abordaje terapéutico de la EPID-AR con el fin de ayudar en la toma de decisiones a los clínicos directamente implicados en su manejo.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjnarvaez@bellvitgehospital.cat (J. Narváez).

SER-SEPAR recommendations for the the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment

A B S T R A C T

Keywords:
Rheumatoid arthritis
Diffuse interstitial lung disease
Incidence
Prevalence
Risk factors
Prognosis
Treatment

Objective: To develop multidisciplinary recommendations to improve the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD).

Methods: Clinical research questions relevant to the objective of the document were identified by a panel of rheumatologists and pneumologists selected based on their experience in the field. Systematic reviews of the available evidence were conducted, and evidence was graded according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria. Specific recommendations were made.

Results: Six PICO questions were selected, three of which analysed the safety and effectiveness of glucocorticoids, classical synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and other immunosuppressants, biological agents, targeted synthetic DMARDs, and antifibrotic therapies in the treatment of this complication. A total specific of 12 recommendations on this topic were formulated based on the evidence found and/or expert consensus.

Conclusions: We present the first official SER-SEPAR document with specific recommendations for RA-ILD management developed to resolve some common clinical questions, reduce clinical healthcare variability, and facilitate decision-making for patients.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuente y grave de la artritis reumatoide (AR), siendo en la actualidad la segunda causa de muerte prematura por esta enfermedad¹⁻⁵.

El tratamiento de los pacientes con EPID-AR es un escenario clínico particularmente difícil y complejo. Estos enfermos son habitualmente excluidos en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y no se han realizado estudios controlados que hayan evaluado específicamente la eficacia de fármacos para el tratamiento de esta complicación. La evidencia publicada sobre el tema es escasa, en su gran mayoría de baja calidad metodológica, y en algunos aspectos muestra resultados contradictorios. Tampoco existen hasta la fecha recomendaciones consensuadas por sociedades científicas.

Además, existe un cuerpo creciente de literatura que sugiere que algunos de los medicamentos que habitualmente empleamos en el manejo de la AR podrían desencadenar una EPID o empeorar una EPID preexistente.

Con base en lo anteriormente expuesto, y con el fin de dar respuesta a esta necesidad asistencial, se presenta el primer documento oficial elaborado por las sociedades españolas de Reumatología (SER) y de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) con recomendaciones específicas sobre el abordaje terapéutico de la EPID-AR, resolviendo algunos interrogantes clínicos habituales y facilitando la toma de decisiones.

Métodos

En el desarrollo de estas recomendaciones se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso, que recogen el acuerdo de expertos en función de la evidencia disponible y de su experiencia clínica⁶.

El proceso para el desarrollo del proyecto ha sido el siguiente:

1. **Creación del grupo de trabajo.** Se constituyó un grupo de trabajo interdisciplinar formado por 5 reumatólogos miembros de la SER (JN, GB, IC, NMV y AMO) y 5 neumólogos de la SEPAR (MA, ECJ, MAN, CV y JARP). Los participantes fueron avalados por su sociedad para la participación en este documento. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por uno de los reumatólogos (JN) y un neumólogo

(JARP), como investigadores principales (IP), y dos especialistas en metodología de la Unidad de Investigación de la SER.

2. **Identificación de las áreas claves.** Se definieron los contenidos y aspectos clave del documento, planteándose las preguntas clínicas de investigación con más impacto en la práctica clínica. Las preguntas se reformularon en formato paciente, intervención, comparación, outcome o desenlace (PICO).
3. **Búsqueda bibliográfica.** Se realizó una búsqueda de la evidencia científica publicada que fue ampliándose sucesivamente hasta octubre 2020. Para ello, se utilizaron las bases de datos PubMed (MEDLINE), EMBASE y Cochrane Library (Wiley Online). El proceso se completó con una búsqueda manual en las referencias de los estudios identificados, así como de pósteres y resúmenes de congresos que los revisores y expertos consideraron de interés.
4. **Análisis y síntesis de la evidencia científica.** Reumatólogos expertos en revisión de la evidencia de la SER llevaron a cabo las revisiones sistemáticas (RS) y la síntesis de la evidencia científica. Se evaluó el nivel de la evidencia científica, utilizando los criterios del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)⁷ (Anexo).
5. **Formulación de recomendaciones.** Finalizada la lectura crítica, los IP, junto con los componentes del grupo de expertos encargados de revisar la evidencia de cada una de las preguntas PICO, formularon las recomendaciones, basándose en la evaluación formal o «juicio razonado» de la evidencia, para cada una de las preguntas. Se tuvo en cuenta la calidad, la cantidad y la consistencia de la evidencia científica, la generalizabilidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. La graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó también con el sistema del SIGN⁷. Para aquellas cuestiones en las que la evidencia no era suficiente, se formularon recomendaciones basadas en el consenso del grupo de expertos.

Las recomendaciones se han dividido en cinco áreas principales: incidencia y prevalencia de la EPID en la AR, factores de riesgo para la aparición de EPID en esta enfermedad, factores pronósticos de mortalidad y de progresión pulmonar, seguridad del tratamiento farmacológico en los pacientes con EPID-AR, y su eficacia en el manejo esta complicación.

6. **Revisión externa.** El borrador del documento se sometió a revisión externa, para asegurar la validez y la exactitud de las recomendaciones, y, posteriormente, a exposición pública, con el propósito de que otros socios de la SER y de la SEPAR, así como distintos grupos y entidades potencialmente interesadas,

Tabla 1
Recomendaciones SER-SEPAR para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide

Recomendaciones	Grado de la recomendación
Para el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide se recomienda un manejo terapéutico multidisciplinar	✓
Si la enfermedad intersticial difusa está presente en el debut de la artritis reumatoide, se recomienda una valoración individualizada para el uso de metotrexato, dado que existe un riesgo de neumonitis aguda inducida por el fármaco, aunque sea bajo	A
En estos casos, el grupo elaborador considera que la mejor estrategia para minimizar riesgos es utilizar siempre que sea posible otro FAME sintético clásico	✓
En pacientes con artritis reumatoide, cuando la enfermedad intersticial difusa se diagnostica o empeora durante el primer año del tratamiento con metotrexato, este se deberá suspender temporalmente hasta aclarar si existe o no una relación de causalidad	✓
En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato durante más de un año, a los que se les diagnostica una enfermedad pulmonar intersticial difusa, puede mantenerse el fármaco, ya que no existe evidencia que justifique su retirada	D
En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que no tengan ascendencia asiática, leflunomida puede considerarse un medicamento seguro	✓
En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que precisen tratamiento biológico se recomienda usar indistintamente abatacept o rituximab como opciones más seguras	D
En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, en caso de contraindicación o respuesta inadecuada a abatacept y rituximab, se puede valorar el uso de un inhibidor de la IL-6 o de un FAME sintético dirigido	D
En los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con anti-TNF y enfermedad pulmonar intersticial difusa estable, no hay evidencia concluyente para recomendar su retirada si el medicamento ha conseguido un buen control de la clínica articular	✓
En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide con un patrón radiológico inflamatorio (NINE, NO, NIL, etc.) en los que se considere necesario el tratamiento con glucocorticoides, se recomienda su uso siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posible	✓
El grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente para emitir una recomendación concluyente sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide	D
En el caso de decidir su uso, el grupo elaborador sugiere el empleo de micofenolato por su mejor perfil de seguridad	✓
Aunque la evidencia de eficacia de los FAME biológicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide es escasa, los datos de vida real sugieren que tanto abatacept como rituximab podrían ser útiles para estabilizar o mejorar la función pulmonar, particularmente en aquellos pacientes con un patrón radiológico no fibrótico	D
En el subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide con un fenotipo fibrosante progresivo, se recomienda el uso de nintedanib manteniendo el tratamiento de fondo de la artritis reumatoide	B

FAME: fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad; IL: interleucina; NIL: neumonía intersticial linfocítica; NINE: neumonía intersticial no específica; NO: neumonía organizativa.

podieran evaluar el documento y formular las apelaciones o sugerencias.

Resultados

Se han formulado un total de 18 recomendaciones, 12 de las cuales se refieren al tratamiento de los pacientes con EPID-AR (tabla 1).

Si se desea información adicional sobre cualquiera de los apartados que se resumen en este artículo, se puede acceder al contenido completo del documento en la web de la SER (www.ser.es).

