

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROTOCOLO DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO
DE ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES AUTOINMUNES

Trabajo final de elaboración de un protocolo sometido a consideración del Comité
Evaluador de Tesis del Posgrado en Reumatología para optar por el grado y título de
Médico Especialista en Reumatología.

Dr. Eduardo Romero Hidalgo

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.

2018

DEDICATORIA

A mi esposa Hilda, a mi hijo Andrés, a mis padres German y Guiselle y a mis hermanos quienes han sido mi principal motivación.

AGRADECIMIENTOS

A Dios primeramente por todo.

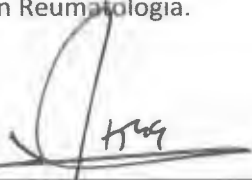
A mi esposa Hilda y a mi hijo Andrés, por ser ambos mi máxima inspiración.

A mis padres German y Guiselle y a mis hermanos John, Yislein y Daniela, por su apoyo en todo momento.

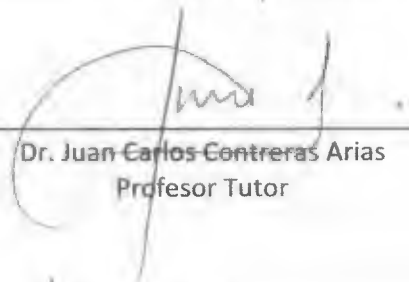
A mis compañeros y amigos por hacer que los difíciles momentos de este proceso fueran más apacibles.

A los doctores Erick Molina, Juan Carlos Contreras y Javier Badilla por todo su apoyo y a todos los profesores del posgrado por sus enseñanzas durante el proceso de mi formación.

“ Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité Evaluador de Tesis de posgrado en Reumatología de la Universidad de Costa Rica, para optar al grado y título de Médico Especialista en Reumatología. ”



Dr. Javier Badilla Umaña
Coordinador Nacional del Posgrado de Reumatología




Dr. Juan Carlos Contreras Arias
Profesor Tutor



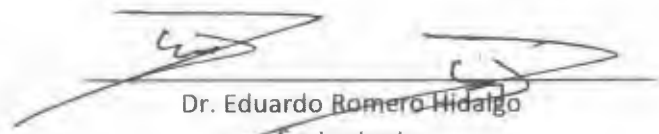
Dra. Marianela Guardia Rímolo
Comisión de Tesis



Dr. Alexis Méndez Rodríguez
Comisión de Tesis



Dr. Carlos León Céspedes
Comisión de Tesis



Dr. Eduardo Romero Hidalgo
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Resumen.....	5
Introducción.....	7
Lista de cuadros.....	9
Lista de abreviaturas.....	10
Marco teórico.....	13
Protocolo de abordaje y seguimiento.....	104
Conclusiones.....	106
Limitaciones.....	110
Recomendaciones.....	111
Bibliografía.....	112

RESUMEN

Antecedentes. Una gran variedad de enfermedades reumatológicas incluye dentro de su espectro de manifestaciones clínicas el compromiso pulmonar; el cual puede desarrollarse a nivel de pared torácica, pleura, lecho vascular, vías aéreas y parénquima. Pero un grupo importante de estos pacientes muestran afectación pulmonar intersticial autoinmune que es caracterizado por un proceso de inflamación y fibrosis del parénquima pulmonar.

A pesar de que no se han desarrollado nuevas terapias para el manejo de esta patología, ha surgido un gran interés por estandarizar el abordaje de estas condiciones.

El presente trabajo tiene como objetivo fundamental la implementación de un protocolo de abordaje diagnóstico, terapéutico y de seguimiento de las intersticiopatías autoinmunes.

Método. Este trabajo consiste en la elaboración de un protocolo en relación al abordaje de la patología intersticial pulmonar autoinmune, mediante una extensa revisión bibliográfica de la literatura entre los años 2010 al 2017 de 126 artículos y de tres libros de texto de reumatología, se emplearon las bases de datos PubMed, Medline y RIMA utilizando las combinaciones de palabras o términos que incluyeron en español: enfermedad pulmonar intersticial, enfermedades autoinmunes, enfermedades reumatológicas, y en inglés *interstitial lung disease, connective tissue disease, rheumatic disease*, respectivamente; así mismo, se indagó por enfermedades reumáticas específicas y más frecuentemente asociadas a enfermedad pulmonar intersticial en español y en inglés tales como, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias, dermatomiositis o polimiositis, y enfermedad mixta del tejido conectivo, y en inglés *systemic sclerosis, systemic erythematosus lupus, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, inflammatory idiopathic myopathies, dermatomyositis, polymyositis y mixed connective tissue disease*.

Resultados. Esta revisión determinó de forma contundente que existe una abundante información sobre el manejo de patologías intersticiales autoinmunes, la cual no está del todo estandarizada y que, al comprimir esa vasta recopilación a través de la implementación de un protocolo, facilitará la manera de enfocar el tratamiento de las intersticiopatías pulmonares autoinmunes de una forma homogénea.

Conclusiones. Este protocolo logró establecer un manejo estandarizado y un método homogéneo en el momento de determinar qué pasos se deben seguir ante cada espectro de presentación clínica al que se enfrente el médico reumatólogo en las diversas enfermedades intersticiales pulmonares de origen autoinmune.

INTRODUCCION

A diferencia de las neumonías intersticiales idiopáticas, los pacientes con enfermedades reumáticas que experimentan enfermedad pulmonar en el contexto de un cuadro sistémico, podrían ser más difícil de reconocer y presentar mayores riesgos con el tratamiento.

A pesar de los recientes avances en estas enfermedades, hay una ausencia de una comprensión de la historia natural para determinar cuáles pacientes desarrollarán enfermedad clínicamente significativa y a su vez progresiva y así garantizar el tratamiento en estos casos.

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo complejo de trastornos pulmonares que principalmente afectan el intersticio pulmonar. El grupo incluye la fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis de hipersensibilidad, y enfermedad de tejido conectivo asociado a enfermedad pulmonar intersticial (119).

Debemos tener en consideración que un grupo de pacientes presentarán un proceso semejante a una fibrosis pulmonar idiopática, tal como sucede en los pacientes con artritis reumatoide, y que otros pueden tener enfermedad pulmonar inflamatoria agresiva, tal y como sucede en las miopatías inflamatorias y en la esclerosis sistémica.

En algunos pacientes con enfermedades reumáticas se desarrollarán síntomas respiratorios que requerirán evaluación y tratamiento y, por otro lado, otros pacientes presentarán síntomas pulmonares que podrían ser la primera manifestación de una patología reumatológica. En ambas situaciones la capacidad de asegurar un diagnóstico temprano, ofrece la oportunidad de intervenir y de limitar la morbi-mortalidad.

El presente trabajo expone un protocolo de abordaje práctico para identificar pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, con patología reumatológica subyacente, utilizando características fenotípicas obtenidas a través de datos de la historia clínica, el examen físico, exámenes de laboratorio, imágenes médicas y de hallazgos histopatológicos, y de esta manera identificar candidatos a terapia inmunosupresora o a aquellos que ameritan una conducta expectante.

LISTA DE CUADROS, DIAGRAMAS, GRÁFICOS Y TABLAS

	Página
Tabla 1. Prevalencia y patrón radiológico/histológico para la EPI-EAI.....	16
Tabla 2. Consideraciones diagnósticas basadas en la radiografía de tórax.....	24
Tabla 3. Características de los Patrones Radiológicos de las neumonías intersticiales.....	25
Tabla 4. Consenso de la SAT/SRE para el diagnóstico de FPI, criterios para la técnica óptima de la TACAR para evaluación de la EPI.....	28
Tabla 5. Cálculo de la extensión del compromiso pulmonar.....	33
Tabla 6. Principales auto-anticuerpos asociados con EAI.....	35
Tabla 7. Criterios propuestos para neumonía intersticial con características autoinmunes.....	38
Tabla 8. Grados de severidad y porcentaje predicho de la CDMC.....	47
Tabla 9. Investigaciones en enfermedad pulmonar intersticial.....	56
Tabla 10. Características histopatológicas en la TACAR y en las EPI-EAI según el patrón.....	57
Tabla 11. Estrategias de tratamiento de acuerdo al tipo de EAI.....	100
Diagrama 1. apariencia de los hallazgos más comúnmente encontrados en la TACAR.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AAC: auto anticuerpos.

ANA: anticuerpos anti nucleares.

AACN: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos.

ATVA: abordaje por toracoscopia vídeo-asistida.

BPQ: biopsia pulmonar quirúrgica.

BTB: biopsia transbronquial.

CBPTB: Crio biopsia pulmonar transbronquial

CDCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono.

CFQ: creatín fosfoquinasa.

CVF: capacidad vital forzada.

DAD: Daño alveolar difuso.

DM: dermatomiositis.

DMCA: dermatomiositis clínicamente amiopática.

EA: exacerbación aguda.

EAI: enfermedades autoinmunes.

EI: estudio de imagen.

EMD: Equipo multidisciplinario.

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo.

EPI: enfermedad pulmonar intersticial.

EPI-BR: enfermedad pulmonar intersticial tipo bronquiolitis respiratoria.

EPI-EAI: relación enfermedad pulmonar intersticial- enfermedades autoinmunes.

ES: Esclerosis sistémica.

x

FAN: factor antinúcleo.

FEPPI: fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática

FMER: fármaco modificador de la enfermedad reumática.

FNT: factor de necrosis tumoral.

FPI: fibrosis pulmonar idiopática.

FR: factor reumatoide.

FTC- β : factor transformante del crecimiento tipo beta.

LBA: Lavado bronquio-alveolar.

LEF: leflunomida.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

MTX: metotrexate

MII: miopatía inflamatoria idiopática.

NIA: neumonía intersticial aguda

NID: neumonía intersticial descamativa.

NIL: Neumonía intersticial linfocítica.

NINE: neumonía intersticial no específica.

NIU: Neumonía intersticial usual

NO: neumonía organizativa.

PaO₂: presión parcial de oxígeno.

PCR: proteína C reactiva

PFP: pruebas de función pulmonar.

PM: polimiositis.

RTX: rituximab

SAS: síndrome anti-sintetasa

SAT: Sociedad Americana de Tórax.

SER: Sociedad Respiratoria Europea.

SS: Síndrome de Sjögren

TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

TCZ: tocilizumab.

VEF₁: Volumen espiratorio forzado en un segundo.

VES: velocidad de eritro sedimentación.

MARCO TEÓRICO

Generalidades.

La afectación pulmonar es comúnmente reportada en asociación con enfermedades reumatológicas. Una de las formas más severas de este compromiso es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) la cual refiere varios grados de inflamación y fibrosis involucrando el compartimiento intersticial del pulmón (31).

La incidencia estimada de la FPI es de 7,44 por 100 000 habitantes y una prevalencia estimada varía de unos 23,4 casos por 100 000 en Europa a hasta 63 por cada 100 000 en los Estados Unidos. junto con la fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis y enfermedad del conectivo tejido asociada a EPI constituyen la mayoría de los casos encontrados en la práctica clínica diaria (119).

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más común de las EPI y distinguir la FPI de otro tipo de EPI, incluyendo otras formas idiopáticas, es importante por múltiples razones. Por lo general la FPI no responde a terapia inmunosupresora; de hecho, la inmunomodulación puede empeorar los resultados. Además, ahora hay dos fármacos, pirfenidona y nintedanib, aprobados por el Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia para FPI. Sin embargo, aunado a un costo anual sumamente elevado por paciente y el potencial de efectos secundarios significativos, la identificación precisa de la enfermedad es esencial. Por último, la FPI tiene un pronóstico peor que otros tipos de EPI; por lo tanto, un diagnóstico definitivo permite la oportuna participación de los médicos de cuidados paliativos y la consideración de trasplante de pulmón (70).

La patogenia de la FPI es compleja y pobremente entendida, pero implica la cicatrización aberrante en el contexto de una repetitiva lesión alveolar. Esto resulta en la proliferación de fibroblastos anormales, la diferenciación y activación, que a su vez impulsa la expansión de la matriz extracelular con pérdida de la arquitectura pulmonar normal; así mismo, la inflamación tiene un papel menos dominante (70).

En una fase de iniciación de la FPI, hay daño epitelial alveolar del pulmón con pérdida de la arquitectura pulmonar normal y alteración de la membrana basal en la que el intercambio de gas ocurre. Con mayor daño epitelial y apoptosis, viene sobre regulación de las integrinas epiteliales, como $\alpha\beta6$, y una fase de reparación de fibroproliferativa es impulsada por altos niveles de TGF- β (70).

Liberada en una forma inactiva, esta citoquina requiere un paso de activación facilitado por las integrinas que unen la arginina, la glicina y al ácido aspártico; con el motivo de promover la escisión y la activación del pro- factor transformante del crecimiento tipo beta (FTC- β). El FTC- β localmente activado, impulsa el reclutamiento de fibroblastos y un ciclo de retroalimentación de mayor producción de FTC- β . En estas condiciones, los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos que expresan altos niveles de integrina $\alpha\beta6$ y son resistentes a la apoptosis y establecen de esta manera una matriz de colágeno. Una vez que el colágeno ha sido establecido en un pulmón, la arquitectura ya está distorsionada y el intercambio gaseoso ya no es eficiente (70).

Hay un cambio en la vasculatura del parénquima del pulmón con pérdida de vasos sanguíneos y neo-angiogénesis, ambas impulsadas por la producción local de factores de crecimiento vasculares endoteliales derivados de las plaquetas (70).

Aunque los eventos de iniciación en la FPI se entienden mal, la enfermedad es probable que sea el resultado de la exposición ambiental en individuos genéticamente susceptibles. Sin duda, se estima que aproximadamente el 20% de las neumonías intersticiales

idiopáticas tienen un componente genético y casos familiares (denominados neumonías intersticiales familiares) primero fueron descritos en la década de 1950. La mayoría de estas neumonías intersticiales familiares es autosómica dominante con penetrancia incompleta, pero algunos pueden aparecer *de novo* (70).

Los genes más comúnmente afectados son los involucrados en procesamiento del surfactante y en la biología del telómero. En la actualidad, las pruebas genéticas no están de rutina recomendadas. Los polimorfismos en el promotor del gen de la codificación de la mucina salival, 5b (MUC5B) y para la proteína de interacción con peaje, están ambos asociados con un mayor riesgo de desarrollo de FPI, aunque ambos resultan en un fenotipo relativamente suave. Estas variantes genéticas ofrecen los primeros posibles objetivos de precisión en la medicina para la FPI (70).

La relación EPI y enfermedades autoinmunes (EAI) puede presentarse como un hallazgo incidental en una imagen radiológica o bien como una patología rápidamente progresiva que podría llevar al paciente a falla respiratoria o incluso presentarse como una condición potencialmente letal (50).

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes son un grupo heterogéneo de desórdenes sistémicos caracterizados típicamente por varios grados de daño orgánico mediado por auto inmune. Cualquiera de los compartimientos pulmonares (vías aéreas, intersticio, vasos sanguíneos y pleura) están en riesgo de afectarse, y la afectación poli compartimental es un hallazgo común en estas patologías. La prevalencia más alta de EPI-EAI es observada en orden descendente en pacientes con esclerosis sistémica (ES), artritis reumatoide (AR), miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), tipo dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), síndrome de Sjögren (SS) y lupus eritematoso sistémico (LES) (123).

