

# DOCUMENTO CONSENSO AAMR-SAR: RECOMENDACIÓN DE USO DE MICOFENOLATO PARA PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

**Autores:** Sandra Fabiana Montoya<sup>a</sup>, Pablo Szwarcstein<sup>b</sup>, Viviana Moyano<sup>c</sup>, María Lujan Rolando<sup>d</sup>, Natalia Tamborenea<sup>e</sup>, Guillermo Pons Estel<sup>f</sup>, Alejandro Brigante<sup>g</sup>, Florencia Vivero<sup>h</sup>, Emilio Buschiazzi<sup>i</sup>, Gustavo Casado<sup>j</sup>, Guillermo Berbotto<sup>k</sup>.

a) Reumatóloga de planta Hospital JM Ramos Mejía. CABA, b) Neumonólogo de planta Hospital JM Ramos Mejía, c) Neumonóloga coordinadora sección enfermedades intersticiales AAMR, d) Neumonóloga subcoordinadora sección enfermedades intersticiales AAMR, e) reumatóloga de planta Hospital Rivadavia CABA, f) Reumatólogo Unidad de Investigación de la SAR (UNISAR), g) Jefe de Servicio de Reumatología Sanatorio Güemes. CABA, h) Reumatóloga de planta Hospital Comunitario Pinamar Bs As, i) Reumatólogo Hospital del Milagro. Salta, IREP CABA j) Jefe de Reumatología Hospital Militar Central CABA, Vicepresidente SAR, k) Presidente de la Sociedad Argentina de Reumatología.

**Metodología:** se realizó una revisión bibliográfica a partir de palabras claves "*enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica*", "*tratamiento inmunosupresor*", "*micofenolato*" en PubMed, RIMA, Cochrane, se incluyeron trabajos entre 2013 y 2024.

La evidencia fue revisada por miembros de la SAR (Sociedad Argentina de Reumatología) y de la sección de enfermedades intersticiales de la AAMR (Asociación Argentina de Medicina Respiratoria).

Se realizó una revisión del documento consenso, por parte del grupo de estudio de esclerodermia y del grupo de estudio de enfermedades intersticiales de la SAR.

## INTRODUCCION

El presente documento de consenso surge debido a las grandes dificultades para el acceso de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI) al micofenolato en primera línea de tratamiento.

Habitualmente los equipos multidisciplinarios formados por reumatólogos y neumonólogos que tratamos a estos pacientes tan complejos nos encontramos con reiteradas negativas de los gerencadores para proveer micofenolato como primera línea de tratamiento para ES asociada a EPI.

Habitualmente la negativa se basa en que el/la paciente debería recibir otros inmunosupresores previamente como ciclofosfamida o azatioprina y demostrar el fracaso de estas drogas.

## DISCUSION

En 2017 se publicó el estudio Scleroderma Lung Study II que comparó micofenolato durante 24 meses vs ciclofosfamida oral durante 12 meses, dicho estudio concluyó que si bien la eficacia en cuanto a la capacidad vital forzada, era similar, la toxicidad y efectos adversos del micofenolato eran claramente inferiores<sup>1</sup>.

En septiembre de 2023 se publicaron las recomendaciones basadas en la evidencia del tratamiento de la enfermedad intersticial asociada a esclerosis sistémica (guía práctica oficial de la American Thoracic Society); este documento reunió un comité de expertos reumatólogos y neumonólogos y evaluaron la evidencia a través de metodología GRADE de los fármacos disponibles, es importante destacar que no se incluyó a la azatioprina por la escasez de datos disponibles.<sup>9</sup>

Las recomendaciones se basan en 8 preguntas PICO que abarcan distintas posibilidades terapéuticas en ES-EPI.

**La pregunta número 1 expresa si deben los pacientes con ES-EPI ser tratados con ciclofosfamida.**

Si bien la ciclofosfamida ha demostrado eficacia en ES-EPI, cuando se compara con micofenolato los participantes tienen 1,7 veces más posibilidades de discontinuar prematuramente el tratamiento y 6 veces más riesgo de leucopenia. Por lo que el comité sugiere la utilización de ciclofosfamida para el tratamiento de ES-EPI como recomendación condicional con bajo nivel de evidencia, y no hay suficiente evidencia como para poder separar el tratamiento por vía de administración.

**La pregunta PICO 2 expresa si debe usarse el micofenolato como tratamiento para la ES-EPI.**

El comité concluye que debe usarse el micofenolato con fuerte recomendación.