Abordaje multidisciplinar en el diagnóstico y tratamiento de la EPID-AR

• **Recomendación.** Para el tratamiento de los pacientes con EPID-AR se recomienda un manejo terapéutico multidisciplinar (recomendación de grado ✓).

El abordaje multidisciplinar aporta múltiples ventajas en las diferentes etapas de la atención a estos enfermos: reduce el tiempo para la identificación precisa de la EPID, garantiza una adecuada estadificación de la gravedad tanto de la EPID como de las manifestaciones extrapulmonares, disminuye el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, mejora la elección de los tratamientos farmacológicos, asegura una pro-actividad en el manejo de la neumopatía con una visión holística, reduce el tiempo para la toma de decisiones en los casos que precisan una intensificación o un cambio en la estrategia terapéutica, y garantiza un seguimiento protocolizado reduciendo la variabilidad⁸. Además, se optimizan recursos diagnósticos y terapéuticos, disminuyendo los costes⁸.

La aproximación terapéutica de los pacientes con EPID-AR debe ser individualizada e integral con el objetivo de controlar la acti-

vidad de la enfermedad de base e impedir, en aquellos casos que los que sea necesario, la progresión de los cambios fibróticos pulmonares. De ahí la importancia de que las decisiones terapéuticas sean consensuadas entre reumatólogos y neumólogos.

Seguridad de los fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad (FAME) sintéticos clásicos (FAMEsc), FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd) en los pacientes con EPID-AR

—En pacientes con EPID-AR, ¿es seguro el tratamiento con metotrexato (MTX) o con leflunomida (LEF)?

- **Recomendación.** Si la EPID está presente en el debut de la AR, se recomienda una valoración individualizada para el uso de MTX, dado que existe un riesgo de neumonitis aguda inducida por el fármaco, aunque sea bajo (recomendación de grado A). En estos casos, el grupo elaborador considera que la mejor estrategia para minimizar riesgos es utilizar siempre que sea posible otro FAME sintético clásico (recomendación de grado ✓).
- **Recomendación.** En pacientes con AR, cuando la EPID se diagnostica o empeora durante el primer año del tratamiento con MTX, este se deberá suspender temporalmente hasta aclarar si existe o no una relación de causalidad (recomendación de grado ✓).
- **Recomendación.** En pacientes con AR en tratamiento con MTX durante más de un año, a los que se les diagnostica una EPID, puede mantenerse el fármaco ya que no existe evidencia que justifique su retirada (recomendación de grado D).
- **Recomendación.** En pacientes con EPID-AR que no tengan ascendencia asiática, LEF puede considerarse un medicamento seguro (recomendación de grado ✓).

La seguridad pulmonar de los dos FAMEsc más utilizados en el tratamiento de la AR⁹ se ha puesto en duda por estudios de

Tabla 2
Principales características de la neumonitis por metotrexato y de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide

	Neumonitis por MTX	EPID asociada a AR
Frecuencia	0,3%	EPID sintomática: 10-29%
Curso clínico	Inicio agudo o subagudo durante el primer año de tratamiento	Generalmente en los primeros 5 a 10 años de evolución de la enfermedad Afectación que con frecuencia se identifica tardíamente (muchas veces la EPID se mantiene asintomática o paucisintomática hasta estadios avanzados)
Síntomas clínicos	Febrícula o fiebre, tos no productiva y disnea que suele evolucionar a la insuficiencia respiratoria Eosinofilia en sangre periférica (50%)	Tos seca repetitiva y disnea de esfuerzo, que puede progresar de forma más o menos rápida hasta la insuficiencia respiratoria
Hallazgos en la TC de alta resolución torácica	NINE o daño alveolar agudo (NIA)	NIU > NINE Menos frecuentes: NO, BR-EPID, CPFE, NID Raramente: NIL, NOFA
Lavado broncoalveolar	Predominio de linfocitos CD4 con incremento del índice CD4/CD8, siendo rara la presencia de eosinofilia	Habitualmente predominio neutrofílico

BR-EPID: bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial; CPFE: patrón combinado fibrosis pulmonar + enfisema; NIA: neumonía intersticial aguda; NID: neumonía intersticial descamativa; NINE: neumonía intersticial no específica; NIL: neumonía intersticial linfocítica; NIU: neumonía intersticial usual; NO: neumonía organizativa; NOFA: neumonía organizada fibrinoide aguda; TC: tomografía computarizada.

cohortes, un estudio de casos y controles, series de casos y una revisión sistemática de la literatura (RSL) que sugieren su posible implicación como desencadenantes de una EPID, o como causantes de un empeoramiento en pacientes con EPID previa¹⁰⁻¹⁶.

Respecto a la pregunta sobre si existe o no un riesgo de EPID inducida o exacerbada en pacientes con AR en tratamiento con MTX, según las conclusiones de un metaanálisis de ensayos controlados (22 estudios con 8.584 pacientes; I²: 3%), el uso de MTX se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones respiratorias (riesgo relativo [RR]:1,10; intervalo de confianza [IC] del 95%:1,02-1,19), fundamentalmente por un incremento del riesgo de infecciones (RR: 1,11; IC95%: 1,02-1,21) y de neumonitis aguda (RR: 7,81; IC95%: 1,76-34,72)¹⁷. En este metaanálisis no se demostró que el tratamiento con MTX aumente el riesgo de muerte por enfermedad pulmonar (RR: 1,53; IC95%: 0,46-5,01) (nivel de evidencia 1+).

La neumonitis aguda por MTX suele presentarse durante el primer año de tratamiento (mediana de 36 semanas)^{10,18} y se produce por un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco, no dependiendo de la dosis total acumulada^{10-14,17,18}. Presenta algunas características que permiten diferenciarla de la EPID-AR (tabla 2). Para su diagnóstico se han propuesto unos criterios que obligan a la exclusión sistemática de otras causas, especialmente las infecciones (tabla 3)¹⁹. Como factores de riesgo para su aparición se han señalado la edad avanzada (>60 años), el uso previo de otros FAMEsc, la presencia de diabetes mellitus (DM) insulino-dependiente y el antecedente de EPID previa secundaria a AR (odds ratio [OR]: 7,1)^{12,18}. Este último dato es el principal argumento para evitar su uso en los pacientes con EPID-AR.

Aunque la neumonitis aguda por MTX es una realidad clínica, la RSL demuestra que está claramente sobrediagnosticada. Así, en un metaanálisis en el que se analizó la misma cuestión en otras enfermedades tratadas con MTX, pero que no cursan con

Tabla 3
Criterios propuestos para el diagnóstico de la neumonitis por metotrexato¹⁹

Criterios mayores	Criterios menores
1. Histopatológico: neumonitis por hipersensibilidad	Disnea <8 semanas de evolución
2. Radiológico: patrón intersticial difuso y/o infiltrados alveolares nodulares o parcheados	Tos no productiva Saturación de O ₂ <90%
3. Microbiológico: hemocultivos, cultivos de esputo, lavado broncoalveolar (LBA) y serologías negativas	DLCO <70% Leucocitos <15.000

Definida: 1 mayor o mayores 2 y 3 + 3 de los cinco criterios menores.

Probable: mayores 2 y 3 + 2 de los cinco criterios menores.

manifestaciones pulmonares (7 estudios con 1.630 pacientes afectados de psoriasis, artropatía psoriásica o enfermedad inflamatoria intestinal; I²: 0%), no se observó ningún aumento del riesgo de complicaciones respiratorias (RR: 1,03; IC95%: 0,90-1,17), ni infecciosas (RR: 1,02; IC95%: 0,88-1,19) ni no infecciosas (RR: 1,07; IC95%: 0,58-1,96)²⁰.

En esta misma línea, los resultados de un estudio multicéntrico internacional de casos y controles publicado recientemente (410 pacientes con EPID-AR y 673 controles con AR) no demuestran que el tratamiento con MTX sea un factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación (OR: 0,43; IC95%: 0,26-0,69; p=0,0006)²¹ (nivel de evidencia 2++). Tampoco se ha observado que el MTX aumente el riesgo de EPID en pacientes con AR en dos estudios de cohortes: ni en un estudio poblacional danés con datos de 30.512 enfermos a los 5 años tras el inicio del MTX (cociente de riesgo o Hazard ratio [HR]: 1,0; IC95%: 0,78-1,27)²² (nivel de evidencia 3), ni en un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido en 2.692 pacientes con AR de reciente comienzo (1.578 expuestos a MTX y 1.114 no expuestos: OR: 0,85; IC95%: 0,49-1,49; p=0,578)²³ (nivel de evidencia 2+).