Tabla 1. Prevalencia y patrón radiológico/histológico para la EPI-EAI (50).		
Entidad	Prevalencia de EPI	Patrón
Esclerosis sistémica	-40-75% con actividad clínicamente significativa (al menos afectación moderada de las PFP). -Hasta un 70% con cambios intersticiales detectables en la TACAR.	Más común: NINE Otro: NIU
Artritis reumatoide	-30-60% detectable en TACAR. -10-30% clínicamente evidente	Más común: NIU Otros: NINE, NO, NIL
Miopatías inflamatorias	-30-50%	Más común: NINE Otro: NIU, NO, DAD.
Lupus eritematoso sistémico	-3-11% EPI crónica difusa. -Hasta un 30% con cambios intersticiales detectables en la TACAR. -Necesario distinguir de una neumonitis aguda (1-10%) y de HAD (raro)	Más común: NINE Otro: NIL, NO, NIU.
Síndrome de Sjogren	-10-30% (es necesario excluir linfoma pulmonar).	Más común: NINE Otro: NIL, NO, NIU
Enfermedad mixta del tejido conectivo	-20-85%	Más común: NINE Otro: NIU.

La presencia de EPI-EAI tiene un significativo efecto adverso en la calidad de vida del paciente y puede conllevar a la muerte, por esto destaca la importancia de realizar un diagnóstico preciso y así determinar si se debe garantizar un manejo clínico apropiado. Dada la complejidad del diagnóstico y de la escasez de ensayos clínicos el manejo de los pacientes con EPI-EAI es desafiante (123).

Un estudio de una cohorte de pacientes con FPI identificó un tiempo medio de referencia a un centro especializado, desde la aparición de disnea de 2.2 años, este acceso retrasado se asoció con un mayor riesgo de muerte, independiente de la severidad de la enfermedad (119).

Algunos casos de enfermedad pulmonar intersticial fueron inclasificables a pesar de un enfoque con EMD. En un estudio de cohorte, 10% de la EPI seguía siendo sin clasificar, y los pacientes afectados tenían un pronóstico mejor que aquellos con FPI y comparable a aquellos con enfermedades pulmonares intersticiales y fibrosis pulmonar no idiopática (119).

La EPI-EAI es un término muy amplio, incluye una enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa en pacientes con una enfermedad reumática establecida o una constelación de signos y síntomas y anormalidades de laboratorio sugestivos de una EAI. Muchos pacientes son diagnosticados con EPI después de presentar síntomas respiratorios tales como, exacerbación de la disnea o de la tos, lo cual sugiere una pronta evaluación con pruebas de función pulmonar (PFP) y/o estudios de imagen (EI). Sin embargo, un subgrupo de pacientes con EAI y sintomatología respiratoria son diagnosticados con EPI de forma incidental cuando son sometidos a estudios de imagen por alguna otra razón, por ejemplo: cuando son evaluados por embolismo pulmonar, lo anterior es referido como una entidad EPI-EAI subclínica. Así mismo, la EPI puede ocurrir en presencia de características de auto inmunidad, pero sin reunir criterios de clasificación para una EAI específica, esta condición frecuentemente se menciona como EAI con afectación predominantemente pulmonar o neumonía intersticial de características autoinmunes (119,123).

La etiología exacta de la EPI-EAI es desconocida, se han establecido como hipótesis que los pulmones podrían ser órganos inocentes que son dianas para un grupo específico de auto anticuerpos (AAC) que son formados en cualquier sitio. Otra hipótesis es que ciertos grupos de EAI inician su actividad clínica basada en un compromiso pulmonar. Se ha

propuesto además que un daño pulmonar puede desencadenar inflamación local e inducir expresión de auto antígenos que podría conllevar a una generación de AAC. Este proceso podría ser perpetuado por la unión subsecuente de AAC asociados a la enfermedad y antígenos en el pulmón, lo que lleva a una adicional inflamación y fibrosis (123).

Si bien hay muchas similitudes entre los diferentes subgrupos de EAI, algunas características también son importantes considerar; por ejemplo, la mayoría de los pacientes con EPI-EAI, muestran un patrón en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) o histopatología de neumonía intersticial no específica (NINE) con o sin neumonía organizativa (NO). En general, el patrón de afectación intersticial puede predecir la respuesta al tratamiento, esto con la forma de EPI mas inflamatoria que con las formas más fibróticas (2, 31).

El pronóstico también difiere entre los subconjuntos de EPI-EAI, aunque esto es principalmente reflejo de las diferencias histopatológicas subyacentes (123).

Diagnóstico.

El diagnóstico de EPI entre los pacientes con EAI es un desafío y requiere discusiones interdisciplinarias y conocimiento de matices únicos relacionados con los subtipos específicos de cada EAI (31).

Existen muchos elementos que en general pueden apuntar a la presencia de un compromiso intersticial pulmonar sin ser indicativos de estar asociados a autoinmunidad, en la tabla 1 se muestran estos elementos que esclarecen estas situaciones (32).

Las pruebas de investigación de EPI-EAI, se pueden clasificar en pruebas basales, de rutina, de seguimiento y ocasionales (32).

En algunos casos la EPI sólo puede ser sospechada después de un hallazgo incidental en una radiografía de tórax. No es infrecuente que algunos pacientes hayan tratados por infección o edema pulmonar antes de ser referidos para atención especializada (119).

Resultados típicos de crepitantes basales pueden confundirse con edema pulmonar, pero los pacientes suelen carecer de otras características de este; la falta de respuesta al tratamiento para edema o infección debe levantar la sospecha de EPI (119).

A través de una historia clínica comprensiva se puede obtener información invaluable que puede sugerir la presencia de una EPI-EAI. Datos adicionales para efectuar un diagnóstico definitivo pueden ser obtenidos con el examen físico por medio de los hallazgos pulmonares y extra pulmonares y de esta manera el diagnóstico diferencial será menos amplio cuando esta información sea combinada con los parámetros de las PFP, las pruebas específicas de sangre; tales como las serologías autoinmunes y los estudios de imagen del tórax (50,119).

Existen desafíos particulares en relación a los síntomas y a la evaluación fisiológica, los patrones de EPI y su asociación con EAI pueden variar en el tiempo de presentación, en el orden de las manifestaciones orgánicas, y en la severidad de la enfermedad. De hecho, la presencia de EPI, puede ser la manifestación inicial de una EAI, la cual podría desarrollarse meses o años después o podría identificarse en una EAI establecida o de larga evolución (119).

Los pacientes con EPI-EAI que muestran síntomas, por lo general, aquejan disnea progresiva, intolerancia al ejercicio y tos seca, así mismo, crépitos finos pueden ser auscultados, signos de hipertensión arterial pulmonar pueden estar presentes, particularmente en enfermedad avanzada, la desaturación de oxígeno ocurre comúnmente durante el ejercicio y es asociada con pobre sobrevida a largo plazo, la

hipoxia de reposo es un signo de enfermedad avanzada. A diferencia de los trastornos obstructivos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en EPI no se observa típicamente retención de dióxido de carbono sino, hasta los estadios terminales (112).

Así mismo una EPI puede tener un comportamiento subclínico (presentar anormalidades radiológicas o funcionales de forma asintomática), crónicamente progresiva, o podría presentarse como una forma potencialmente mortal o fulminante inclusive (33,50)

Evaluación del cuadro clínico:

La *disnea* puede estar sub notificada debido a limitaciones por enfermedad articular o muscular o por fatiga generalizada producto de la inflamación sistémica; sin embargo, es el síntoma predominante, tanto en ejercicio como en reposo en la mayoría de los casos de EPI. Es importante evaluar con precisión el grado de limitación para el ejercicio y la disnea de una manera reproducible, planteando preguntas específicas: después de que distancia se presenta, con qué cantidad de pasos, o con cuantos escalones o pisos se presenta la disnea, así como conocer por cuánto tiempo el paciente ha experimentado este grado de disnea y qué tan rápido se ha desarrollado, o cuando fue el más reciente cambio. Se ha vinculado a los mayores grados de disnea con actividades de la enfermedad más severa y peor pronóstico (9,50)

La *tos* es el segundo síntoma más frecuente en pacientes con EPI en algunas ocasiones llega a ser realmente molesta. Si bien es cierto la tos seca es más común en casos de EPI si vienes cierto la tos es un síntoma más indicativo de enfermedades centradas en la vía aérea tales como sarcodosis, neumonitis por hipersensibilidad o neumonía organizativa, además la tos puede no ser informada en pacientes con MII con debilidad de las cuerdas vocales o ser un síntoma de reflujo gastrointestinal en ES o de xerotráquea (en pacientes

con AR y con SS secundario). En caso de bronquitis o bronquiectasias es asociada a EPI, dato se puede tornar productiva. La *sibilancia* es otro elemento técnico que puede presentarse en Enfermedades asociadas a la vía aérea, sin embargo, en casos de EPI es infrecuente. El *dolor pleurítico* y el *derrame pulmonar* en el contexto de una EP pueden ser indicativos de actividad de una EAI o estar relacionados a exposición a medicamentos o a tóxicos como el asbesto. El diagnóstico diferencial de estos casos incluye infecciones o embolismo pulmonar (9).

La *hemoptisis* es siempre un signo de alarma y puede indicar manifestaciones de síndromes hemorrágicos pulmonares como, por ejemplo, síndrome de Goodpasture; alternativamente, infecciones, cáncer de pulmón, o embolismo pulmonar deben de ser considerados. El *reflujo gastroesofágico* es otro síntoma común en pacientes con EPI, el cual se sospecha que es causante de exacerbaciones de estos casos. Por lo tanto, una historia de reflujo ácido debería ser tomado en consideración en todos los pacientes con EPI (9).

Las características extra pulmonares de enfermedades asociadas pueden proveer importantes indicios para un diagnóstico correcto. Es por eso que, hallazgos como artralgias, inflamación articular, engrosamiento cutáneo, fenómeno de Raynaud y disfagia pueden orientar a la participación de enfermedades como la artritis reumatoide y la ES. La sinusitis granulomatosa crónica es vinculada con la granulomatosis con poliangeítis, y el fallo renal con el síndrome de Goodpasture. Una historia clínica comprensiva, que tome en cuenta todos los factores de riesgo y exposiciones en el pasado y en el presente son de máxima importancia. Debido a que la toma de una anamnesis es muy compleja y requiere tiempo es frecuentemente útil utilizar un cuestionario estandarizado, como el que se encuentra disponible del Colegio Americano de médicos de Tórax. Los siguientes ítems deben de ser evaluados:

1. Historia de tabaquismo.
2. Pasatiempos.
3. Viajes.
4. Ocupaciones.
5. Consumo de drogas y tratamientos médicos recibidos.

Es de especial interés en este contexto, conocer la historia familiar del paciente, ya que esto llega a aclarar si el paciente pertenece a un subgrupo de aquellos individuos que poseen rasgos de enfermedades hereditarias. Algunas enfermedades pueden imitar o estar asociadas con EPI:

1. Procesos infecciosos por agentes como micobacterias, citomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci*, virus de inmunodeficiencia humana, y parásitos puede ser capaces de causar condiciones similares a una EPI.
2. Algunas enfermedades autoinmunes son frecuentemente asociadas con EPI. Esto es especialmente Descrito en casos de ES y de AR.
3. Vasculitis sistémicas, por ejemplo: granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, son capaces de manifestarse clínicamente en los pulmones como una EPI (9).

A la exploración física, la inspección de los tejidos blandos puede revelar hallazgos de valor, por ejemplo, el engrosamiento de la piel, necrosis de regiones acrales, como en la esclerosis sistémica, dedos en palillo de tambor, lo cual se puede observar hasta un 40% de los casos de EPI y hasta en un 66% en caso de FPI, livedo racemosa, que puede presentarse en pacientes con LES, piel cianótica y edematosa, en caso de esclerosis sistémica, vasculitis cutánea, como se puede presentar en los pacientes con granulomatosis con poliangeítis eosinofílica (9).

En la auscultación pulmonar, los crépitos inspiratorios, cuyo ruido es similar al de un velcro, son encontrados en más del 90% de los pacientes con FPI, los créditos son menos frecuentemente encontrados en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y muy raros en sarcoidosis (9).

Las sibilancias y los crujidos inspiratorios reflejan bronquiolitis y/o obstrucción bronquial y son raramente asociados a casos de EPI. La cianosis podría ser presente y debería ser confirmada por oximetría de pulso, la cual puede ser fácilmente ejecutado por el clínico (9).

Las PFP en MII pueden ser engañosas debido a que la fisiología restrictiva y la reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono no corregida son características sugestivas de EPI y estas podrían ser un signo de debilidad del diafragma solamente (50).

Es importante mencionar que el patrón histopatológico de daño pulmonar determina el pronóstico, los patrones fibróticos están asociados con un peor pronóstico que los patrones celulares, sin embargo, hay factores de riesgo que están vinculados con un peor pronóstico como lo son pacientes mayores, alto grado de disnea, y pobre función pulmonar (103).

Evaluación mediante estudios de imagen:

Establecer un diagnóstico de EPI certero es crítico, ya que diferentes subtipos de EPI conllevan distintos pronósticos y requieren estrategias de manejo individualizadas. A pesar del interés de obtener un diagnóstico por medio de una radiografía de tórax, esta es, sin embargo, un estudio inespecífico y poco sensible en pacientes con EPI, sin embargo, una radiografía de tórax anormal es frecuentemente el hallazgo inicial en pacientes con EPI. Un patrón retículo-nodular difuso, opacidades en vidrio deslustrado, o

ambos son los hallazgos más comunes una radiografía tórax en ese tipo de pacientes. El patrón y la distribución de las apariencias radiológicas contribuyen a las consideraciones diagnósticas iniciales. (23)

La radiografía de tórax póstero-anterior, es con frecuencia el primer estudio de imagen en estos pacientes y rara vez es suficiente para realizar un diagnóstico confiable (21), sin embargo, puede ser altamente sugestiva de compromiso pulmonar intersticial y si hay radiografías de tórax efectuadas previamente, pueden ser de utilidad para determinar si el proceso lleva un curso agudo o crónico (32,70).

Tabla 2. Consideraciones diagnósticas basadas en la radiografía de tórax (9).	
Hallazgo	Condiciones asociadas
Bajos volúmenes pulmonares	FPI, EPI-EAI, NOC, fibrosis inducida por drogas
Volúmenes pulmonares preservados/ incrementados	FPI más enfisema, sarcoidosis, y bronquiolitis
Predominancia en zonas superiores	Sarcoidosis, silicosis, neumoconiosis de los trabajadores del carbón síndrome de Caplan, AR nodular
Predominancia en zonas inferiores	FPI, EPI-EAI, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica
Predominancia periférica	FPI, NOC
Micronodular	Infección, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad y malignidad.
Engrosamiento septal	Malignidad, insuficiencia cardiaca izquierda crónica, Infección, enfermedad veno-oclusiva pulmonar
Imagen en panal de abejas	FPI, asbestosis, EPI-EAI, neumonitis por hipersensibilidad crónica, sarcoidosis.
Opacidades migratorias	Enfermedad de Löffler, NOC, neumonitis por hipersensibilidad, aspergilosis broncopulmonar alérgica.
Líneas B de Kerley	Insuficiencia cardiaca izquierda crónica, carcinomatosis linfangítica.
Enfermedad pleural	EPI-EAI, asbestosis, malignidad, EPI inducida por radiación, sarcoidosis.