Una revisión sistemática de la evidencia hasta octubre de 2022 identificó 7 estudios. Dos son estudios randomizados controlados<sup>1,2</sup> Dos estudios comparan micofenolato con placebo<sup>2,3</sup> y cinco comparan micofenolato con ciclofosfamida<sup>1,4,5,6,7</sup>

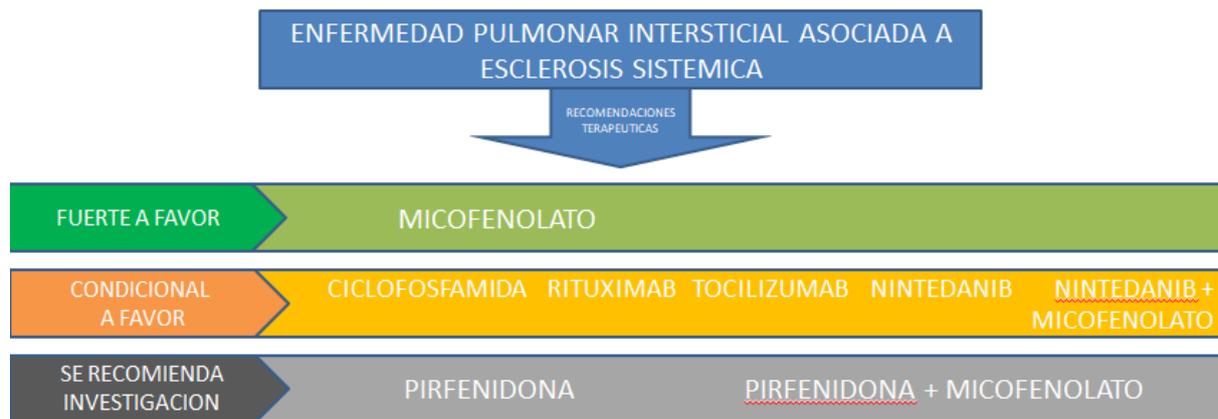
La mayoría de los estudios usaban mofetil micofenolato.

Con respecto a la progresión de la enfermedad micofenolato demostró mejoría de la capacidad vital forzada a 12 y 24 meses comparado con placebo, si bien no hubo diferencias de relevancia entre micofenolato y ciclofosfamida.

En cuanto a la calidad de vida el micofenolato demostró mejoría en los cuestionarios en relación al placebo.

Con respecto a los efectos adversos la rama de micofenolato en relación a ciclofosfamida mostró 41% menor riesgo de discontinuación prematura de la terapia por cualquier razón y 86% menor riesgo de leucopenia e infecciones.

El comité de estas guías decidió que si bien la calidad de la evidencia es baja por criterios de metodología GRADE, se recomienda fuertemente la utilización de micofenolato en pacientes con ES-EPI dada la significativa reducción de la progresión de la enfermedad, la mejoría de los cuestionarios de calidad de vida con mínimos efectos adversos en relación a otros inmunosupresores<sup>8</sup>



Resumen de las Recomendaciones Terapéuticas para tratamiento de EPI asociado a Esclerosis Sistémica, adaptado de doi: 10.1164/rccm.202306-1113ST.

En resumen este documento recomienda fuertemente el uso de micofenolato para la ES-EPI y da una recomendación condicional para el uso de ciclofosfamida, rituximab, tocilizumab, nintedanib y nintedanib más micofenolato en ES-EPI.

Por otro lado es importante mencionar que al ser la ES-EPI una enfermedad crónica es importante pensar en el mantenimiento de la inmunosupresión, siendo mucho más factible el mantenimiento con micofenolato que la reinducción con ciclofosfamida fundamentalmente por la tolerancia y efectos adversos de la misma.

**Por todo lo anteriormente expuesto la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria y la Sociedad Argentina de Reumatología recomiendan el uso del micofenolato como primera línea de tratamiento para la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Esclerosis Sistémica por su eficacia, adherencia y seguridad y de este modo evitar una 2da línea de tratamiento con fármacos de alto costo.**

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al.; Scleroderma Lung Study II Investigators. 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; 4:708–719.
- 2) Naidu GSRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int* 2020; 40:207–216.
- 3) Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM, et al. Mycophenolate mofetil versus placebo for systemic sclerosis related interstitial lung disease: an analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1451–1460.
- 4) Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, Nalianda K, Sreenath S. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:123.
- 5) Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 2013;191:483–489.
- 6) Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, Volkmann E, Furst D, Clements P, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:1286–1295.
- 7) Volkmann ER, Tashkin DP, LeClair H, Roth MD, Kim G, Goldin J, et al. Treatment with mycophenolate and cyclophosphamide leads to clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes in scleroderma lung disease: results of Scleroderma Lung Study II. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2:362–370.
- 8) Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66(7):726-735. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
- 9) Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, Barnes H, Adegunsoye A, Azuma A, Chung L, Gardner GC, Highland KB, Hudson M, Kaner

RJ, Kolb M, Scholand MB, Steen V, Thomson CC, Volkmann ER, Wigley FM, Burlile D, Kemper KA, Knight SL, Ghazipura M. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jan 15;209(2):137-152. doi: 10.1164/rccm.202306-1113ST.