Finalmente, los datos del *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial* (CIRT), ECA que evaluó la posible eficacia del tratamiento con MTX (≤20 mg/semana por vía oral) para prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica previa, DM o síndrome metabólico, confirman que la neumonitis aguda es un efecto adverso potencial del MTX, pero se demuestra que su prevalencia real en pacientes sin AR es muy baja, situándose en el 0,3%²⁴⁻²⁶.

No solo no se ha confirmado que el MTX aumente el riesgo de desarrollar una EPID en pacientes con AR, sino que incluso parece retrasar su aparición y mejorar su pronóstico^{21,23,27-31} (nivel de evidencia 2++, 2+, 2-, 3). Hoy en día se sabe que la actividad moderada o alta mantenida de la AR de acuerdo con las puntuaciones del DAS28 es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de EPID (nivel de evidencia: 2++) y uno de los factores pronósticos asociados a mayor mortalidad de la EPID-AR (NE: 2+). Por lo tanto, mantener controlada la actividad de la AR (remisión o baja actividad) previene la aparición de EPID y mejora su pronóstico^{32,33}.

La posible implicación de la LEF tanto en el desarrollo de EPID como con el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR se sustenta fundamentalmente en dos estudios de farmacovigilancia postmarketing realizados en Japón³⁴ y en Corea³⁵, y en una revisión de casos publicados en la literatura¹⁵. La prevalencia de EPID inducida o exacerbada atribuida a LEF en estos estudios fue del 1%-1,2%. En la mayoría de las veces la clínica se presentó en las primeras 20 semanas de tratamiento, y la mortalidad osciló entre el 18% y el 41%. Como principales factores de riesgo para su desarrollo se identificaron la administración de la dosis de carga de LEF (100 mg/día durante 3 días), el tabaquismo, el bajo peso y el antecedente de EPID previa^{15,34,35}.

En un estudio canadiense de casos y controles anidado a una cohorte extensa de AR que evaluó el riesgo de EPID con LEF en comparación MTX y agentes biológicos, únicamente se objetivó

un aumento del riesgo de esta complicación en el grupo de enfermos con EPID previa o que habían recibido MTX (RR: 2,6; IC95%: 1,2-5,6)³⁶. Finalmente, en un metaanálisis posterior que analizó esta cuestión (8 estudios, incluyendo 4 ECA, con un total de 4.579 pacientes; I^2 : 0%), no se observó ningún aumento del riesgo de complicaciones respiratorias (RR: 0,99; IC 95%: 0,56-1,78), ni infecciosas (RR: 1,02; IC 95%: 0,58-1,82) ni no infecciosas (RR: 0,64; IC 95%: 0,41-0,97)³⁷ (nivel de evidencia 1+). Siete de los ocho estudios incluidos se hicieron en población no asiática.

El análisis global de estos cinco estudios obliga a ser cautelosos con el uso de LEF en pacientes de ascendencia asiática, pues no es descartable que haya un riesgo aún no bien definido. Por el contrario, en población caucásica este riesgo no se ha demostrado. En una RSL, la frecuencia de esta complicación en países occidentales fue inferior al 0,1%¹⁶. Esta disparidad podría deberse a diferencias farmacogenéticas entre distintos grupos raciales, como las que se han descrito en las vías de metabolización del MTX. La seguridad de LEF en combinación con abatacept (ABA), rituximab (RTX) o tocilizumab (TCZ) se ha confirmado en varios estudios abiertos realizados en pacientes con EPID-AR progresiva en práctica clínica real³⁸⁻⁴⁴. Todos estos estudios se han realizado en países europeos (cuatro de ellos en España)³⁸⁻⁴¹.

—En pacientes con EPID-AR, ¿cuál es el FAME biológico o FAMEsd más seguro?

- **Recomendación.** En los pacientes con EPID-AR que precisen tratamiento biológico se recomienda usar indistintamente ABA o RTX como opciones más seguras (recomendación de grado D).
- **Recomendación.** En los pacientes con EPID-AR, en caso de contraindicación o respuesta inadecuada a ABA y RTX, se puede valorar el uso de un inhibidor de la IL-6 o de un FAMEsd (recomendación de grado D).
- **Recomendación.** En los pacientes con AR en tratamiento con un fármaco antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y EPID estable, no hay evidencia concluyente para recomendar su retirada si el medicamento ha conseguido un buen control de la clínica articular (recomendación de grado \surd).

Los antagonistas del TNF alfa (anti-TNF), y en menor medida el TCZ, se han visto implicados tanto en el desarrollo de una EPID como en el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR.

La posible implicación de los anti-TNF se sustenta principalmente en revisiones sistemáticas de series de casos y de casos clínicos^{16,45-47}, un estudio retrospectivo de casos y controles (con elevado riesgo de sesgo por su diseño, tamaño de muestra pequeño y corto espacio de seguimiento)⁴⁸, y en algunos estudios observacionales^{49,50}. De acuerdo con estos trabajos, la prevalencia de EPID inducida o exacerbada atribuida al tratamiento con anti-TNF oscila entre el 0,5% y el 3%. Esta complicación se ha descrito con todos los anti-TNF. Se presenta en los primeros 6 meses tras el inicio del biológico (en la mayoría de los casos durante las primeras 20 a 26 semanas) y suele ser grave y con mala evolución (mortalidad del 29 al 35%). Además de los patrones clásicos de neumopatía intersticial, también se han descrito lesiones de tipo sarcoide, con el desarrollo de granulomas pulmonares no caseificantes, sobre todo en pacientes tratados con etanercept (ETC)^{51,52}.

Los principales factores de riesgo implicados en la aparición de esta complicación son la edad avanzada, la existencia de EPID previa y el tratamiento concomitante con MTX o LEF^{16,45-47}, lo que hace realmente difícil esclarecer si hay o no una relación causal. Esta posible relación de causalidad se ve aún más cuestionada por la reciente publicación de dos estudios observacionales retrospectivos (ambos realizados a partir de datos de asegurados en mutuas médicas norteamericanas) que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EPID, ni al comparar

pacientes tratados con anti-TNF con pacientes tratados con FAME sintéticos (HR ajustada anti-TNF *versus* FAME: 1,03; IC 95%: 0,51-2,07)⁵³, ni al comparar los diferentes anti-TNF con otros biológicos (RTX, ABA o TCZ)²⁸. En este último estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en el riesgo de hospitalización por EPID entre las distintas terapias biológicas analizadas.

Estos resultados son coincidentes con otro estudio previo realizado a partir de una base de datos de 17.598 pacientes con AR, en los que tampoco se encontró relación de causalidad aparente entre el desarrollo de EPID y diferentes tratamientos, entre los que se incluyeron ETC e infliximab (IFX)⁵⁴.

En este escenario, ni siquiera los registros nacionales de terapias biológicas ofrecen resultados concordantes. Así, según los datos del registro británico de terapias biológicas (BSRBR), los pacientes tratados con anti-TNF tienen una prevalencia aumentada de EPID (anti-TNF: 2,9% *versus* FAME sintéticos: 1,8%; $p=0,02$) y una mortalidad atribuida a esta complicación numéricamente más alta (anti-TNF: 21% *versus* FAME: 7%; $p=NS$)⁴⁹. Además, en este registro la mortalidad a los 5 años en los pacientes con EPID-AR que recibieron un anti-TNF en primera línea también fue superior a la de los que recibieron RTX: la tasa de mortalidad para todas las causas fue de 94,8 (IC 95%: 74,4-118,7) con anti-TNF y 53 (IC 95%: 22,9-104,6) con RTX por 1.000 pacientes/año. El riesgo de mortalidad ajustado se redujo a la mitad en la cohorte tratada con RTX en primera línea, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0,53; IC 95%: 0,26-1,10)⁵⁵. Por el contrario, en un estudio realizado a partir del registro español de terapias biológicas (BIOBADASER), ni la incidencia de EPID, ni la mortalidad por esta complicación, fueron superiores en los pacientes tratados con anti-TNF en comparación con otra cohorte de pacientes con AR sin tratamiento biológico (EMECAR)⁵⁶.