Linfadenopatía mediastinal/hiliar	Sarcoidosis, malignidad, silicosis, beriliosis, EPI-EAI, infecciones
Normal (alrededor del 10%)	Neumonitis por hipersensibilidad, NINE, EPI-EAI, bronquiolitis, sarcoidosis.

Se han descrito ocho patrones de neumonías intersticiales bien definidas en un sistema de clasificación revisado y publicado en la revista americana de medicina crítica y respiratoria en el 2013, estos poseen características histopatológicas, de imagen y clínicas las cuales son: neumonía intersticial usual (NIU), neumonía intersticial inespecífica (NII), neumonía organizativa criptogénica (NOC), neumonía intersticial descamativa (NID) enfermedad pulmonar intersticial tipo bronquiolitis respiratoria (EPI-BR) neumonía intersticial aguda (AIP), neumonía intersticial linfocítica (NIL) y la fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática (FEPI) (16).

Tabla 3. Características de los Patrones de las Neumonías Intersticiales. (16)		
TIPO DE PATRÓN	HALLAZGOS CLÍNICOS	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS
Neumonía intersticial usual (NIU)	Definición de la fibrosis pulmonar idiopática pero también asociada a otra enfermedad fibrótica crónica progresiva, como la enfermedad pulmonar intersticial del tejido conectivo, neumonitis por hipersensibilidad crónica y neumoconiosis; augura un pronóstico más pobre en el subgrupo idiopático en comparación con otra histología.	Dominado por hallazgos de tipo reticular y en panal de abejas; de distribución periférico y bibasales.
	Con frecuencia asociada a enfermedad autoinmune; augura un mejor pronóstico en comparación con NIU; generalmente responde a la terapia antiinflamatoria	Dominada por hallazgos reticulares y de vidrio esmerilado; imagen en panal de abejas es rara, aunque se ha divulgado; la distribución es central y

Neumonía intersticial no específica (NINE)	dirigida, pero puede ser crónica, progresiva y fibrótica; confirmación con biopsia a menudo es necesaria hasta en un tercio de una supuesto NINE radiológica que puede ser una NIU.	periférica, a menudo bibasal más de lóbulo superior; la afectación escasa sub pleural es también característica.
Neumonía organizativa criptogénica (NOC)	Podría presentarse con síntomas intermitentes de una enfermedad de tipo infecciosa, a menudo requiere la evaluación de la biopsia para confirmar después de la exclusión de otras causas conocidas, como la infección; generalmente responde a los esteroides empíricos, aunque repita tratamiento puede ser necesaria junto con inmunosupresión ocasional a corto plazo.	Infiltrados migratorios, consolidativos y vidrio deslustrado, a menudo bilaterales y periféricos con predominio de lóbulo inferior; el signo de Atolón (halo inverso) apoya, pero no es frecuente; hay fibrosis mínima o secuelas a largo plazo.
Neumonía intersticial descamativa (NID)	Se asocia al fumado en más del 80% de los casos; tiene pronóstico mejor que la NIU, particularmente con dejar de fumar; espectro compartido de solapamiento clínico y patológico con EPI-BR.	Localizado más centralmente e Infiltrados difusos de vidrio esmerilado; hallazgos ocasionales reticulares situados sin predominio periférico
Enfermedad pulmonar intersticial tipo bronquiolitis respiratoria (EPI-BR)	Predilección de edad más joven en fumadores previos o activos; presentación no específica de disnea y tos con macrófagos cargados de pigmento vistos en patología; dejar de fumar es el manejo de primer orden, seguido por la supresión de esteroides.	Infiltrados en vidrio esmerilado en parches bilaterales centrilobulares o nódulos finos, con la ampliación de la vía aérea o engrosamiento; mínimos hallazgos reticulares o fibróticos.

Neumonía intersticial aguda (NIA)	Presentación aguda de la insuficiencia respiratoria hipoxémica con infiltrados difusos, a menudo indistinguibles del síndrome de dificultad respiratoria agudo idiopático, con daño alveolar difuso típico, visto en patología; ambigua respuesta a la terapia esteroide con alta mortalidad hospitalaria	Infiltrado en vidrio esmerilado es en parches y consolidación, ausencia de fibrosis subyacente o proceso crónico aparentemente intersticial.
Neumonía intersticial linfocítica (NIL)	Rara y ahora considerada más asociada con la enfermedad secundaria (reumatológica, inmunodeficiencia o hematológica) en lugar de idiopática; caracterizado por infiltrados celulares intersticiales extensos linfoides policlonales en la biopsia.	Hallazgos de quistes de paredes delgadas en la mayoría, con datos en vidrio deslustrado en parches subyacentes o consolidados de predominio en el lóbulo inferior.
Fibroelastosis pleuroparenquimatosa (FEPP)	Elastosis pleural visto en patología cuando la biopsia es obtenida, aunque no es específico de la presentación clínica y a menudo asociada con enfermedad subyacente parenquimatosa de tipo NIU es más común; con pobre pronóstico.	Engrosamiento pleural bilateral del superior lóbulo predominantemente, a menudo asociado con proceso intersticial, subyacente, parenquimatoso y de grados variables de fibrosis (posiblemente NIU vs semejante a NINE)

Por otro lado, la TACAR ha emergido como una herramienta invaluable para la evaluación de los pacientes con EPI, ha revolucionado el diagnóstico y la clasificación de esta entidad

y en muchos casos incluso, ha eliminado la necesidad de realizar métodos invasivos, sin embargo, la calidad de las imágenes depende del protocolo de escaneo seleccionado. Se recomienda que las imágenes deben ser obtenidas en las posiciones supino y prono para reducir los artefactos en las áreas dependientes de gravedad (20). El consenso del 2011 de la Sociedad Americana de Tórax/ Sociedad Respiratoria Europea (SAT-SER) estableció criterios para definir el patrón de NIU en el TACAR confiriendo una sensibilidad del 40%, pero una especificidad del 95% para la NIP histológica (70).

El diagnóstico de una EPI-EAI se puede realizar si se reúnen los criterios clínicos para una EAI, la persistencia del patrón de vidrio deslustrado en la TACAR, y sin otra causa que explique la presencia de este patrón radiológico. Una falsa interpretación radiológica similar a la opacidad de vidrio deslustrado se puede dar porque la TACAR fue realizada solamente en espiración lo cual se pueda dar por la inclinación anterior de la pared posterior del árbol traqueal en la imagen y también porque la evaluación clínica falló para revelar otra causa de opacidad en el patrón característico de vidrio deslustrado fundamentalmente (70).

La principal característica discriminativa para la NIU es la presencia de imagen en panal de abejas; sin embargo, aspectos típicos de la TACAR sólo están presentes en dos tercios de los pacientes y en el tercio restante de los casos la biopsia puede tener un papel (70).

Tabla 4. El consenso de la SAT/SRE para el diagnóstico de FPI establece criterios para la técnica óptima de la TACAR para evaluación de la EPI (70)

Técnica óptima de la TACAR para evaluación de la EPI:

- Escaneos sin contraste obtenidos en plena inspiración sin movimiento respiratorio.
- Análisis axiales contiguos o no contiguos con cortes finos, reconstruidos a intervalos de ≤ 2 cm.
- Colimación con cortes reconstruidos a ≤ 2 mm.
- Algoritmo de reconstrucción de alta resolución.
- Campo de visión para incluir sólo a los pulmones.
- Análisis espiratorios son útiles para excluir el atrape de aire lobular sugerente de

neumonitis por hipersensibilidad.

-Escaneo prono si los detalles que son dependientes de densidad oscurecen en las imágenes de supinas.

-Reconstrucciones opcionales coronales y sagitales si se obtienen las imágenes volumétricas.

Las imágenes comparativas y seriadas tanto en inspiración como en espiración permiten detectar atrape aéreo, lo cual es una característica de varios subtipos de EPI. Los estudios de función pulmonar y las pruebas de ejercicio (ejemplo: caminata de seis minutos) son importantes para establecer el impacto de afectación funcional o la severidad de la enfermedad. Las pruebas serológicas de inmunología detalladas según la sospecha clínica son importantes para la identificación de una EAI asociada. Estudios más exhaustivos como la broncoscopia o la biopsia pulmonar podrían proveer información diagnóstica adicional, pero no son necesarios en todos los casos (112).

Las siguientes imágenes muestran una TACAR normal y con otras caracterizadas por patrones de afectación intersticial con sus respectivos hallazgos radiológicos en la TACAR:



Imagen 1. TACAR normal.

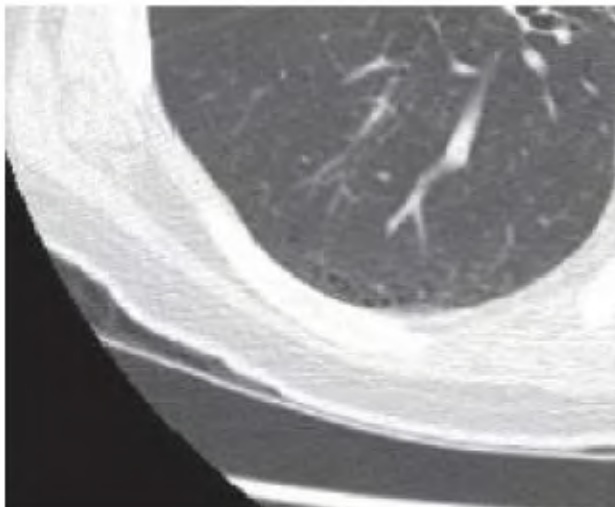


Imagen 2. Evidencia de pequeños hoyos negros en la periferia del pulmón y que no tocan la pleura representan efectos indirectos de fibrosis intersticial.

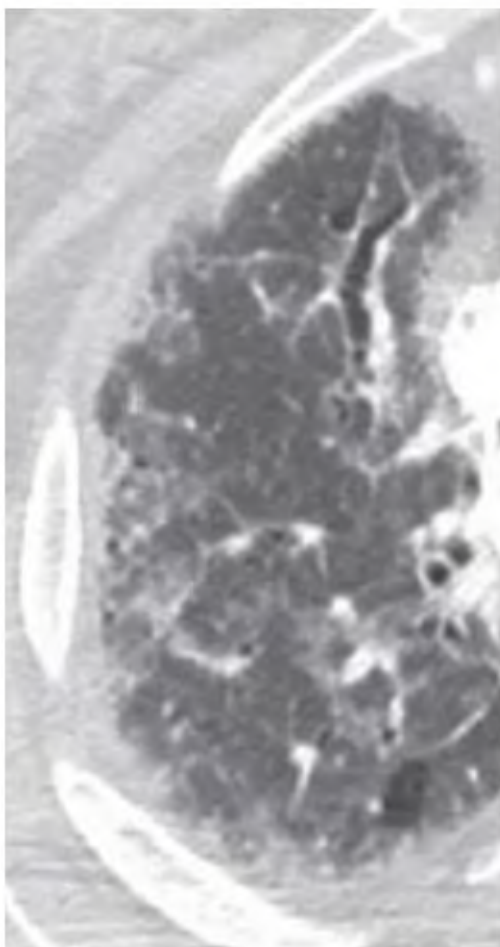


Imagen 3. Imagen en opacidad en vidrio deslustrado y bronquiectasias de tracción, compatible con patrón NINE.

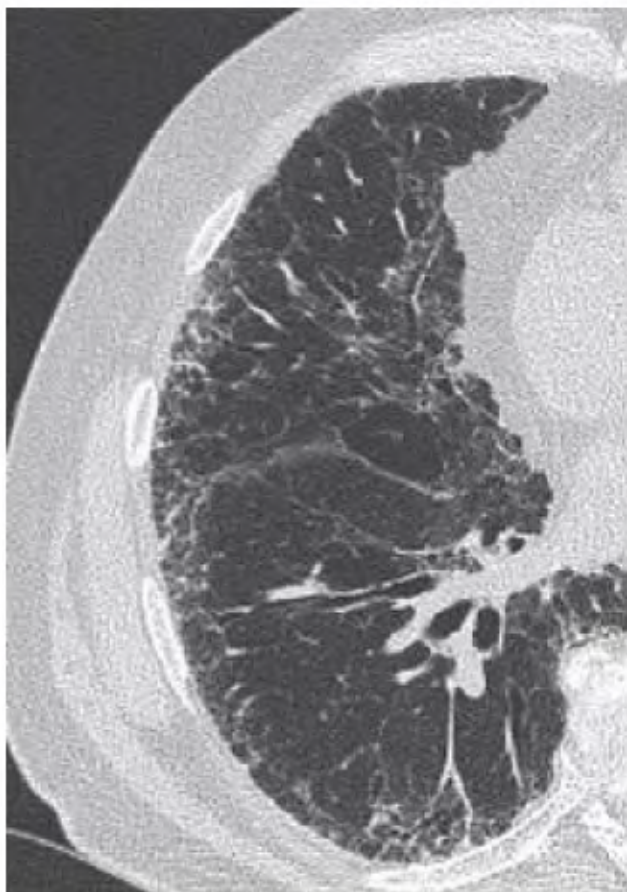


Imagen 4. Esta imagen muestra reticulaciones y bronquiectasias de tracción, en un estadio previo a formar la imagen en panal de abejas.

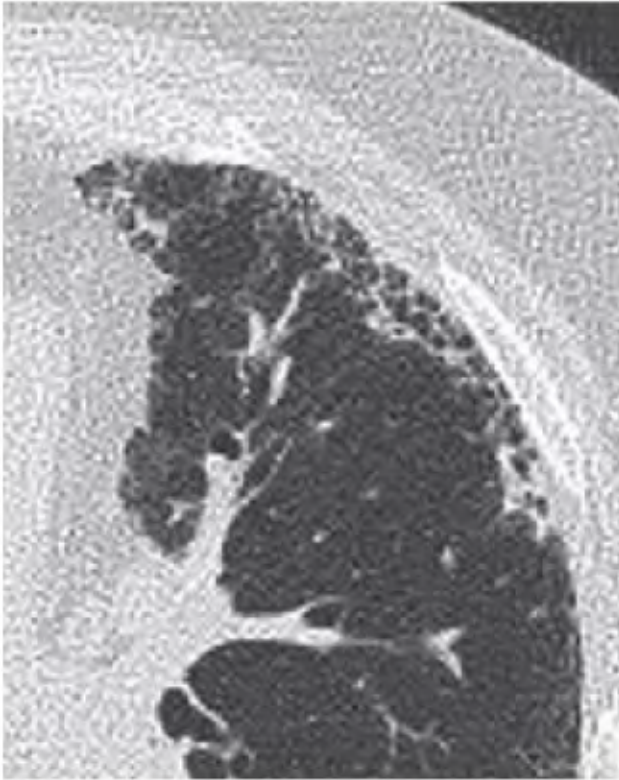


Imagen 5. Patrón franco en panal de abejas, compatible con afectación intersticial de tipo NIU.

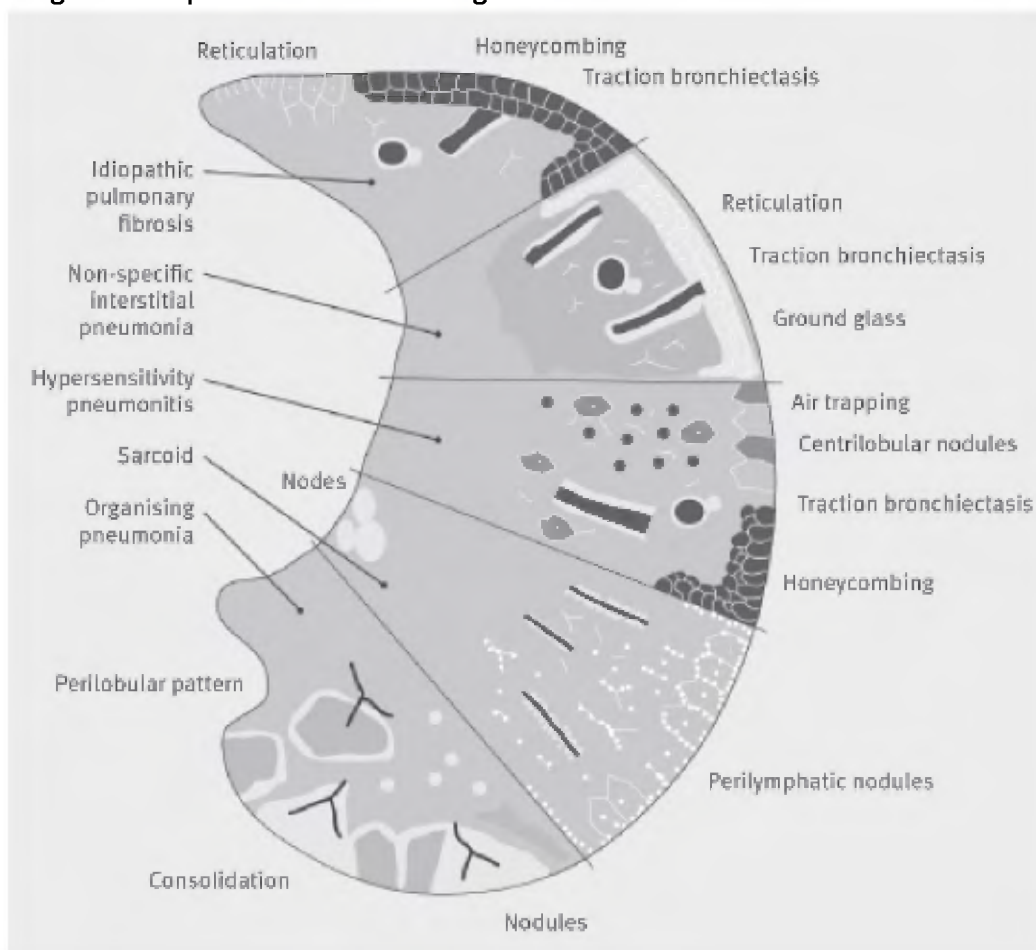
Se ha creado un sistema de puntuación para valorar la extensión del compromiso intersticial pulmonar al interpretar las imágenes de la TACAR, la siguiente tabla clasifica con detalle los elementos empleados para realizar el cálculo:

Tabla 5. Cálculo de la extensión del compromiso del parénquima pulmonar (92)			
Anormalidad	Grado por cada anormalidad		Regiones anatómicas calificadas
	Porcentaje de extensión	Puntos	
Opacidad en vidrio deslustrado pura Fibrosis (incluyendo marcas de engrosamiento reticular bronquiectasias y bronquiloectasias) Imagen en panal de abejas	0 1-25% 26-50% 51-75% >75%	0 1 2 3 4	Zona 1: ápex al arco aórtico. Zona 2: arco aórtico a venas pulmonares inferiores. Zona 3: venas pulmonares inferiores al diafragma. El pulmón derecho y el pulmón izquierdo se puntúan por separado

A continuación, el siguiente diagrama simplificado de la apariencia de los hallazgos más comúnmente encontrados en la TACAR. La presencia de fibrosis pulmonar idiopática se muestra como un patrón de NIU y reticulaciones subpleurales predominantes en las bases pulmonares, bronquiectasias de tracción e imagen en panal de abejas con escasez de la presencia de opacidad en vidrio deslustrado. La NINE se caracteriza por presentar

opacidad subpleural en vidrio deslustrado en los lóbulos inferiores y reticulaciones finas, con bronquiectasias de tracción en el estadio fibrótico y típicamente con ausencia del patrón de panal de abejas. La neumonitis de hipersensibilidad puede ser aguda la cual tiene una distribución centrilobular u opacidad geográfica en vidrio deslustrado y atrape aéreo (atenuación en mosaico), la forma crónica se caracteriza por fibrosis con reticulación, bronquiectasias de tracción y posiblemente con presencia de imagen en panal de abejas. Por otro lado, en la sarcoidosis se pueden visualizar datos de linfadenopatía mediastinal, bihiliar, con nódulos perilinfáticos, fibrosis perihiliar con aspecto de masa, o imagen en panal de abejas. Y finalmente en la NO se pueden observar nódulos o consolidación, frecuentemente en un patrón perilobular y fluctuación (119).

Diagrama 1. apariencia de los hallazgos más comúnmente encontrados en la TACAR



La estrategia diagnóstica considerada el *gold standard* es a través de la evaluación multidisciplinaria, en la cual, el reumatólogo al lado de al menos un neumólogo experto en EPI, de un radiólogo y de un patólogo, podrán colaborar dinámicamente en la discusión de cada caso en particular y así minimizar el sesgo entre el observador y acrecentar la seguridad para el diagnóstico (112).

Investigaciones iniciales incluyen pruebas de sangre para detectar la presencia de autoanticuerpos (tabla 5), precipitación de inmunoglobulinas contra antígenos orgánicos y enzima convertidora de angiotensina sérica. Estas pruebas solo rara vez confirman el diagnóstico y existe la posibilidad de falsos positivos (especialmente autoanticuerpos en pacientes de edad avanzada) y falsos negativos (falta de identificar un antígeno y la IgG no excluye la neumonitis por hipersensibilidad) los resultados; sin embargo, puede ser útil para ayuda diagnóstica directa (70).

Tabla 6. Principales auto-anticuerpos asociados con EAI (50).	
Auto-anticuerpo	EAI implicada
ANA: mayor o igual a 1:320	LES, SS, ES,
<i>Asociados a esclerosis sistémica:</i>	
Anti-Scl70	ES difusa.
Anti-centrómero	ES limitada.
Anti PM/Scl	Traslape MII/ ES, LES, SS.
Anti-U1 RNP	Traslape ES, EMTC
<i>Asociados a artritis reumatoide:</i>	
FR (mayor a 60 UI/ml)	AR, SS, LES.
Anti-PCC:	AR.
<i>Asociados a miopatías:</i>	
Anti- sintetasa (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ)	PM/DM, síndrome antisintetasa.
Anti-Mi2	PM/DM.

Anti CADM140 (anti-MDA5)	DM clínicamente amiopática.
<i>Síndromes de traslape:</i>	
Anti-Ku Anti-Ro/ Anti-La	ES, traslape ES/PM, LES, MII SS, LES, traslape SS/LES, ES, AR, DM
<i>Asociados a lupus eritematoso sistémico:</i>	
Anti- ADNdc Anti-Smith	LES LES

EPI con características autoinmunes

Los criterios de neumonía intersticial con características autoinmunes se organizan en tres dominios centrales: clínico, serológico y morfológico.

El dominio serológico incluye alto título de ANA $\geq 1:320$ y un nivel de FR nivel > 2 veces el límite superior normal, basado en estudios previos que demuestran ANA y el FR en estos niveles son más comúnmente asociado con EPI-EAI en comparación con enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas, donde el título de ANA es más comúnmente $\leq 1: 80$ (50).

Con el objetivo de encontrar un equilibrio en los criterios entre ser demasiado "amplios" o muy "estrechos", los marcadores serológicos menos específicos tales como la velocidad de eritro sedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y creatina-fosfoquinasa (CFQ) no fueron incluidos en los criterios de neumonía intersticial de características autoinmunes de la Sociedad Respiratoria Europea y de la Sociedad Americana de Tórax (31,33).

Estudios retrospectivos han descrito el fenotipo clínico y la historia natural de los pacientes con EPI-ILD demostrando que en la mayoría de los pacientes la presencia de auto anticuerpos juega un papel importante, apuntando hacia un proceso subyacente autoinmune, el hallazgo serológico más común es la presencia de títulos de ANA $\geq 1:320$, seguido por anti-Ro y FR. Se ha documentado que al menos una característica serológica

se presenta en alrededor del 90% de los pacientes, cumpliendo de esta manera los criterios de EPI-EAI (33).

Sin embargo, aún no está claro cuál será el comportamiento de la enfermedad, los hallazgos y el impacto de la positividad de auto anticuerpos específicos en la EPI sin una enfermedad autoinmune definida asociada (33).

Los pacientes que demostraron una supervivencia significativamente peor fueron los que mostraban anticuerpos positivos para ES asociada a EPI que aquellos con EPI asociada a ES, pero en ausencia de auto anticuerpos, (10.9% de mortalidad acumulada de 5 años frente al 35.9% respectivamente, $p = 0.011$), muchos autores tienen la hipótesis que estas formas de EPI puedan representar entidades distintas (33).

La presencia de un auto anticuerpo específico en un individuo con EPI puede ser la única indicación de autoinmunidad, y deben ser excluidas otras etiologías, el diagnóstico seguirá siendo enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas (33).

En pequeñas series, no se ha demostrado ninguna diferencia de supervivencia comparando pacientes con EPI con y sin auto anticuerpos, y no está claro si estos grupos tienen diferentes fenotipos clínicos. Estos estudios demuestran la urgente necesidad de estudios prospectivos, multicéntricos para validar los criterios propuestos de EPI-EAI y determinar la historia natural y las implicaciones clínicas de la enfermedad y positividad autoanticuerpos en individuos con enfermedad pulmonar parenquimatosa sin una EAI y cómo esto puede afectar el pronóstico y el manejo en comparación con una EPI-EAI (33).

Tabla 7. Criterios propuestos para neumonía intersticial con características autoinmunes

1.Presencia de una neumonía intersticial por TACAR o biopsia quirúrgica del pulmón. 2. Exclusión de etiologías alternativas. 3. No cumple criterios para una enfermedad del tejido conectivo definida. 4.Tiene al menos una característica de al menos dos de los siguientes dominios.		
A. Dominio clínico	B. Dominio serológico	C. Dominio morfológico
<ul style="list-style-type: none"> -Fisuras digitales distales (es decir, "manos de mecánico") - Ulceraciones en puntas de los dedos. - Artritis inflamatoria o rigidez poliarticular matinal articular de más de 60 min. - Telangiectasias palmares. -Fenómeno de Raynaud. -Edema digital inexplicable. - Erupción fija inexplicable en las superficies extensoras digitales (signo de Gottron) 	<ul style="list-style-type: none"> -Título de ANA \geq 1:320, patrones difusos, moteados, homogéneos o patrón nucleolar (cualquier título) de ANA o ANA patrón centrómero (cualquier título). -FR \geq 2 LSN. -Anti-PCC. -Anti-dsDNA. -Anti-Ro (SS-A) -Anti-La (SS-b) -Anti-ribo nucleoproteína -Anti-Smith. -Anti-topoisomerasa (Scl-70) -Anti tRNA sintetasa (p. ej., Jo-1, PL-7, PL-12, otros: EJ, do, KS, Zo, Ha) -Anti-PM/Scl -Anti-CADM140 (anti-MDA5) 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Patrones radiológicos sugestivos por TACAR: <ul style="list-style-type: none"> -NINE -NO -NINE con traslape NO -NIL. 2. Patrones histopatológicos o características por biopsia quirúrgica de pulmón: <ul style="list-style-type: none"> -NINE -NO -NINE con traslape NO -Agregados linfoides intersticiales con centros germinales - Infiltración lmfoplasmacítica difusa (con o sin folículos linfoides) 3. Afectación multi compartimental: (además de EPI): <ul style="list-style-type: none"> -Derrame pleural o derrame pericárdico (no explicado)

		<ul style="list-style-type: none"> -Derrame o engrosamiento pericárdico (no explicado) -Enfermedad de pequeñas vías respiratorias (por la PFP, o por imagen o patología) -Vasculopatía pulmonar
--	--	--

Evaluación funcional:

Prueba de la caminata de seis minutos:

La evaluación funcional es más frecuentemente ejecutada en pacientes con EPI a través de la realización de la prueba conocida como caminata de seis minutos, esta es una herramienta estandarizada que provee una simple medición de la capacidad funcional y podría agregar información pronóstica a la espirometría estándar, crear una correlación con la severidad de la EPI, según los parámetros obtenidos en la espirometría y con la calidad de vida de los pacientes con EPI-EAI (6).

La limitación para el ejercicio es una característica cardinal de la EPI, resultando en una capacidad reducida para realizar actividades de la vida diaria asociada a una pobre calidad de vida. La desaturación de la oxi-hemoglobina es una característica marcada de la prueba de la caminata de seis minutos en pacientes con EPI, es un predictor más consistente de supervivencia reducida. Datos obtenidos de otras personas con enfermedades respiratorias han mostrado mayores niveles de desaturación durante la caminata en comparación a los que fueron sometidos a pruebas en bicicleta, sugiriendo que la

extensión completa de la desaturación podría ser sólo visible durante una prueba de caminata (43)

La prueba de la caminata de seis minutos es un examen de ejercicio aeróbico, submáximo el cual se correlaciona con la actividad física diaria. Es una prueba simple, segura, no invasiva y reproducible, esta prueba generalmente evalúa la capacidad funcional al ejercicio, ayuda a determinar el pronóstico, así como la respuesta al tratamiento médico (113, 119).

La mayor limitación de esta prueba es la ausencia de especificidad orgánica, debido a que las anomalías también pueden ser causadas por situaciones tales como: enfermedad cardíaca, hipertensión pulmonar y enfermedades músculo esqueléticas. En pacientes con afectación vascular periférica por ejemplo que presenten fenómeno de Raynaud, podrían requerir la implementación de una sonda de saturación frontal o de colocación en el lóbulo auricular y desdichadamente este equipo puede ser poco confiable y no es universalmente disponible (6).

Aspectos técnicos de la prueba:

Los aspectos que a continuación se detallan son los recomendados en las guías de la Sociedad Americana de Tórax publicados en el año 2002.

Localización:

La prueba la caminata de seis minutos debe ser ejecutada en interiores, a lo largo de un piso plano y en línea recta de forma deseable en un corredor cerrado con una superficie dura que sea poco transitado. El curso de la caminata debe ser de 30 metros de longitud; La longitud del corredor debe ser marcada cada 3 metros, los puntos de retorno deben ser

marcados con un cono; debe demarcarse una línea de inicio con un papel adhesivo, brillante, la cual indica el comienzo y el final de cada vuelta de 60 metros.