La experiencia publicada con inhibidores de la interleucina (IL) 6 en pacientes con EPID-AR se limita a TCZ y muestra también resultados contradictorios^{28,42,47,57-62}. Por un lado, el tratamiento con TCZ se ha relacionado tanto con el desarrollo de EPID como con el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR. Una RSL realizada en el año 2010 que analizó esta cuestión incluyó datos de 3 ensayos ECA con un total de 589 pacientes⁴⁷ (nivel de evidencia 2++). De ellos, 6 (1%) desarrollaron eventos adversos pulmonares no infecciosos, incluyendo 3 exacerbaciones de EPID previa (con un fallecimiento) y 2 casos de EPID de inicio. Además, su posible implicación se sustenta en algunos casos clínicos^{57,58} (nivel de evidencia 3), y en un estudio de vigilancia postmarketing que analizó datos de seguridad acumulados de 7.901 pacientes japoneses⁵⁹. En este estudio, la incidencia de EPID fue de 10 casos/1.000 pacientes-año, siendo claramente superior a la estimada en la enfermedad (entre 1,05 y 4,1 casos/1.000 pacientes-año) (nivel de evidencia 2+). Por eso, en la ficha técnica del fármaco se incluye una advertencia específica sobre este riesgo dentro de las precauciones especiales de empleo.

Sin embargo, y como ya hemos comentado anteriormente, en un estudio observacional retrospectivo publicado recientemente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EPID ni en el riesgo de hospitalización por EPID al comparar los diferentes agentes biológicos entre sí²⁸ (nivel de evidencia 2-). En otro estudio reciente de casos y controles se revisaron retrospectivamente 395 enfermos con AR tratados con TCZ, dividiéndose la muestra en dos grupos: pacientes con y sin EPID⁶⁰. Ninguno de los pacientes sin EPID al inicio del tratamiento desarrolló esta complicación *de novo*. En el subgrupo de enfermos con EPID previa, solo el 8% empeoraron. El único factor de riesgo asociado con el empeoramiento fue el mal control de la actividad inflamatoria (índice clínico de actividad de la enfermedad [CDAI] > 10 a las 24 semanas) (nivel de evidencia 2-). En base a estos resultados, los autores sugieren que la progresión de la EPID en estos pacientes parece estar más en relación con la actividad de

la AR que con una toxicidad pulmonar del fármaco. En la misma línea, y cuestionando esta relación de causalidad, se han publicado un número creciente de casos clínicos^{61,62} y un estudio de cohortes retrospectivo⁴² (nivel de evidencia 3), que demuestran una mejoría o una estabilización de la función pulmonar en la mayoría de los pacientes con EPID-AR tratados con TCZ, aunque no todos los casos presentaban una neumopatía progresiva.

Tanto la nueva edición de la guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide de la SER (GUIPCAR)⁶³, como la guía de la Sociedad Británica de Reumatología⁶⁴, coinciden en señalar en sus revisiones sistemáticas que ABA y RTX son los agentes biológicos más seguros en los pacientes con EPID-AR. Con ABA solo se han publicado hasta la fecha dos casos de EPID inducida o exacerbada aparentemente relacionadas con el fármaco^{65,66}. Además, en un estudio de vigilancia postmarketing que recogió datos de seguridad integrados de 3.173 pacientes incluidos en sus estudios pivotaes y seguidos hasta 8 años, la incidencia de EPID en el grupo tratado con ABA fue de 1,1/1.000 pacientes-año (IC95%: 0,06-0,20), cifra similar a la estimada en la AR (nivel de evidencia 2+)⁶⁷. Con respecto a RTX, en una RSL realizada hasta junio del 2010 solo se identificaron 3 casos de EPID aparentemente relacionados con el fármaco en pacientes con AR⁴⁷ (nivel de evidencia 2++). De estos 3 enfermos, uno tenía también un linfoma y otro una enfermedad de Castleman concomitante, por lo que en ambos casos RTX se combinó con otros fármacos, incluyendo quimioterápicos. Dos de los pacientes habían recibido también tratamiento con MTX (nivel de evidencia 3). Con posterioridad y hasta la fecha, no se ha publicado ningún otro caso adicional. Además, existe un número creciente de estudios abiertos (nivel de evidencia 2– o 3) que confirman su seguridad en este escenario^{38-41,43,44,68-72}. En la práctica clínica asistencial es bien conocido que el uso prolongado de RTX en pacientes con EPID-AR se asocia con un pequeño aumento del riesgo de infecciones respiratorias o urinarias, en su mayoría no graves y relacionadas con el desarrollo de hipogammaglobulinemia como efecto adverso del fármaco⁷³.

La seguridad de los FAMEsd a nivel pulmonar no ha sido evaluada en ningún ECA y la información disponible también es escasa. En los ensayos clínicos de desarrollo de tofacitinib (TOFA) y en la fase posterior a la comercialización se han notificado casos de EPID (algunos de ellos mortales), sobre todo en pacientes asiáticos. Por ello, en la ficha técnica del fármaco se incluye una mención específica sobre este riesgo dentro del apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo. No obstante, recientemente se ha publicado un análisis *post hoc* que investigó específicamente esta cuestión en 7.061 pacientes con AR incluidos en 21 ECA de TOFA, estimando una incidencia de EPID de 1,8 casos/1.000 pacientes-año⁷⁴ (nivel de evidencia 2+). Esta incidencia es similar a la estimada en la AR y se mantuvo estable a lo largo del tiempo. Los datos de este estudio son coincidentes con los de un metaanálisis anterior que analizó la seguridad pulmonar de los FAMEsd⁷⁵ (nivel de evidencia 1+). Según este trabajo, que incluyó 47 ECA, 25 estudios observacionales y 7 estudios de vigilancia postcomercialización (con un total de 159.652 pacientes), el tratamiento con los inhibidores de la JAK aumenta el riesgo de diferentes tipos de infección respiratoria, pero no de complicaciones pulmonares no infecciosas, incluyendo la EPID. También se han publicado algunos casos clínicos de EPID-AR tratados con TOFA sin evidencia de empeoramiento pulmonar⁷⁶. Con baricitinib no hay alertas hasta el momento sobre su posible implicación en el desarrollo de EPID o en el empeoramiento de una EPID preexistente, tras el análisis y seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en sus ECA⁷⁷.

En conclusión, tanto ABA como RTX son fármacos seguros en los pacientes con EPID-AR, por lo que el grupo elaborador recomienda priorizar indistintamente su uso como agentes biológicos de primera elección. Con la evidencia disponible, los inhibidores de la

IL-6 o los FAMEsd tampoco estarían formalmente contraindicados, aunque su uso debe individualizarse.

La evidencia de causalidad que sustenta la posible implicación de los anti-TNF es, en su mayoría, de baja calidad y de difícil interpretación por sesgos de confusión. Además varios estudios de la misma calidad metodológica han obtenido resultados completamente opuestos, por lo que el grupo elaborador considera que no es posible realizar una recomendación concluyente en uno u otro sentido. Sin embargo, el hecho de que esta complicación se haya descrito en pacientes tratados en monoterapia con un anti-TNF, o que se hayan descrito casos de EPID en pacientes tratados por colitis ulcerosa o por espondiloartritis⁴⁷, nos obliga a ser cautelosos, pues no es descartable que haya un riesgo aún no bien definido y probablemente sobreestimado. Por eso se aconseja una estrategia de minimización de riesgos, evitando su uso en aquellos pacientes con EPID-AR en los que se vaya a iniciar un tratamiento biológico. En los pacientes en tratamiento con un anti-TNF a los que se diagnostica una EPID, no hay evidencia concluyente para recomendar su retirada si el medicamento ha conseguido un buen control de la clínica articular, siempre y cuando se verifique que la EPID se mantiene estable.