Equipo requerido:

1. Un cronómetro.
2. Un contador mecánico devueltas.
3. Dos conos pequeños para marcar los puntos de retorno.
4. Una silla que pueden ser fácilmente movida a lo largo del curso de la caminata.
5. Formularios colocados en una tabla de trabajo.
6. Una fuente de oxígeno.
7. Un esfigmomanómetro.
8. Un teléfono.
9. Un desfibrilador externo automático.

Preparación del paciente:

1. presentarse con ropa cómoda.
2. Zapatos apropiados para realizar la caminata.
3. Los pacientes que utilicen dispositivos de ayuda para caminar, deben emplearlos durante la prueba.
4. Los pacientes que reciban algún tipo de tratamiento médico deben de continuarlo como de costumbre.
5. Una merienda ligera temprano por la mañana es aceptable antes de la prueba, así como temprano por la tarde en las pruebas realizadas de forma vespertina.
6. Los pacientes no deberían realizar ejercicio vigoroso dentro de las dos horas del inicio de la prueba.

Mediciones:

1. Las repeticiones de pruebas deben ser realizadas al mismo tiempo en un día para minimizar la variabilidad intra día.
2. Un calentamiento previo, no debe ser ejecutado.
3. El paciente debe estar sentado en una silla, localizada cerca de la posición de inicio, al menos 10 minutos antes de comenzar con la prueba. Durante este tiempo, se deben de comprobar las contraindicaciones, así como las mediciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, y asegurarse que la vestimenta y el calzado sean apropiados, así también como completar la primera parte del formulario.
4. La oximetría de pulso es opcional. Si esta es realizada, se debe de registrar una medición basal en la frecuencia cardíaca y de la saturación de oxígeno.
5. Colocar al paciente de pie y luego determinar su grado de disnea basal y de fatiga general utilizando la escala de Borg, la cual es la siguiente:

0: nada en absoluto

0,5: muy, muy leve (apenas perceptible)

1: muy leve.

2: leve.

3: moderada.

4: algo severa.

5: poco severa.

6: algo más severa

7: muy severa.

8: demasiado severa

9: muy, muy severa

10: máxima.

6. Colocar al contador de vueltas en cero Y configurar el cronómetro a seis minutos, así como preparar todo el equipo necesario para la realización de la prueba.
7. Colocar al paciente en la posición de inicio.
8. No permita que el paciente conversé con nadie durante el ejercicio. Use un tono de voz bajo con palabras o frases estándar de motivación. Vigile al paciente no se distraiga ni pierda el conteo de las vueltas (16).

Garantía de la calidad de la prueba:

Fuentes de variabilidad:

Hay muchas fuentes de variabilidad de la caminata, las fuentes que son causadas por el procedimiento mismo deben de ser controladas tanto como sea posible. Existen factores que pueden reducir la distancia como lo son: la estatura corta, edad avanzada, índice de masa corporal elevado, sexo femenino, alteración cognitiva, corta distancia del corredor utilizado para la prueba, enfermedades pulmonares (asma, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y EPI), enfermedades cardiovasculares (angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, evento cerebro vascular), enfermedades músculo esqueléticas (artritis, traumatismos lesiones en tobillo, rodilla o cadera, debilidad muscular, etcétera). Así mismo se han identificado factores que pueden incrementar la distancia de la caminata como una alta estatura, sexo masculino, alta motivación, paciente quien previamente ya haya ejecutado la prueba, la toma de una medicación antes de la prueba para una enfermedad discapacitante, suplementación con oxígeno en pacientes con hipoxemia inducida por el ejercicio (16).

Interpretación en una sola medida del estado funcional:

La distancia media aproximada para los hombres sanos es de unos 580 metros, y para las mujeres saludables es de 500 metros, sin embargo, distancias menores de 212 metros, el

grado de desaturación, el producto de la distancia y de la desaturación, así como la recuperación de la frecuencia cardíaca después de la caminata son todos factores predictores de mortalidad. El dato de mayor valor de esta prueba se obtiene cuando se logra determinar un descenso en al menos 50 metros en la distancia después de 24 semanas de ejecutada la prueba, esto se ha asociado con un incremento en la mortalidad, a más de cuatro veces a los 12 meses. Se ha identificado como predictor de mortalidad al descenso de la CDMC y en aquellos pacientes cuya saturación de oxígeno descienda a un 88% o menos durante la ejecución de la prueba. Por todo lo anterior, se dice que esta prueba gana más valor cuando se ejecuta de manera repetitiva durante seguimiento de la EPI-EAI, con el fin de realizar análisis comparativos de los resultados obtenidos en las pruebas previas (92).

Valoración de las pruebas de función pulmonar:

Las pruebas de función pulmonar (PFP) son clave en la evaluación de estos pacientes y rara vez refinan el diagnóstico específico en individuos con EPI probada, además informan sobre la severidad de la enfermedad al inicio de los estudios y colaboran con el seguimiento de respuesta al tratamiento instaurado; las anomalías en la función pulmonar generalmente reflejan los efectos de la inflamación intersticial y el déficit de ventilación de tipo restrictivo con afectación del intercambio gaseoso. Los patrones obstructivos en ese tipo de pruebas no son característicos en pacientes con EPI-EAI, ya que, pueden estar presentes cuando enfermedades como el asma bronquial o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica coexisten en el mismo paciente (6,29).

Una espirometría con pletismografía basales deben realizarse de forma rutinaria en todos los pacientes con síntomas no explicados o con hallazgos al examen físico que sean consistentes con un diagnóstico de EPI-EAI puente, sin embargo, las PFP pueden ser normales

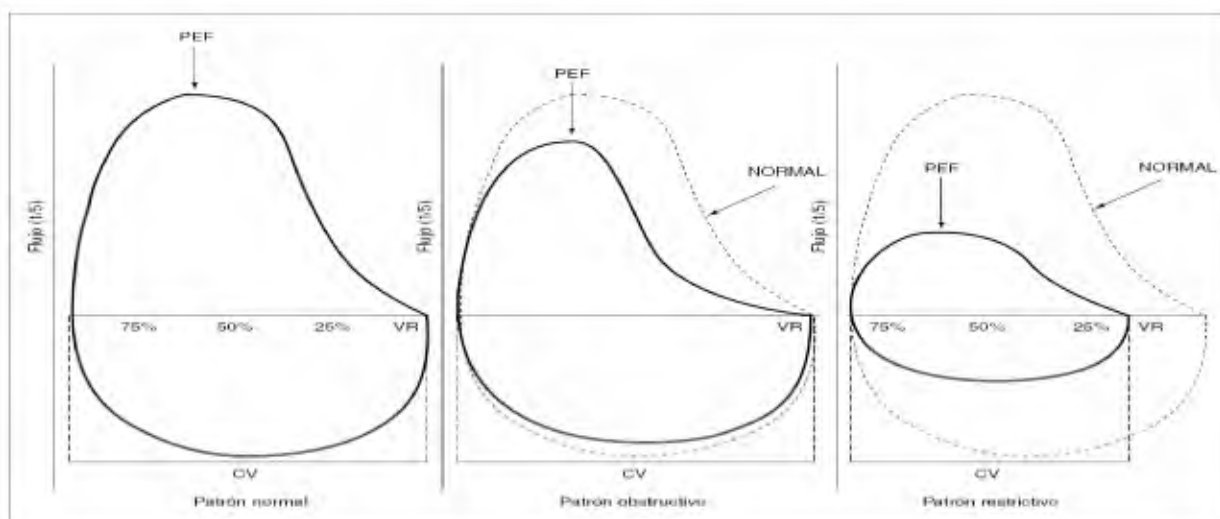
en estadios iniciales de una EPI, y es por esto que la presencia de una fisiología respiratoria normal no descarta una EPI leve con una alta probabilidad pre examen (6,29).

Las mediciones basales de espirometría por lo general son similares entre todos los subtipos de EPI con la notable excepción de que la CDMC habitualmente es inferior en personas con el patrón de tipo UIP cuando es comparado con los patrones NINE u NO. Múltiples estudios previos han demostrado que la CDMC es el parámetro más sensible de la espirometría para la detección temprana de una EPI, así como un predictor independiente de mortalidad (107).

La interpretación de la CDMC depende de variables que incluyen el sexo, la edad y la talla del paciente. Por tanto, deben compararse los valores con los de referencia o predichos. El valor normal de la capacidad total forzada es mayor del 80% del valor teórico, éste se expresa en mililitros y corresponde al volumen total que expulsa el paciente desde la inspiración máxima hasta la espiración máxima. La relación volumen respiratorio máximo espirado en el primer segundo con la capacidad vital forzada (VEF_1/CVF), indica el porcentaje del volumen total espirado que lo hace en el primer segundo y su valor normal es mayor del 70 al 75% (72).

Se utiliza actualmente los criterios propuestos por la sociedad respiratoria europea. Los factores que influyen en el resultado de técnica incluyen los cambios en el volumen alveolar en la concentración de hemoglobina. La anemia condiciona una disminución de la difusión y la poliglobulia un incremento, por tanto, la concentración de la hemoglobina es otro factor a tener cuenta en una interpretación. La disminución de la concentración de hemoglobina de 2,5 a 3 g reduce el valor de la CDMC con respecto a la hemoglobina real, cuando esta se encuentra anormal. Otros factores que influyen el resultado incluyen la presión parcial alveolar de oxígeno, el ejercicio físico, tabaquismo, postura en la técnica, raza, actitud y embarazo (72).

La gráfica que a continuación se muestra, corresponde a una curva flujo versus volumen de una espirometría comparativa entre un resultado normal, un patrón restrictivo y un patrón obstructivo.



Gráfica 1. Curva flujo/volumen.

Usualmente las patologías reumáticas que cursan con afectación intersticial pulmonar, asocian reducción en la CDMC, entre ellas la AR, la SSc, MII, LES, algunos tipos de vasculitis y la sarcoidosis. Existen otras enfermedades no reumáticas que cursan con reducción de la CDMC, el infarto agudo de miocardio, la estenosis mitral, la hipertensión pulmonar primaria, edema pulmonar y el tromboembolismo pulmonar, además enfermedades asociadas a anemia, la insuficiencia renal crónica, el tabaquismo, la ingesta aguda o crónica de alcohol, la adicción a la marihuana o a la cocaína. Por otro lado, las enfermedades que incrementan la CDMC habitualmente son: el asma, enfermedades que cursan con policitemia, hemorragia pulmonar, enfermedades asociadas con un aumento del flujo sanguíneo pulmonar (cortocircuito de izquierda a derecha) y el ejercicio (72).

En la siguiente tabla se muestran los grados de severidad y porcentajes predichos para la CDMC:

Tabla 8. Grados de severidad y porcentaje predicho de la CDMC (72).	
Grado de severidad	Porcentaje predicho de CDMC
Leve	Mayor a un 60% Y menor a LIN
Moderado	40 - 60%
Severo	Menor a un 40%
LIN: límite inferior de lo normal, equivale a un 85%.	

Broncoscopía en la evaluación de la enfermedad intersticial pulmonar:

Lavado broncoalveolar (LBA):

Hay mucha variación en la práctica que rodea el uso del lavado broncoalveolar (LBA), particularmente entre los centros europeos que, en contraste con sus colegas de América del norte, a menudo realizan esta investigación rutinariamente. Claramente, hay valor en la exclusión de la infección, que puede ser un diagnóstico diferencial; sin embargo, el LBA solo es raramente diagnóstico, quizás, una de las dificultades es la falta de consistencia en cuanto a cómo las muestras se toman y se procesan (70).

En circunstancias óptimas, el LBA refleja infiltrado celular en el espacio alveolar y el diferencial de las células puede proporcionar información complementaria para ayudar a refinar, y sino hacer un diagnóstico. En particular, un exceso de linfocitos debe cuestionar un diagnóstico presuntivo de FPI. Existen solo recomendaciones generales en consideración a la técnica del LBA; esto se relaciona al volumen total del fluido instilado, a el tamaño de las porciones individuales y en particular, al porcentaje de recuperación mínimamente requerido. Volúmenes totales de entre 100 y 300 ml y porciones individuales de entre 20 Y 100 ml han sido indicados, y la recuperación promedio debería ser entre el 50 Y el 60%. Se ha recomendado que basado en un volumen total de 100 ml, la recuperación mínima debería ser de al menos un 25%. Diferentes autores han apuntado que el volumen del fluido instilado afecta la consistencia celular y no celular del LBA (70,94).

Se ha enfatizado que los resultados del LBA podrían ser afectados por una mezcla de células del tracto respiratorio central si la recuperación es mínima; esto se aplicaría particularmente en caso de bronquitis purulenta. Las menores tasas de recuperación habitualmente se presentan en los casos de NOC, sarcoidosis, FPI, alveolitis extrínseca alérgica, y en enfermedades autoinmunes con repercusión pulmonar; por otro lado, no hubo correlación entre la tasa de recuperación y los parámetros basales de la espirometría (94).

La broncoscopia es actualmente recomendada para excluir infección en la EPI asociada a la exacerbación aguda. Un estudio sugiere que el rendimiento diagnóstico es bajo y a menudo no altera el resultado de la terapia empírica ya proporcionada y puede estar asociada con riesgos notables relacionados con el procedimiento en pacientes no intubados (4).

La insuficiencia respiratoria aguda, es caracterizada por el empeoramiento progresivo de la disnea y la hipoxemia, puede ocurrir en la presentación inicial o durante el curso clínico de la EPI y se asocia con alta morbilidad y mortalidad (4).

Por otro lado, una exacerbación aguda (EA) representa una disminución puntual de la función respiratoria (de menos de 30 días) con infiltrados nuevos y superpuestos en la presentación inicial de la fibrosis pulmonar idiopática. La exclusión de causas secundarias, incluyendo la realización de una broncoscopia o el aspirado traqueal para evaluar la infección, son clave para el diagnóstico, un diagnóstico previo de EA requiere exclusión de causas secundarias como infecciones, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca o de hemorragia alveolar difusa (4,16).

Una EA es además una forma específicamente reconocida de insuficiencia respiratoria asociada a una morbilidad significativa y a la muerte en la FPI, se han descrito en otros EPI idiopáticas y secundarias, tipo NIU o una EPI asociada a EAI (4).

Según las nuevas definiciones no se requiere exclusión completa de causas secundarias, pero en su lugar se incluyen resultados conocidos como desencadenantes de EA. Un enfoque inicial es asegurar la ausencia de sobrecarga de volumen o de edema pulmonar donde la EA puede ser excluida, seguido por una evaluación razonable de etiologías secundarias donde las causas conocidas e inespecíficas de insuficiencia respiratoria están categorizadas como formas de EA. Este enfoque contrasta con la definición anterior, donde la exclusión de causas secundarias era importante para el diagnóstico (16).

Mientras que la broncoscopia se recomienda para descartar la presencia de infección o hemorragia alveolar difusa, su seguridad y utilidad en pacientes con falla respiratoria aguda asociada a EPI no han sido ampliamente estudiadas. Hay sin duda preocupación entre los clínicos en cuanto al rendimiento de la broncoscopia en pacientes ya en falla respiratoria aguda, a pesar de la necesidad de excluir una causa secundaria. En este sentido, los procedimientos pueden posponerse, disminuyendo por tanto el rendimiento diagnóstico (4)

Por otro lado, la demora en la realización de la broncoscopia y la selección de estudios microbiológicos obtenidos, teóricamente puede disminuir su rendimiento, sobre todo cuando a menudo son administrados empíricamente antibióticos de amplio espectro (16).

La EA ha sido reconocida como una causa frecuente de muerte y descompensación en los pacientes FPI, con una mortalidad que varía entre 60% hasta un 100%. La broncoscopia se recomienda como un medio para excluir causas secundarias, especialmente en aquellos con tratamiento inmunosupresor con riesgo de una potencial infección oportunista y a aquellos relacionados con hemorragia alveolar. (4)

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y virus respiratorios, como el virus de Epstein – Barr fueron aislados en los pacientes tratados con fármacos ahorradores de esteroides o

corticosteroides, aunque la duración y dosificación de tales agentes inmunosupresores antes de la broncoscopia fueron variables. Los estudios han divulgado previamente la asociación de virus respiratorios con EA en EPI. Por el contrario, el aislamiento de estos agentes en las vías respiratorias de los pacientes críticamente enfermos puede reflejar colonización más que verdadera infección (4)

La biopsia de transbronquial (BTB) con pinzas estándar es una técnica mínimamente invasiva, no siempre proporciona tejido pulmonar adecuada para establecer un diagnóstico definitivo. Las biopsias son pequeñas, sujetas a artefacto por aplastamiento y pueden no ser representativas en una enfermedad especialmente heterogénea (70).

En síntesis, el diagnóstico es afectado de forma marcada por la tasa de recuperación y esto se da principalmente cuando no hay una afectación difusamente distribuida en el parénquima pulmonar, a su vez, se ha determinado que la edad avanzada, el consumo intenso de tabaco pueden resultar en una tasa de recuperación inferior, así como en los casos donde los pacientes sufran de enfisema pulmonar, lo cual podría ser explicado por la pérdida de elasticidad del tejido pulmonar y la tendencia resultante al colapso de las vía respiratorias al suspender el procedimiento. La validez diagnóstica de LBA está principalmente basada en el diferencial de la citología y en la distribución de los marcadores superficiales de los linfocitos del LBA (94).

Crio biopsia pulmonar transbronquial (CBPTB)

La CBPTB fue descrita primero en el año 2008. Esta ha demostrado desde entonces ser una herramienta diagnóstica segura, mínimamente invasiva y eficaz para el diagnóstico histológico de la EPI, con un rendimiento diagnóstico que va de un 74% hasta un 84%. La ventaja de CBPTB sobre la BTB radica en el tamaño de la muestra es más grande, con un promedio de 9 a 64 milímetros cuadrados. Además, la técnica evita el agolpamiento o

artefacto hemorrágico de la misma, que puede distorsionar la arquitectura del tejido (70, 79).

Los datos publicados sobre CBPTB muestran un perfil de seguridad comparable a la BTB, mostrando presencia de sangrado post biopsia en alrededor del 10% de los casos, todo lo cual fue controlado broncoscópicamente. La tasa aproximada de neumotórax que requiere inserción de drenaje torácico es alrededor de un 4%, aunque hay una amplia variación entre los centros. Las exacerbaciones de la EPI son raras (0,5%) y en cuanto a la mortalidad sólo un caso ha sido reportado (0,2%). La anestesia general no es necesaria y el procedimiento puede realizarse de forma ambulatoria y en casos sencillos los pacientes pueden regresar a su domicilio el mismo día (70,110).

Se estima que cuando un especialista basa a su diagnóstico de una EPI en los hallazgos clínicos y en la TACAR solamente; la visión de una evaluación dinámica por un equipo multidisciplinario e integrando los datos de una CBPTB, el nivel de confianza diagnóstica se incrementa en una proporción de hasta un 77%. En adición, el análisis independiente de los patólogos muestra que los resultados obtenidos a través de este tipo de biopsias son considerados en la vasta mayoría de los casos como informativos (91%).

La CBPTB usando un broncoscopio flexible fue descrita por Levin et al en 1974 y desde entonces ha sido ampliamente utilizada para la obtención de muestras de pulmón para la evaluación histológica. El rendimiento diagnóstico de la biopsia transbronquial del pulmón en la EPI es variable. Se ha encontrado que muestras de pequeño tamaño y la presencia de artefactos dificulta ejecutar ensayos de inmunohistoquímica los cuales pueden ser útiles para la cuantificación de fibroblastos y citoquinas como marcadores de daño celular en el epitelio alveolar. Las criosondas, usadas inicialmente para fines terapéuticos han sido útiles para muestras más grandes y mejorar de esta manera el rendimiento diagnóstico en procedimientos endobronquiales. Una criosonda es útil para el muestreo del pulmón para el diagnóstico de EPI en los tipos de pacientes considerados candidatos

para este procedimiento. El mayor rendimiento diagnóstico de la criobiopsia que se ha observado es atribuible al tamaño de las muestras recolectadas y su mayor calidad en comparación con las muestras con pinzas convencionales (107,110).

Destacamos también que la criobiopsia y la posterior fijación de las muestras para inmunohistoquímica dieron excelentes resultados en varios estudios: se registraron alta calidad de detección de antígenos nucleares y citoplasmáticos. El rendimiento de la CBTP ha sido mayor cuando la participación radiológica central o centrilobular se ha encontrado y menor en los procesos predominantemente periféricos como en NIU. La conducta de este procedimiento ha variado en los últimos años, este puede ser ejecutado por neumólogos o por cirujanos de tórax con destrezas en broncoscopia intervencional, en un equipo de endoscopia con o sin control fluoroscópico. Ha sido practicado en pacientes bajo sedación o bajo anestesia general, con o sin la presencia de un anestesiólogo. Esta conducta de la criobiopsia ha llevado a la estandarización del procedimiento. La criosonda hace uso del efecto Joule-Thomson a través del cual una rápida descompresión de un gas de alta presión disminuye la temperatura significativamente. Los sistemas de criobiopsia usan óxido nítrico para enfriar la punta de la criosonda a un rango de -80 a -89° C resultando en la adherencia tisular a la sonda durante el proceso de congelamiento. Esta técnica permite la recuperación de especímenes de biopsias de mayor tamaño; sin embargo, ha presentado un riesgo incrementado tanto de sangrado como de neumotórax (4,79)

La costo-efectividad de la criobiopsia transbronquial para el diagnóstico de la EPI no ha sido formalmente evaluada, parece ser que la aceptación de este procedimiento ha sido probablemente porque reduce los costos asociados con las biopsias realizadas por toracoscopia vídeo-asistida (ATVA) (79).

Se estima que la tasa de rendimiento diagnóstico de la CBTB puede llegar hasta un 84%, lo cual es sustancialmente mayor que el 64% visto en las biopsias trans-bronquiales convencionales utilizando fórceps (79).

Las guías conjuntas américo- europeas recomiendan la biopsia quirúrgica del pulmón como la técnica de primera elección para el diagnóstico de FPI idiopática en pacientes con imágenes típicas de UIP y patrón de panal de abejas en la TACAR (4).

Un diagnóstico seguro de NINE también a veces se basa en una biopsia quirúrgica, especialmente en el subgrupo fibrótico. De acuerdo con las directrices, se observó el patrón histopatológico característico de infiltrados inflamatorios crónicos (celular) más a menudo en el grupo de la criosonda. Sin embargo, es recomendable establecer el diagnóstico de NINE basado en características histopatológicas en pacientes con biopsia con la criosonda en combinación con la clínica y las características de la TACAR (4)

El problema más significativo relacionado a este procedimiento es el riesgo de sangrado, el cual no ha sido robustamente reportado en muchos estudios. Existen técnicas de abordaje para minimizar el riesgo de hemorragia mayor, incluyendo bloqueadores bronquiales y el uso de adrenalina endo-bronquial, sin embargo, esto no ha sido sistemáticamente estudiado. Las guías internacionales defienden un diagnóstico realizado por un equipo multidisciplinario basado en la adición de la histología a las apariencias clínico- radiológicas en casos de una EPI donde la radiología no indique la presencia de un patrón usual de neumonitis intersticial. La realidad es que sólo una minoría de pacientes con EPI pueden ser sometidos a biopsia por ATVA, debido generalmente a las comorbilidades encontradas con frecuencia. La crio-biopsia transbronquial permitiría un diagnóstico histológico para un mayor número de pacientes (79).

Los resultados confirman que la CBTB con crio sonda es segura y potencialmente útil en el diagnóstico de EPI en pacientes seleccionados de acuerdo con las directrices actuales. El rendimiento diagnóstico histológico es mayor cuando se utiliza la criosonda, la recolección es atribuible a las muestras de más alta calidad, aunque más grandes ensayos multicéntricos de CBTB se requieren para confirmar los beneficios y la seguridad del perfil

al observar esta técnica. La cooperación multidisciplinaria entre los clínicos, radiólogos y patólogos son esenciales para la evaluación de estos casos (4).

Biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ):

Las biopsias quirúrgicas pulmonares son el estándar de oro actual para obtener el material histológico para el diagnóstico clínico y radiológico de la EPI clasificable. Generalmente, se realiza mediante el procedimiento menos invasivo llamado abordaje por toracoscopia vídeo-asistida (TVA). Como se describió anteriormente, utilizando los criterios establecidos en la declaración de consenso SAT/SER del 2011, cerca de dos tercios de los casos de FPI pueden ser diagnosticados sobre la base de los resultados clínicos y radiológicos típicos de NIU, sin embargo, sólo 7.5 – 12% de los de los presuntos pacientes con FPI deben someterse a biopsia quirúrgica del pulmón (70).

La hospitalización promedio asociada a biopsia por TVA es de 2 a 4 días, con un promedio de 3,8 días por paciente, con tasas de mortalidad de un 3 a un 4%, falleciendo los pacientes en su mayoría dentro de los primeros 30 días posteriores al procedimiento y una tasa global de complicaciones de un 3 hasta un 16%. Las complicaciones más comunes incluyen fuga de aire persistente, exacerbaciones de la EPI subyacente debido a la tensión mecánica de la ventilación pulmonar única, sangrado y retraso en la cicatrización de la herida, la incidencia de fallo respiratorio pos quirúrgico es de un 2.9% aproximadamente y este es mayor en los pacientes que se encuentren recibiendo corticoesteroides en el momento de intervención y en aquellos pacientes con VEF₁ disminuido, así mismo, aquellos con una pobre CDMC fueron asociados con falla respiratoria o mortalidad operatoria, sin alcanzar valores estadísticamente significativos (30,70,79).

En general, la información histo patológica tiene el mayor impacto en la delineación de varias entidades de EPI, sin embargo, dada la especificidad de la TACAR para el reconocimiento del patrón histopatológico, la biopsia pulmonar quirúrgica no está uniformemente requerida, esto basado en el consenso establecido en las guías

internacionales; en ausencia de contraindicaciones, los pacientes candidatos para este tipo de biopsia son aquellos que presentan un cuadro clínico sospechoso de EPI sin mostrar líneas septales predominantemente subpleurales y basales, bronquiectasias de tracción con patrón en panal de abejas, mínima opacidad de vidrio despulido, que son factores diagnósticos característicos en la TACAR de pacientes con un patrón de tipo NIU (99).

En adición, el análisis independiente los patólogos muestra quien los resultados obtenidos a través de este tipo de biopsias son considerados en la vasta mayoría de los casos como informativos (98%). Como fue citado previamente, existe un riesgo incrementado de efectos adversos potenciales en aquellos pacientes que reciben corticosteroides y en ese contexto podría también reflejarse en la severidad de la EPI o en una fase aguda o acelerada de esta patología (30).

El riesgo de mortalidad operatoria fue más alto entre pacientes con un diagnóstico pre quirúrgico de hipertensión pulmonar, el cual es cinco veces mayor entre este grupo de pacientes (OR ajustada, 5.39, 95% IC, 1.54, 18.95; p: 0.0085) y entre aquellos que se encontraban en tratamiento con corticosteroides en el momento de la cirugía (OR ajustada, 4.52, 95% IC, 1.66, 12.33; p: 0.0032). La función pulmonar preoperatoria fue también asociada con mortalidad quirúrgica, con un 20 por ciento de menor probabilidad de muerte durante la post hospitalización o dentro de los primeros 30 días posteriores al procedimiento por cada 5% de incremento en el VEF₁ o en la CDMC; por otro lado un descenso menor de un 40% del valor predicho en la CDMC fue asociado con un incremento de más de siete veces en la probabilidad de mortalidad operatoria y con un incremento de más de tres veces en la probabilidad de fallo respiratorio pos quirúrgico; sin embargo, por otro lado, no se han probado asociaciones significativas entre factores como la edad, el índice de masa corporal, el estado funcional, y otras comorbilidades cardiacas, así como con el tabaquismo y la mortalidad operatoria (30,79).

En una revisión inglesa de 11 años, de 2820 pacientes sometidos a este procedimiento quirúrgico, se documentó que hasta un 14.1% de los pacientes fueron readmitidos a el hospital dentro de los tres primeros meses posteriores al procedimiento, de los cuales el 28% tenían más de un reingreso y un 50% de estos fueron debidos a complicaciones asociadas a la EPI, generalmente por exacerbaciones agudas. Las tasas de mortalidad a 90 días fueron bastante bajas y muy similares entre sí para el grupo sometido a biopsia por TVA con un 0.5 por ciento y para los pacientes sometidos a biopsia pulmonar abierta con un 0.74%, llama la atención que el porcentaje de pacientes sometidos a este procedimiento en el Reino Unido para realizar un diagnóstico de EPI es significativamente bajo (30,70,110).

Además, 57% de los pacientes reportan dolor en el sitio de incisión de seis hasta doce meses después de la cirugía. Cabe también recordar que la biopsia pulmonar quirúrgica no garantiza un diagnóstico patológico definitivo, ya que, las tasas de diagnóstico van desde un 34% hasta un 100%. La información previamente descrita sugiere que puede ser útil estratificar del riesgo e identificar a los pacientes apropiados para este procedimiento diagnóstico en pacientes con EPI (30,70).

Tabla 9. Investigaciones en enfermedad pulmonar intersticial

	Investigación	Posibles hallazgos
<i>Estudios de rutina, basales o de seguimiento</i>	Radiografía de tórax	Infiltrados no específicos
	TACAR	Nódulos Quistes Cambios en vidrio deslustrado Cambios en panal de abejas Bronquiectasias de tracción Engrosamiento septal intralobular
	Oximetría de pulso/gases arteriales (opcional test de caminata)	Baja saturación de oxígeno, baja PaO ₂
	Serología de EAI	Anticuerpos positivos: (ejemplo: FAN, ENA, FR,

		anticuerpos para miositis, ANCA)
	PFP: espirometría, volúmenes pulmonares y CDCO	Bajo VEF ₁ , CVF. Normal o alta relación VEF ₁ /CVF Volúmenes pulmonares reducidos. CDCO reducida.
	Caminata de seis minutos	Caminata con distancia reducida Desaturación de oxígeno.
<i>Estudios ocasionales</i>	Broncoscopia con lavado	Variable, frecuentemente normal. Podría tener neutrófilos elevados, eosinófilos y/o linfocitos.
	Biopsia pulmonar quirúrgica	Variable y específica para el diagnóstico.
	Ecocardiograma	Hipertensión pulmonar. Disfunción ventricular derecha
	Cateterismo cardiaco derecho	Confirmación de hipertensión pulmonar
	Estudio de apnea del sueño	Hipoxia nocturna. Apnea obstructiva del sueño.