Eficacia de los glucocorticoides (GLC), FAMEsc y otros inmunosupresores, FAME biológicos, FAMEsd y agentes antifibróticos en el tratamiento de la EPID asociada a la AR

- **Recomendación.** En los pacientes con EPID-AR con un patrón radiológico inflamatorio en los que se considere necesario el tratamiento con GLC, se recomienda su uso siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posible (recomendación de grado √).
- **Recomendación.** El grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente para emitir una recomendación concluyente sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la EPID-AR (recomendación de grado D). En el caso de decidir su uso, el grupo elaborador sugiere el empleo de micofenolato por su mejor perfil de seguridad (recomendación de grado √).
- **Recomendación.** Aunque la evidencia de eficacia de los FAME biológicos en el tratamiento de la EPID-AR es escasa, los datos de vida real sugieren que tanto ABA como RTX podrían ser útiles para estabilizar o mejorar la función pulmonar, particularmente en aquellos pacientes con un patrón radiológico no fibrótico (recomendación de grado D).
- **Recomendación.** En el subgrupo de pacientes con EPID-AR con un fenotipo fibrosante progresivo se recomienda el uso de nintedanib, manteniendo el tratamiento de fondo de la AR (recomendación de grado B).

En la práctica clínica se suelen emplear los GLC para el tratamiento de la EPID-AR, asociados o no a un FAMEsc o a un inmunosupresor. No existen ECA que hayan evaluado la eficacia de los GLC en esta complicación, por lo que la evidencia que sustenta su uso se basa fundamentalmente en la experiencia clínica y en los datos de vida real. El grupo elaborador avala su empleo en los patrones de EPID con un componente inflamatorio relevante: neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizativa, neumonía intersticial linfóide, así como en la bronquiolitis respiratoria asociada a EPID, y en la neumonía intersticial descamativa en caso de ausencia de mejoría tras abandono del tabaco o cuando se presenta en pacientes no fumadores. Su uso en los patrones fibróticos (neumonía intersticial usual [NIU] y NINE fibrosante) es cuestionable, excepto en las exacerbaciones agudas.

Por su perfil de efectos adversos, el grupo elaborador recomienda el uso de GLC siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posible. El tratamiento prolongado con dosis de prednisona (PDN) >7,5 mg/día aumenta el riesgo de infecciones graves

y empeora el riesgo cardiovascular y la mortalidad en los pacientes con AR⁷⁸⁻⁸².

Una estrategia para disminuir la iatrogenia sería aplicar en la práctica clínica diaria los nuevos conocimientos sobre los mecanismos de acción de los GLC. En la actualidad se sabe que ejercen su acción antiinflamatoria por dos vías: una genómica, clásica, y otra no genómica^{83,84}. La vía genómica tiene un inicio de acción lento, un efecto persistente (siendo responsable de los efectos adversos de los GLC), y se activa al 100% con dosis de PDN de 30 mg/día. Por lo tanto, si damos dosis mayores de 30 mg/día (la pauta clásica de 1 mg/kg/día) solo conseguimos incrementar la toxicidad sin que su efecto antiinflamatorio aumente de forma sustancial. Por el contrario, la vía no genómica ejerce una acción antiinflamatoria mucho más intensa y rápida. Esta vía comienza a activarse de forma apreciable a partir de 100 mg/día de metilprednisolona, con un efecto máximo por encima de los 250 mg/día. La terapia en pulsos endovenosos por encima de 100-250 mg/día durante 3 días tiene mayor eficacia y menor toxicidad que el tratamiento prolongado con dosis altas de PDN.

En base a estos conocimientos, hoy en día se aconseja no superar los 30 mg/día de PDN, con independencia del cuadro clínico del paciente. En caso de ser necesario por gravedad inicial o exacerbación aguda, se valorará la administración de pulsos de metilprednisolona (125 mg o 250 mg al día durante 3 días, o 500 mg/día en los casos más graves), con lo que se consigue una eficacia superior y más rápida (generalmente en menos de 24 horas) que el tratamiento prolongado con dosis de 1 mg/kg/día.

También se han utilizado la ciclofosfamida (CF), la azatioprina (AZA), el micofenolato (MMF) y la ciclosporina A (CsA) en el tratamiento de la EPID-AR. Los estudios que han evaluado la eficacia de estos inmunosupresores son de muy baja calidad metodológica (casos clínicos, series de casos y algunos estudios observacionales) (nivel de evidencia 3)⁸⁵⁻⁹⁷, por lo que la evidencia disponible es insuficiente para emitir una recomendación concluyente sobre su uso en uno u otro sentido. En el caso de decidir su empleo, el inmunosupresor que parece tener un mejor perfil de seguridad es el MMF. En un trabajo multicéntrico que analizó la mortalidad a lo largo de los últimos 25 años en una cohorte de 290 pacientes con EPID-AR, comparándola con 290 controles con AR sin esta complicación de la misma edad y sexo, la mortalidad, tanto general como por causa respiratoria, fue mayor en los pacientes tratados con CF o AZA que en los tratados con MMF⁹⁸.

Tampoco se han realizado hasta la fecha ECA que evalúen la eficacia y la seguridad de los FAME biológicos o de los FAMEsd en el tratamiento de la EPID-AR. La experiencia publicada con FAME biológicos se limita principalmente a estudios observacionales realizados con RTX^{39,40,44,70-72} o ABA^{38,43,68,69,99,100} (nivel de evidencia 2– o 3). Además de la ausencia de un grupo control, entre las limitaciones de estos estudios destaca el hecho de que no todos los pacientes incluidos tenían una EPID activa, como lo demuestra la falta de una valoración protocolizada con PFR en parte de los casos. A pesar de estas limitaciones, los estudios observacionales de vida real son consistentes y sugieren que tanto ABA como RTX, además de ser seguros, parecen ser también potencialmente útiles en el tratamiento de la EPID-AR, consiguiendo estabilizar, e incluso mejorar, los parámetros de función respiratoria y los hallazgos en la TCAR como mínimo en las dos terceras partes de los pacientes, incluyendo casos en los que la EPID había empeorado a pesar del tratamiento previo con GLC y FAMEsc o inmunosupresores y pacientes con EPID fibrosante crónica con un fenotipo progresivo³⁹.

Con TCZ se han publicado casos clínicos^{61,62} y un estudio observacional retrospectivo⁴². En este estudio, que incluyó 28 pacientes tratados con TCZ (23 en monoterapia), se observó una mejoría o estabilización en las PFR en el 76% de los casos (mejoría 20%) y en los cambios radiológicos en la TCAR en el 92,8% al final de un período de seguimiento (mediana) de 30 meses (nivel de evidencia 3).

Tabla 4

Definición de EPID fibrosante progresiva según el ensayo controlado aleatorizado INBUILD¹⁰²

- Cambios fibróticos afectando a más del 10% del parénquima pulmonar en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax y cualquiera de los siguientes:
- Una disminución en la FVC > 10% en los 24 meses previos a pesar del tratamiento
 - Una disminución de la FVC entre el 5-10% con evidencia de progresión de los cambios fibróticos en la TCAR en los 24 meses previos a pesar del tratamiento
 - Una disminución de la FVC entre el 5-10% con empeoramiento de los síntomas respiratorios (disnea y tos seca) en los 24 meses previos a pesar del tratamiento
 - Un empeoramiento de la disnea con progresión fibrosante en la TCAR en los 24 meses previos a pesar del tratamiento

CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.

Algunos expertos también incluyen como definición de progresión una disminución de la FVC entre el 5-10% con un empeoramiento de la DLCO mayor del 15% en los 24 meses previos a pesar del tratamiento (George PM, et al. *Lancet Respir Med* 2020;8:925-34).

Apoyando de forma indirecta el posible efecto beneficioso de los agentes biológicos no anti-TNF (RTX, ABA y TCZ) en el tratamiento de la EPID-AR, otro estudio realizado en España demuestra que la progresión pulmonar con estos fármacos es inferior a la que se observa con los anti-TNF⁴¹.

La experiencia publicada con FAMEsd se limita a algunos casos clínicos de EPID-AR tratados con TOFA sin evidencia de empeoramiento pulmonar⁷⁶.