Tomando en consideración lo anteriormente expuesto, en cuanto a los hallazgos histopatológicos y de los estudios de imagen de la TACAR, la siguiente tabla resume las características específicas de cada patrón de afectación intersticial pulmonar:

Tabla 10. Características histopatológicas y en la TACAR e en las EPI-EAI según el patrón (75)

Patrón	TACAR	Histopatología	Observaciones
NIU	-Reticulación predominantemente basal, subpleural. Imagen en panal de abejas. +/- bronquiectasias de tracción. -Opacidad en vidrio	-Fibrosis marcada, distorsión de la arquitectura. +/- Imagen en panal de abejas predominante subpleural/paraseptal. -Afectación en parches.	Los criterios para NIU definitiva e inconsistente (en ambos, TACAR y patología) y de NIU probable (sólo con patología) han sido definidos.

	deslustrado no llamativa	-Focos fibroblásticos. Infiltrado inflamatorio intersticial leve.	
NINE	-Opacidad en vidrio deslustrado, con predominio basal y subpleural. -Reticulación fina/opacidades lineales irregulares. +/- bronquiectasias de tracción/ bronquioloectasias Imagen en panal de abejas escasa/ausente.	-Cantidades variables de inflamación intersticial y fibrosis. Apariencia uniforme.	Disposición en panal de abejas puede llegar a ser más prominente hola progresión.
NO	-Consolidación multi focal en parches, con distribución subpleural y peribronquial. -Puede estar asociado con opacidad en vidrio deslustrado en patrón perilobular. +/- nódulos o masas centrilobulares.	-Conexiones intra abdominales de restos inflamatorios con botones de tejido de granulación con miofibroblastos en una matriz conectiva. Predominantemente dentro de los ductos alveolares Y alrededor -De los alveolos. Inflamación intersticial debe	Puede coexistir con el patrón de tipo NINE
NIL	-Opacidad en vidrio deslustrado Y nódulos centrilobulares. -Engrosamiento septal peribronquial/interlobular -Quistes perivasculares de pared delgada. +/- aumento del tamaño de los nódulos linfáticos	. Infiltrado intersticial difuso: mayormente por linfocitos T, células plasmáticas Y macrófagos. Distribución alveolar septal predominantemente. Frecuente hiperplasia del tejido linfoide asociada a la mucosa bronquial	Puede ser considerada como una variante predominantemente intersticial de hiperplasia linfoide pulmonar difusa. Bronquiolitis folicular es otra forma de infiltrado linfocítico

A continuación, se adjuntan imágenes de microscopia de luz a baja magnificación de tejido pulmonar obtenidas a través de biopsias:

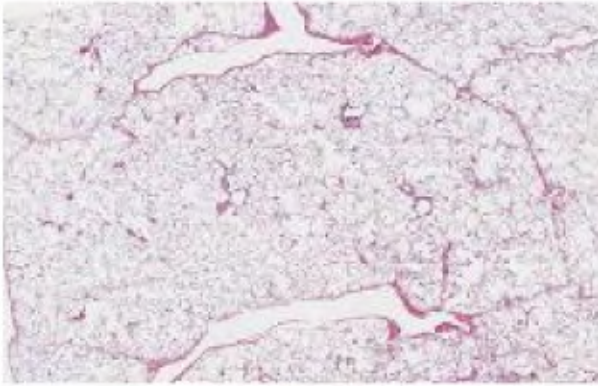


Imagen 6. Parénquima pulmonar normal.

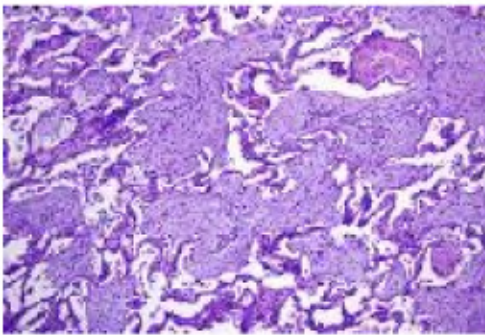


Imagen 7. Neumonía organizativa. Espacios alveolares consolidados por prominentes conexiones polipoides de tejido de granulación.

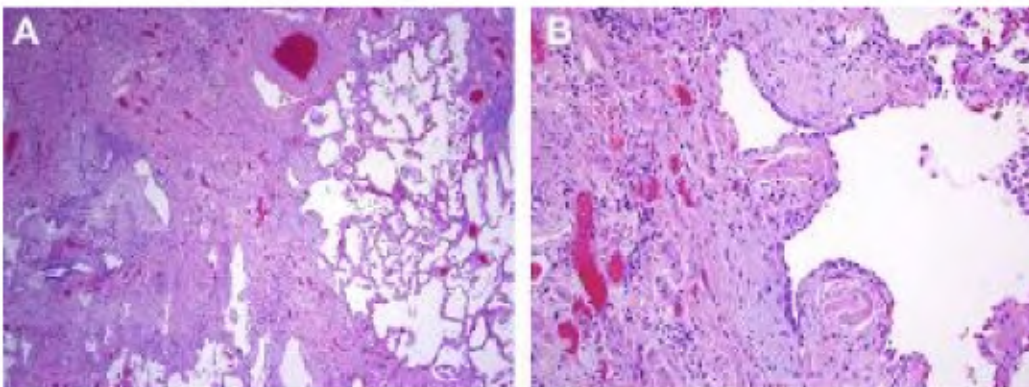


Imagen 8.

(A) a bajo aumento muestra el patrón clásico de NIU con marcada fibrosis intersticial en presencia de estructura microscópica en panal de abejas en la parte inferior izquierda. (B). A Alto poder imagen de una de interfase entre un parénquima fibrótico y otro menos afectado.

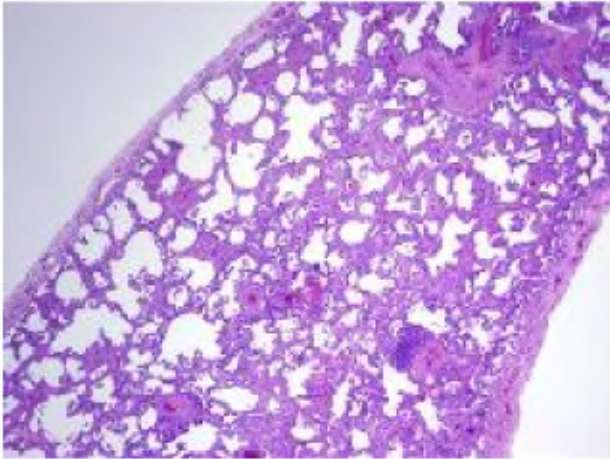


Imagen 9. Presencia de afectación de tipo NINE. A bajo poder muestra engrosamiento septal al violar difuso variable, Con parches de inflamación intersticial.

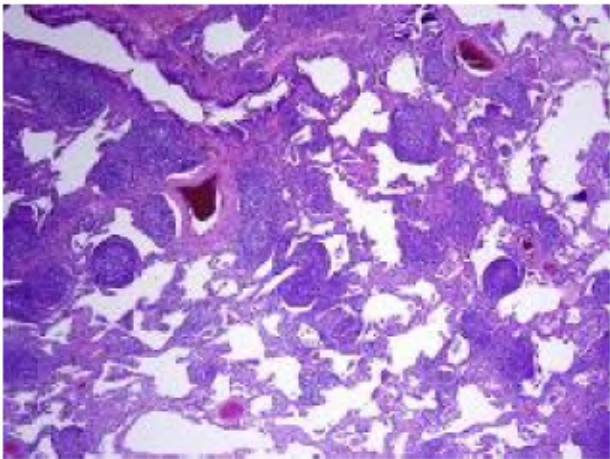


Imagen 10. Imagen de neumonía intersticial linfocítica. Muestra septos alveolares con prominente engrosamiento difuso por linfocitos, ocasionalmente formando agregados linfoides.

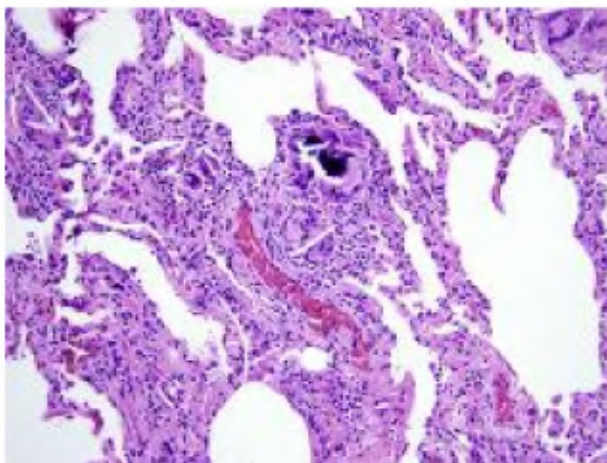


Imagen 11. Neumonía por hipersensibilidad. Se observa un granuloma pobre mente formado con pérdida de agregado intersticial de histiocitos multinucleados y leve inflamación linfocítica.

Evaluación mediante un equipo multidisciplinario (EMD):

Tomando en consideración las diversas investigaciones implicadas en el diagnóstico de EPI es claro que ninguna prueba diagnóstica por si sola puede proporcionar una respuesta de confianza. Un enfoque de consenso por un EMD con experiencia en la EPI se considera así el estándar de oro en el abordaje de la EPI-EAI, esto ha sido apoyado por estudios que han mostrado que el trabajo diagnóstico en conjunto posee mayor eficacia y concordancia que con el trabajo individual, la determinación de un diagnóstico específico de EPI es de mayor importancia para el paciente teniendo mayores implicaciones tanto para el pronóstico como para el manejo, principalmente señalando la eficacia de los agentes antifibróticos y los peligros de la inmunosupresión para pacientes con FPI, así mismo en los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad el estándar de cuidado es evitar la exposición al antígeno (48,70,110).

A pesar de esfuerzos concienzudos en la evaluación con un EMD, hasta en un 10% los pacientes, el diagnóstico de una EPI específica no puede ser alcanzado y por lo tanto son categorizados dentro del grupo de las no clasificables, la causa más común de este escenario es debido a la ausencia de evaluación histopatológica, debido a un potencial alto riesgo quirúrgico al ejecutar una biopsia pulmonar. Para estas situaciones se ha

propuesto que establecer un objetivo del tratamiento y una estrategia de monitoreo pueden ser de utilidad sin embargo estos factores no han sido validados de forma prospectiva. Se ha documentado que una derivación oportuna a un centro especializado en EPI, está asociado a mejores resultados, ya que estos centros generalmente cuentan con un EMD, lo cual es central para asegurar la eficacia diagnóstica a través de la implementación de un protocolo de investigación y manejo apropiado (48).

En centros donde poseen servicios multidisciplinarios expertos en EPI, han reclasificado este diagnóstico en un 53% de los pacientes aproximadamente, así mismo el diagnóstico de EPI-EAI se incrementó de un 10% a un 21%, mientras que la proporción de pacientes con FPI permanece siendo el mismo, sin embargo, aproximadamente a un 37% este grupo de pacientes se le cambió el diagnóstico a EPI (48).

Clasificación del comportamiento clínico:

Como es de esperar los pacientes con FPI fueron usualmente clasificados como portadores de enfermedad progresiva e irreversible a pesar de la terapia, mientras los pacientes con EPI-EAI tuvieron un mayor rango, algunos clasificados dentro del grupo de enfermedad irreversible, mientras otros fueron clasificados dentro del grupo de enfermedad irreversible con potencial estabilización (48,110).

Los pacientes no clasificables también tienen un amplio rango de comportamiento de la enfermedad que va desde enfermedad reversible a irreversible y la mayoría con potencial para la estabilización. La mayoría de los pacientes que pertenecen al grupo de la enfermedad progresiva e irreversible generalmente son hombres y generalmente presentan el patrón radiológico de tipo NIU y tienen peores resultados en las PFP, mayormente afectando a la CPT y a la capacidad de difusión del monóxido de carbono predicha que en otros pacientes (48).

El equipo multidisciplinario integra todos los datos disponibles en varias etapas de la obra. Esto no sólo mejora el acuerdo inter-observador y la confianza diagnóstica, sino que

también puede evitar biopsias quirúrgicas innecesarias y más bien apoyar la identificación de pacientes en quienes una biopsia puede contribuir eficazmente al diagnóstico. Directrices actuales recomiendan que la EPI debe ser diagnosticada solamente por consenso de un EMD y establece una composición mínima del mismo (70).

Así mismo, una evaluación comprensiva es necesaria para explorar todas las potenciales etiologías entre ellas: infecciosas, toxicidad farmacológica, causas ambientales, exposiciones ocupacionales, enfermedades familiares, enfermedad pulmonar relacionada al tabaquismo y malignidad. La determinación de si la EPI está relacionada con una enfermedad autoinmune preexistente es a través de un proceso de eliminación y esto requiere frecuentemente una evaluación multidisciplinaria, para lo cual se deben considerar una serie de pasos, los cuales consisten en confirmar la presencia de una EAI, lo cual es sencillo si ya existe en el contexto del caso una EPI establecida y bien caracterizada, determinar si el patrón de EPI concuerda dentro del espectro de manifestaciones de imágenes en la TACAR asociados a una EAI; excluir causas infecciosas y neumonitis inducida por fármacos, en este apartado, es de suma importancia una evaluación multidisciplinaria para de esta manera excluir estos elementos mencionados, realizar un lavado bronquio-alveolar cuando esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas, el cual puede ser útil para realizar un diagnóstico diferencial inicial (124).

Su utilidad como un proyector basal de prevención de la enfermedad permanece poco clara, además dentro de la EMD es importante determinar la necesidad de realizar biopsias pulmonares en los patrones atípicos de EPI, ya que en este contexto, los hallazgos de las biopsias podrían no impactar en la decisión del uso de inmunosupresores, esto debido a que cuando los patrones de imagen proveen un patrón fuertemente sugestivo y consistente con el escenario clínico de EPI-EAI, los clínicos expertos frecuentemente eligen no proceder con una biopsia quirúrgica. Otro elemento clave a determinar por este EMD es la presencia de una EPI oculta, es desafiante poder distinguir una EPI idiopática de una

forma oculta vinculada a una EAI. Muchos centros han encontrado una evaluación multidisciplinaria que incluya neumólogos, reumatólogo, radiólogos, y patólogos pueden ayudar a distinguir más fácilmente una EPI idiopática de una asociada a autoinmunidad; recientes estudios han subrayado la importancia de mantener un alto índice de sospecha para EPI oculta asociada a autoinmunidad en caso de presentarse el patrón de NINE, a pesar de mantener los anticuerpos antinucleares y el FR negativos, esto debido a que un grupo de pacientes fue reportado con este tipo de patrón y los anticuerpos mencionados negativos, pero con la presencia de características clínicas extra torácicas concordantes con un síndrome de anti-sintetasa (124).