De los dos fármacos antifibróticos comercializados para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (nintedanib y pirfenidona), de momento únicamente nintedanib ha sido aprobado por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) para el tratamiento de la EPID-AR con un fenotipo fibrosante progresivo¹⁰¹. Los criterios que definen este fenotipo se muestran en la [tabla 4](#). La aprobación con esta indicación se sustenta en los datos del ECA fase III INBUILD¹⁰², que evaluó la eficacia del fármaco en diferentes tipos de EPID fibrosante progresiva diferente a la FPI, incluyendo un grupo de pacientes con EPID-EAS mayoritariamente con AR o esclerodermia (nivel de evidencia 1++). El 69,5% de los pacientes recibieron GLC a dosis < 20 mg/día y el 78%, tratamiento concomitante con FAMEsc (MTX, LEF o antipalúdicos) y/o FAME biológicos (ABA, TCZ, ETC, IFX o adalimumab). Además, a los 6 meses del ensayo se permitió el tratamiento de rescate con AZA, MMF, ciclosporina A, tacrolimus, RTX, CF o PDN > 20 mg/día en caso de empeoramiento pulmonar o de la enfermedad de base¹⁰²⁻¹⁰⁴. Al final de las 52 semanas de tratamiento, nintedanib consiguió frenar el deterioro de la capacidad vital forzada (CVF) en este grupo de pacientes en un 58% en comparación con placebo, aunque no se objetivaron diferencias significativas entre grupos en la calidad de vida medida mediante el cuestionario *King's Brief Interstitial Disease* (K-BILD), ni tampoco en la frecuencia de la primera exacerbación aguda o en la mortalidad¹⁰². El perfil de seguridad del fármaco fue similar al ya conocido, y no surgieron nuevas alertas de seguridad cuando se administró en combinación con GLC, FAMEsc, inmunosupresores y/o FAME biológicos.

Discusión

Se presenta el primer documento oficial elaborado por la SER y la SEPAR de recomendaciones específicas para el abordaje terapéutico de la EPID-AR, con el fin de ayudar en la toma de decisiones a los clínicos directamente implicados en su manejo.

El documento clarifica la seguridad de MTX y LEF, de los FAME biológicos y de los FAMEsd. Una de las conclusiones más importantes es que se confirma que el riesgo real de neumonitis aguda

inducida por el MTX es bajo (0,3%)²⁴⁻²⁶, no habiéndose demostrado que el fármaco aumente de forma relevante el riesgo de desarrollar EPID en los pacientes con AR^{21,23,27-33}. Clásicamente, la neumonitis por MTX ha sido erróneamente sobrediagnosticada, condenando el uso de un fármaco que no solo ha demostrado gran eficacia en el control de la clínica articular, sino que también parece mejorar el pronóstico de la neumopatía. Destacar también que en los pacientes con EPID-AR que no tengan ascendencia asiática, LEF puede considerarse un medicamento seguro^{16,36,37}, y que tanto ABA como RTX se confirman como los fármacos biológicos de primera elección en estos enfermos por su seguridad^{38-41,43,44,47,63-72}.

Además, existe un número creciente de estudios abiertos que demuestran que ABA y RTX parecen ser también útiles en el tratamiento de esta complicación, consiguiendo estabili-

zar, e incluso mejorar, los parámetros de función respiratoria y los hallazgos en la TCAR en las dos terceras partes de los pacientes, particularmente en aquellos con un patrón radiológico no fibrótico^{38-40,43,44,69-72,99,100}.

Por último, subrayar la incorporación del nintedanib en el arsenal terapéutico para el tratamiento de las formas fibrosantes de EPID-AR (NIU y NINE fibrótica), preferentemente en combinación con el tratamiento de fondo de la enfermedad. De acuerdo con la indicación aprobada por la AEMPS, solo se puede emplear en los casos con EPID-AR con un fenotipo fibrosante progresivo a pesar del tratamiento; por lo tanto, como terapia de segunda o tercera línea¹⁰¹.

Finalmente, en algunos estudios se ha demostrado que el patrón NIU responde menos al tratamiento y tiene un pronóstico peor

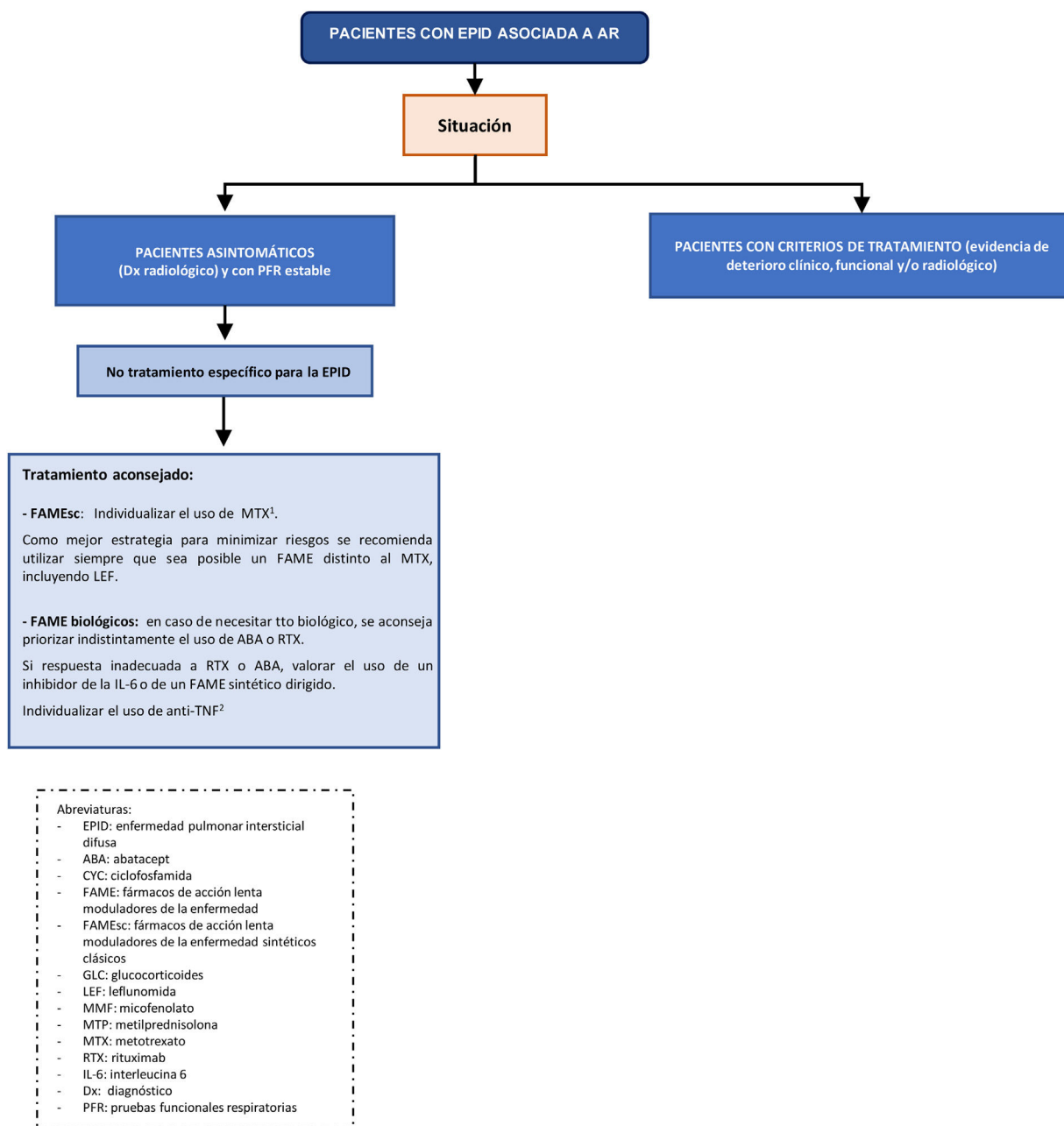


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide (patrón NIU o no NIU).¹ En pacientes con AR en tto con MTX durante más de 1 año, a los que se les diagnostica una EPID puede mantenerse el fármaco ya que no existe evidencia que justifique su retirada.

² En los pacientes en tratamiento con anti-TNF y EPID estable, no hay evidencia concluyente para recomendar su retirada si el medicamento ha conseguido un buen control de la clínica articular.

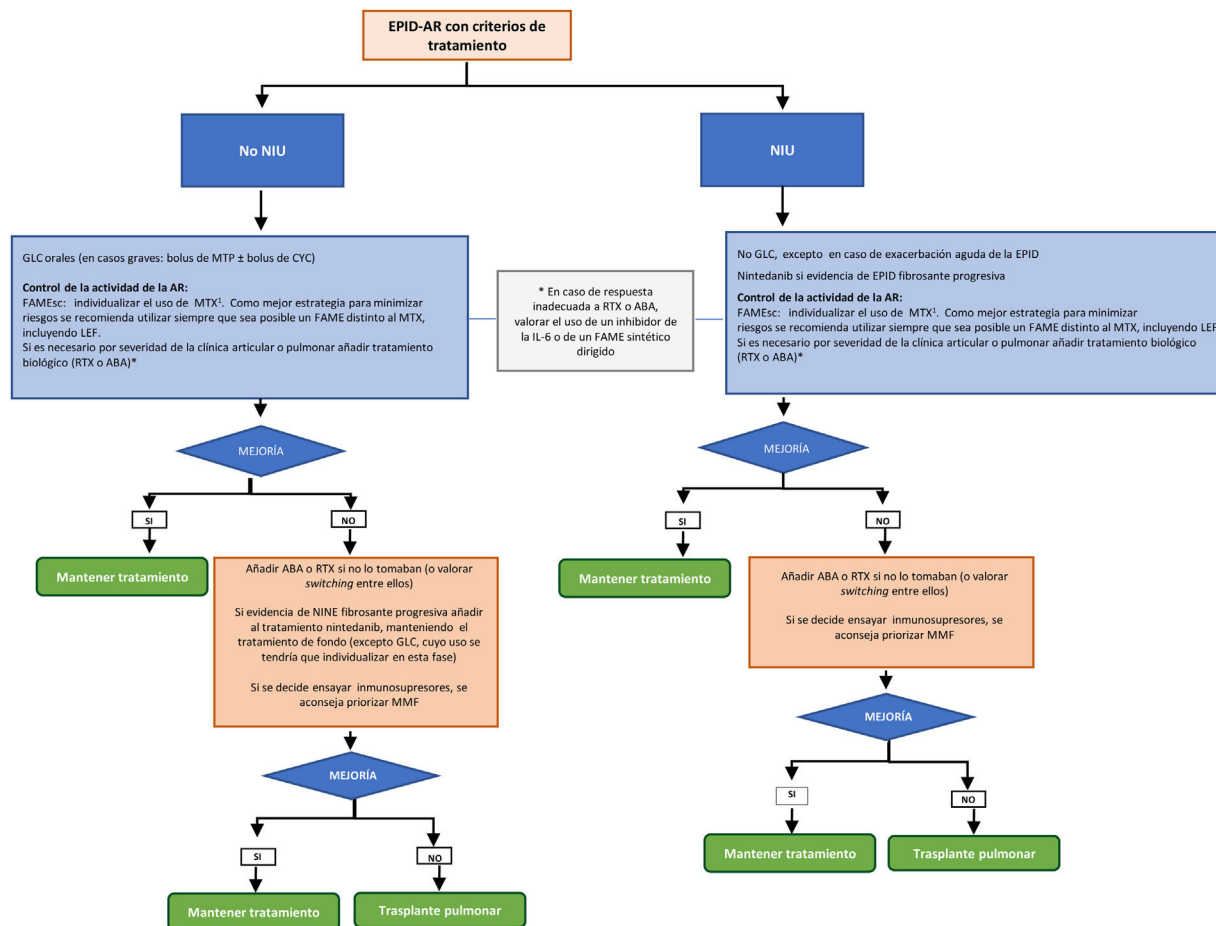


Figura 1. (Continued)

en comparación con los patrones no NIU^{39,43,44}. Pero aunque respondan menos, hay evidencia suficiente que confirma la eficacia de los tratamientos inmunosupresores/biológicos en los pacientes con NIU, tanto en datos de vida real^{38-40,43,44,69-72,99,100}, como en los ECA realizados en esclerodermia^{105,106}. Esta evidencia justifica su empleo en los pacientes con EPID-AR con este patrón, con independencia de que se asocie o no un tratamiento antifibrótico.

Es evidente la necesidad de más investigación clínica que ayude a clarificar la seguridad y la eficacia de los diferentes fármacos en el manejo de los pacientes con esta complicación. En espera de nuevos estudios, en la figura 1 se propone un algoritmo de tratamiento de los pacientes con EPID-AR y patrón NIU o no NIU. En ningún caso, ni el algoritmo ni las recomendaciones, deben ser considerados como normas restrictivas de uso sino como una ayuda a la toma de decisiones. Reconocemos que las directrices están destinadas a dar una orientación solamente y que muchas de las recomendaciones del documento derivan de la opinión consensuada del panel de expertos y de estudios con un bajo nivel de evidencia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Autoría

Todos los autores han hecho contribuciones sustanciales en: a) la concepción y el diseño del estudio y el análisis de los datos; b) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, y c) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Javier Narváez ha recibido financiación de Bristol, Kern, Lilly, Pfizer, Roche y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Bristol, Boehringer, Gebro Pharma, GSK, Kern, Lilly, Pfizer, Sanofi y Sobi en concepto de ponencias y de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y ha participado en ensayos clínicos financiados de Boehringer, GSK, Janssen, Roche y Vorso.

Petra Díaz del Campo Fontecha ha declarado ausencia de intereses.

Noé Brito García ha declarado ausencia de intereses.

Gema Bonilla ha recibido financiación de Abbvie y Janssen para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Abbvie, BMS, Boehringer, Novartis, Roche y UCB en concepto de ponencias.

Myriam Aburto ha recibido financiación de Boehringer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de BMS, Boehringer y Roche en concepto de ponencias, y ayuda económica de Boehringer en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías. También ha participado en un ensayo clínico de Boehringer.

Iván Castellví ha recibido financiación de Actelion, BMS, Boehringer, Kern, Lilly, Novartis, Pfizer y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Actelion, BMS Boehringer, Nordic, Pfizer y Roche en concepto de ponencias; financiación de Actelion para programas educativos o cursos, y ha recibido ayuda económica de Actelion, Boehringer, Gebro y Kern, en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Esteban Alberto Cano Jiménez ha recibido financiación de Boehringer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Boehringer, Chiesi, Roche y Rovi en concepto de ponencias, y ha recibido ayuda económica de Galápagos, en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Natalia Mena Vázquez ha recibido financiación de Abbvie, Novartis, Pfizer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, MSD, Pfizer y Roche en concepto de ponencias, y ha recibido financiación de Abbvie y MSD para programas educativos o cursos.

María Asunción Nieto ha recibido financiación de Boehringer, MSD, Roche y TEVA para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Boehringer, BMS y Roche en concepto de ponencias y para programas educativos o cursos; financiación de Boehringer y Roche por participar en una investigación y ha recibido ayuda económica de Roche, Boehringer y Astra en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Ana María Ortiz ha recibido financiación de Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Lilly, MSD y Roche en concepto de ponencias; financiación de Bristol, Gilead, MSD y Roche, por participar en una investigación y ha recibido ayuda económica de Abbvie, Gilead, Janssen, Lilly y Pfizer, en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías. También ha participado en ensayos clínicos de MSD/Amgen y Bristol.

Claudia Valenzuela ha recibido financiación de Boehringer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Roche en concepto de ponencias, y ha recibido ayuda económica de Boehringer, Galápagos y Roche en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Miguel Ángel Abad Hernández ha declarado ausencia de intereses.

Isabel Castrejón ha declarado ausencia de intereses.

María Correyero Plaza ha declarado ausencia de intereses.

Félix Manuel Francisco Hernández ha declarado ausencia de intereses.

María Vanesa Hernández Hernández ha declarado ausencia de intereses.

José Antonio Rodríguez Portal ha recibido financiación de Roche y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Roche, Boehringer y Janssen en concepto de ponencias; ayuda económica de Bristol, Janssen, Roche y Boehringer en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y ha participado en ensayos clínicos financiados por Gilead, Roche y Boehringer.

Agradecimientos

El grupo de expertos del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a Mercedes Guerra Rodríguez, documentalista de la SER, por su colaboración en las estrategias de búsqueda de la evidencia.

Además, agradecen expresamente a los doctores Raimon Sammartí Sala y Gustavo Enrique Zabert, como expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo.

También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

Bibliografía

- Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40:194–207.
- Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:225–36.
- Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1544–54.
- 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;62:1583–9.
- Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19:493–500.
- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2006/01.
- NHS Scotland. 50: A guideline developers' handbook. SIGN; 2011.
- Wells A, Devaraj A, Renzoni EA, Denton CP. Multidisciplinary evaluation in patients with lung disease associated with connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40:184–93.
- Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide (GUIPCAR 2016-17) [consultado 3 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.ser.es/actualizacion-de-la-guia-guipcar/>.
- Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakian MV, Macaluso M, Cannon GW, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1829–37.
- Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2020;39:1457–70.
- Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *methotrexate-lung study group.* *Ann Intern Med.* 1997;127:356–64.
- Cannon GW, Ward JR, Clegg DO, Samuelson CO Jr, Abbott TM. Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1269–74.
- St Clair WE, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicated low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 1985;145:2035–8.
- Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1065–8.
- 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;43:613–26.
- Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:803–12.
- Kremer JM. Methotrexate pulmonary toxicity: Deep inspiration. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1959–62.
- Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol.* 1987;14:1164–71.
- Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: Systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1269.
- Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2021;57:2000337.
- Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:346–52.
- Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open.* 2019;9:e028466.
- Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse effects of low-dose methotrexate: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;172:369–80.
- Sparks JA, Dellaripa PF, Glynn RJ, Paynter NP, Xu C, Ridker PM, et al. Pulmonary adverse events in patients receiving low-dose methotrexate in the randomized,

- double-blind, placebo-controlled cardiovascular inflammation reduction trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:2065–71.
26. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al., CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med.* 2019;380:752–62.
 27. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): Methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1493–500.
 28. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:319.
 29. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Gourtsoyiannis N, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- α agents. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:43–52.
 30. Cano-Jiménez E, Vázquez Rodríguez T, Martín-Robles I, Castillo Villegas D, Juan García J, Bollo de Miguel E, et al. Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2021;11:9184.
 31. Izuka S, Yamashita H, Iba A, Takahashi Y, Kaneko H. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Clinical features and prognosis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:2348–54.
 32. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1472–82.
 33. Robles-Pérez A, Luburich P, Bolívar S, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep.* 2020;10:15640.
 34. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, et al., Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;4:1069–72.
 35. Ju JH, Kim SI, Lee JH, Lee SI, Yoo WH, Choe JY, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2094–6.
 36. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1435–9.
 37. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2016;43:855–60.
 38. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: National multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:3906–16.
 39. Narváez J, Robles Pérez A, Molina Molina M, Vicens Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50:902–10.
 40. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sánchez-Pernaute O, Rodríguez-Nieto MJ, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:2099–108.
 41. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Arija S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, Ureña-Garnica I, et al. Non-anti-TNF biologic agents are associated with slower worsening of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40:133–42.
 42. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: A multicentre retrospective Study. *Intern Med J.* 2020;50:1085–90.
 43. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of abatacept in Italian patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A multicenter retrospective study. *J Clin Med.* 2020;9:277.
 44. Yusuf MYM, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1348–57.
 45. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:284–94.
 46. Pérez Alvarez R, Perez de Lis M, Díaz Lagares C, Pego Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:256–64.
 47. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Östör AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases. A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:2297–305.
 48. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open.* 2014;4:e005615.
 49. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Control Centre Consortium BSRBR, Symmons DP, British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1086–91.
 50. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *Korean J Intern Med.* 2015;30:104–9.
 51. Yousem SA, Dacic S. Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy. *Mod Pathol.* 2005;18:651–5.
 52. Gifre L, Ruiz Esquide V, Xaubet A, Gómez Puerta JA, Hernández MV, Sanmartí R. Sarcoidosis pulmonar inducida por antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide: Presentación de un caso y revisión de la literatura médica. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:208–12.
 53. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Raebel MA, Taharka A, Winthrop KL, et al. Association between anti-TNF α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoeconomic Drug Sat.* 2013;22:394–402.
 54. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:172–8.
 55. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Kelly C. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. *RMD Open.* 2017;3:e000473.
 56. García Vicuña R, Ortiz AM, Carmona L, Ibanez M, Castrejón I, Laffon A, et al. Inflammatory interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients treated with biologic treatment. Incidence and mortality rates compared with patients non receiving biologics [Abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 3:470.
 57. Wendling D, Vidon C, Godfrin-Valnet M, Rival G, Guillot X, Prati C. Exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome during tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80:670–1.
 58. 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;32:4023–6.
 59. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: Postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014;41:15–23.
 60. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, case-control study. *Rheumatol Int.* 2016;36:881–9.
 61. Mohr M, Jacobi AM. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: response to IL-6R blockade. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:400–1.
 62. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, Giovagnoli S, Ricci A, Laganà B, et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11:64–72.
 63. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide (GUIPCAR 2016-17) [consultado 3 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.ser.es/actualizacion-de-la-guia-guipcar/>.
 64. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al., British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group, The British Society for Rheumatic biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2019;58:372.
 65. Doğu B, Atilla N, Çetin GY, Yılmaz N, Öksüz H. A case of acute respiratory failure in a rheumatoid arthritis patient after the administration of abatacept. *Eur J Rheumatol.* 2016;3:134–5.
 66. 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;35:433–8.
 67. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: Integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol.* 2013;40:787–97.
 68. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig.* 2016;54:376–9.
 69. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol.* 2019;29:413–7.
 70. Matteson EL, Bongartz T, Ryu JH, Crowson CS, Hartman TH, Dellapira PF. 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;2:53–8.
 71. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MA, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J.* 2020;50:330–6.
 72. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients – an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:2031–8.
 73. Gottenberg JE, Ravaut P, Bardin T, Cabocub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2625–32.
 74. Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Fischer A, et al. Incidence rates of interstitial lung disease events in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients: Post hoc analysis from 21 clinical trials. *J Clin Rheumatol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000000>. PMID: 32826657.
 75. Khoo JK, Barnes H, Key S, Gaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:2217–25.

76. Saldarriaga-Rivera LM, López-Villegas VJ. Janus kinase inhibitors as a therapeutic option in rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease. Report of four cases. *Rev Colomb Reumatol.* 2019;26:137–9.
77. Salvarani C, Sebastiani M, Dieude P, Garcia M, Deberdt W, Rogai V, et al. Baricitinib and the risk of incident interstitial lung disease: A descriptive clinical case report from clinical trials. *Rheumatol Ther.* 2021;8:1435–41.
78. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2585–9.
79. Del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:264–72.
80. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review. *Reumatol Clin.* 2020;16:222–8.
81. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480–9.
82. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: A systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3:e000404.
83. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Kozioł-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: an updated view. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40:38–49.
84. Vandewalle J, Luyypaert A, de Bosscher K, Libert C. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:42–54.
85. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: Mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med.* 2008;168:1718–9.
86. Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol.* 1995;22:2163–5.
87. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: A case report. *J Korean Med Sci.* 2002;17:270–3.
88. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, et al. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1422–4.
89. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin.* 2012;8:68–71.
90. Cohen JM, Miller A, Spiera H. Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. *Chest.* 1977;72:521–4.
91. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2020;39:1457–70.
92. Ota M, Iwasaki Y, Harada H, Sasaki O, Nagafuchi Y, Nakachi S, et al. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2017;27:22–8.
93. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Mimori T, Utsumi K, Inada S. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: Improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:355–8.
94. Schupp JC, Kohler T, Muller-Quernheim J. Usefulness of cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2016;91:296–301.
95. Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, et al. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol.* 2002;12:305–10.
96. Fischer A, Brown KK, du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40:640–6.
97. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2016;121:117–22.
98. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: A large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:1882–90.
99. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, Melero-Gonzalez RB, Ortiz-Sanjuan F, Loricera J, et al., Spanish Collaborative Group of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Abatacept in monotherapy versus combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis. Multicenter study of 263 Caucasian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61:299–308.
100. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, Shimizu M, Toko H, Honda F, et al. Effect of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs on airway and interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2019;58:1703–12.
101. Ficha técnica de nintedanib [consultado 3 Nov 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979004/FT.114979004.html>.
102. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718–27.
103. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al., INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:453–60.
104. Matteson E, Kelly C, Distler J, Hoffmann-Vold A, Sibold J, Mittoo S, et al. Effect of nintedanib on progression of interstitial lung disease (ILD) in patients with autoimmune disease-related ILDs: Further data from the INBUILD trial [abstract 374]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71 Suppl 10.
105. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655–66.
106. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): A randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:708–19.