Sin embargo, debido a que es poco realista e impráctico contar con una evaluación por un reumatólogo para todos los casos de fibrosis pulmonar idiopática y dada la ausencia de guías basadas en evidencia para ayudar a determinar cuándo consultar a un experto reumatólogo, se ha propuesto que la consulta a esta especialidad podría tener más utilidad en ciertos escenarios clínicos donde se tenga un alto índice de sospecha de la presencia de una EAI subyacente (124).

Seguimiento clínico:

Estudios de seguimiento clínico:

Durante el seguimiento, deberán realizarse los estudios clínicos recomendados, independientemente de si el paciente presenta o no exacerbación de los síntomas iniciales descritos previamente. Los cambios en los parámetros de la función pulmonar son ampliamente utilizados y útiles para el monitoreo enfermedad. Especialmente en casos de EPI, una pequeña disminución de tan sólo un 5% a un 10% de la capacidad vital forzada durante un periodo de observación de 6 meses es indicativo de una mortalidad incrementada. Es por esto que los intervalos regulares en los que se deben de repetir esas pruebas cuando exista descenso en estos valores o se demuestre algún tipo de actividad de la enfermedad, deben ser al menos cada seis meses y por otro lado, si no se logra

determinar que la EPI se encuentre activa, la recomendación es que se realicen de forma anual. Menos bien establecidos son los cambios en la CDMC y en los gases arteriales como predictores del pronóstico, sin embargo, esos parámetros podrían ser también usados para apoyar la relevancia clínica de los cambios marginales en la CVF (6, 9).

En pacientes con EPI, la CVF y la CDMC son los parámetros más sensibles para evaluar el curso clínico, así como la respuesta al tratamiento instaurado. La determinación de la presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con EPI es también importante y esta es relativamente común en esos pacientes y ha sido asociada con más rápida progresión a la disminución de la CDMC y de esta manera incrementando el riesgo de muerte debido a las complicaciones pulmonares (127).

Hay una fuerte correlación entre valores progresivamente inferiores de CVF y de la CDMC con morbilidad significativa y severidad clínica de la EPI, son por tanto probablemente los parámetros de más interés en la evaluación de la afectación pulmonar en individuos con EPI-EAI (127).

En general, la comparación entre los hallazgos basales y los cambios a los seis meses posteriores en la función pulmonar, específicamente en la CVF son predictores sensibles de pérdida significativa y progresiva de la función pulmonar; los pacientes con NIU son habitualmente más propensos a presentar progresión de una CDMC inferior al 40% del valor predicho que aquellos pacientes con NINE, siendo este congruente con los datos de que los pacientes con el patrón de NIU tienden a tener un peor pronóstico que aquellos pacientes con el patrón de tipo NINE (127).

Una espirometría normal también podría indicar la presencia de una EPI que previamente pudo haber presentado valores supra anormales y que por esto resulta ilustrativa la importancia de realizar comparaciones con los estudios previamente ejecutados (6).

Posterior a un periodo de cinco años del diagnóstico de EPI, el 40% de los pacientes podrían progresar a afectación pulmonar severa, esto a través de la medición de la CDMC, Y el 22% por la CVF, y además un tercio de los pacientes podrían requerir oxígeno suplementario en reposo (127).

Se ha establecido como la definición óptima de progresión de la enfermedad a la disminución de la CVF de más de un 10% de la basal o aún descenso de la CVF de un 5% a un 9% en asociación con una disminución de la CDMC $\geq 15\%$ (37).

Es factible realizar una radiografía de tórax de control, como parte de los estudios de seguimiento de los pacientes con EPI-EAI; sin embargo, la TACAR útil herramienta de mayor sensibilidad para determinar el grado de progresión de la EPI, ya que en algunos pacientes esta puede acelerarse rápidamente mientras que en otros puede permanecer estable por largos periodos, y cambios muy sutiles pueden ser no tan evidentes en pacientes que estén presentando progresión de la enfermedad. La presencia del patrón de panal de abejas se ha identificado como uno de los principales predictores de progresión, así como la presencia de enfisema pulmonar. El porcentaje de progresión a los 24 meses de seguimiento oscila entre un 25 a 31% de los casos (93).

La utilidad del LBA como método de evaluación subsecuente no incrementa de forma significativa la información brindada en casos de los pacientes con EPI-EAI en el proceso de seguimiento (110).

EPI inducida o exacerbada por DMARDS y agentes biológicos:**EPI asociada al metotrexate:**

En relación a la toxicidad pulmonar, la EPI inducida por drogas ha sido reportada en el pasado como un raro evento adverso severo, con casi todos los DMARDS no biológicos, tales como el metotrexate (MTX) y las sales de oro fundamentalmente, por tanto, los clínicos usualmente están conscientes de la neumonitis inducida por este fármaco. (91).

La EPI por MTX, es el prototipo de toxicidad pulmonar inducida por drogas en pacientes con artritis reumatoide. Esta toxicidad fue primero descrita en niños tratados con leucemia en 1969, y más tarde en 1983 tras bajas dosis de este fármaco fueron asociadas con neumonitis en pacientes con artritis reumatoide. La neumonitis aguda puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con MTX, su incidencia exacta es difícil de determinar, pero se estima que está entre el 0.3% y el 8% de los pacientes que reciben el MTX para enfermedades reumáticas incluyendo la artritis reumatoide, se ha descrito que ese tipo de compromiso pulmonar se puede desarrollar en cualquier momento durante el tratamiento con este medicamento y se ha presentado dentro de las primeras 32 semanas de recibir el fármaco (22,91).

La toxicidad pulmonar inducida por el MTX puede presentarse como una neumonitis aguda o subaguda, o más raramente como una neumonitis crónica. De hecho, el MTX puede causar neumonitis por hipersensibilidad de tipo aguda o subaguda, fibrosis intersticial, daño pulmonar agudo con edema pulmonar no cardiogénico, neumonía organizativa, pleuritis y derrames plurales y nódulos pulmonares, con neumonitis por hipersensibilidad intersticial aguda siendo la forma más común. Síntomas tales como disnea, fiebre, tos no productiva, se desarrollan después de varios días o semanas de tratamiento a dosis bajas en la forma aguda y más gradualmente en la presentación sub aguda, y podría algunas veces progresar a fallo respiratorio agudo. Habitualmente ocurrirán casos dentro del primer año de tratamiento, más raramente, la neumonitis

crónica progresa a fallo respiratorio dentro de semanas a meses de instaurado el fármaco. El concepto de una forma crónica de neumonitis inducida por MTX es motivo de debate (90).

Muchos de los casos de enfermedad pulmonar inicialmente atribuida a él MTX son debidos a otros factores incluyendo, pero no limitados a, la EPI asociada a la AR e infecciones oportunistas; tampoco se ha logrado demostrar en estudios longitudinales la evidencia de deterioro crónico de la función pulmonar en pacientes tratados con MTX (22).

La patogénesis de la toxicidad pulmonar por MTX no está del todo clara. La reacción de hipersensibilidad es sospechada cuando los hallazgos patológicos demuestran neumonitis intersticial con granulomas no necrotizantes, eosinófilos y linfocitos aumentados en el LBA, asociado con eosinofilia periférica, o cuando los pacientes reportan fiebre, y mejoran con la terapia de corticoesteroides. Un efecto directo de toxicidad pulmonar ha sido también sugerido por la acumulación de MTX en el tejido pulmonar y atipia en la biopsia; sin embargo, la ausencia de relación entre la dosis y la duración de la terapia con MTX y la toxicidad pulmonar argumenta en contra de esta hipótesis y sugiere una reacción idiosincrática (91).

Dada la ausencia de exámenes patognomónicos, el diagnóstico de la toxicidad pulmonar inducida por este fármaco es basada en la combinación de datos clínicos, imágenes y hallazgos patológicos, así como por la respuesta a la suspensión del medicamento. Las radiografías de tórax y la TACAR usualmente muestra infiltrados intersticiales difusos y opacidades en vidrio deslustrado, consistentes con neumonitis por hipersensibilidad (91).

Las PFP usualmente muestra un patrón restrictivo con disminución de la capacidad de difusión del monóxido carbono, hipoxemia, y un incremento en el gradiente alveolo-arterial. Sin embargo, no hay correlación clara entre la severidad de la toxicidad inducida

por este fármaco con alteraciones en las PFP. Asimismo, la utilidad del monitoreo periódico de las PFP en pacientes con AR para detección temprana de este tipo de neumonitis no ha sido probada. Las PFP más bien deben ser realizados en los casos de disnea de reciente aparición para ayudar a diferenciar la neumonitis aguda inducida por el MTX de otras causas. Usualmente el LBA revela un incremento en el número de los linfocitos CD4, así como la relación CD4/CD8, lo cual es útil para descartar un proceso infeccioso. La biopsia pulmonar no siempre es requerida, especialmente cuando los pacientes responden rápidamente a la discontinuación del tratamiento, pero puede ser útil en ciertos casos para descartar otras condiciones. La neumonitis aguda y subaguda usualmente se presentan como alveolitis, hiperplasia de células epiteliales y de neumocitos tipo II, infiltración linfocitaria y del intersticio, y algunas veces infiltración eosinofílica (91).

El edema alveolar y el daño alveolar difuso caracterizan los casos agudos y severos. En la neumonitis crónica, la fibrosis extensa y el patrón en panal de abejas puede ser encontrado. Algunos factores de riesgo para toxicidad pulmonar por el MTX han sido identificados: edad mayor de 60 años, afectación pleuro-pulmonar reumatoide, diabetes mellitus, hipoalbuminemia, y uso previo de DMARDs (SSZ, sales de oro o D-penicilimina). La presencia de enfermedad pulmonar intersticial incrementa significativamente el riesgo de muerte en pacientes con AR. Otros Factores de riesgo adicional han sido sugeridos, incluyendo enfermedad pulmonar preexistente caracterizada por infiltrados intersticiales radiológicos y disfunción renal (22,91).

Finalmente, el tratamiento de esta afectación pulmonar consiste en la suspensión del medicamento en algunas ocasiones terapia con corticosteroides, especialmente en pacientes que permanecen sintomáticos después de la cesación del fármaco. El pronóstico general de la toxicidad pulmonar tanto agudo como la sub aguda es usualmente favorable. Sin embargo, algunos pacientes presentan un fallo respiratorio subsecuente, se ha reportado una tasa de mortalidad del 13% secundaria a fallo respiratorio de este origen;

no obstante, a pesar de que existen reportes de reintroducción exitosa del medicamento no se recomienda su re inserción dentro del esquema de tratamiento de estos pacientes (22,91).

EPI asociada a la leflunomida:

Después de su introducción a finales 1990, reportes de casos de EPI inducida por leflunomida (LEF), habían sido muy raros en países occidentales (< 0.1%). En contraste, pronto después de su introducción en Japón en el 2003, algunos casos fueron reportados, con una incidencia significativamente más alta. En los primeros meses, 16 casos de EPI inducida por LEF fueron reportados, de los cuales cinco fueron fatales. Algunos casos fueron publicados después del 2003, particularmente por autores japoneses, reportando daños pulmonares agudos ocurriendo en menos de 20 semanas después del inicio del tratamiento y causando disnea, tos y fiebre principalmente en pacientes adultos mayores quienes habían estado previamente o estaban siendo tratados simultáneamente con MTX. Los hallazgos radiológicos en este proceso se caracterizan por infiltrados difusos bilaterales en parches de vidrio deslustrado y se han estratificado en cuatro grupos: daño alveolar difuso, neumonía aguda eosinofílica, hiperreactividad y NOC. Las razones que expliquen estas mayores tasas en la población japonesa no son claras. Una susceptibilidad genética incrementada a la EPI y una mayor consideración de esta condición por parte de los clínicos, podrían ser las hipótesis que determinen que los reportes de este tipo de neumonitis sean más frecuentes en este grupo; dicho sea de paso, se ha argumentado que la población japonesa portadora de AR es más susceptible a la EPI inducida por el MTX (91).

Existen otros factores de riesgo potenciales para que ocurra este proceso, tales como enfermedad pulmonar preexistente, incluyendo EPI previa, tabaquismo, bajo peso corporal (< 40 kg), empleo de dosis de carga, niveles incrementados de PCR,

hipoalbuminemia, hipoxemia, Infocitopenia y ventilación mecánica. Los principales hallazgos en la TACAR fueron opacidad en vidrio del frustrado, infiltrados reticulares e intersticiales, así como patrón en un panal de abejas. El principal hallazgo histológico fue daño alveolar difuso, y todos estos pacientes con esta afectación fallecieron. Estos datos son limitados por dificultades en la separación de los daños pulmonares inducidos por LEF, de las exacerbaciones de una EPI existente inducida por MTX. Sin embargo, estos reportes sugieren que la LEF puede ser asociada con EPI potencialmente fatal en pacientes con AR (91).

EPI inducida por agentes biológicos:

Asociada a inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-FNT):

Varios casos de EPI inducida o exacerbada por algún fármaco anti-FNT fueron revisados en el 2009, y se reportaron 122 casos de EPI de nueva presentación o exacerbación de una EPI secundaria a la administración de agentes biológicos, de los cuales 108 eran pacientes con AR, incluyendo reportes de casos. Ellos encontraron que la EPI apareció alrededor de las 26 semanas del inicio del agente biológico y llevó a 15 personas a la muerte (29%), 70% de las cuales ocurrieron durante las primeras cinco semanas de tratamiento (91).

La EPI fue confirmada por biopsia pulmonar en 26 casos y tratada con la suspensión del medicamento y además con corticoesteroides en el 84%. El desafío real es vincular a la EPI con el medicamento, ya que el 41.9% de los pacientes sufrían de EPI relacionada a la AR antes de experimentar una exacerbación aguda de una EPI potencialmente relacionada a un anti-FNT. Un tercio de los pacientes estaban recibiendo MTX en combinación con anti-FNT. Eso había sugerido que los anti-FNT podrían facilitar o potencializar la toxicidad pulmonar del MTX y desencadenar EPI inducida por el MTX, especialmente a través de apoptosis deficientes de células inflamatorias infiltrativas. Sin embargo, algunos pacientes

habían tomado MTX por muchos años sin haber desarrollado toxicidad pulmonar ni experimentar a corto plazo EPI después de iniciar monoterapia con algún anti-FNT ya que el retraso promedio fue de 6,5 semanas (alrededor de la tercera administración) (91).

Una relación causal entre un anti-FNT y la EPI es apoyada por la aparición de esta, en pacientes que sufrían de otras condiciones tales como AR, colitis ulcerativa y ES. Sin embargo, los anti-TNF se han asociado con posibilidad de estabilizar la progresión de la fibrosis pulmonar; ya que se ha reportado de forma anecdótica leve mejoría en las pruebas de función pulmonar y estabilidad de la TACAR. Los mecanismos precisos patogénicos involucrados en desarrollo o empeoramiento de la EPI después del inicio del tratamiento con anti-FNT permanecen poco claros, cuando el receptor alfa del FNT, no puede ocurrir y de células inflamatorias persisten en el pulmón, resultando en EPI. El FNT-alfa podría también interactuar con la interleucina-1 Y el interferón para inhibir la proliferación fibroblástica (91).

EPI asociada al rituximab (RTX):

Con respecto al RTX, pocos casos de EPI de nueva presentación fueron reportados en pacientes tratados por diferentes tipos de linfoma, los cuales se presentaron en su mayoría como neumonía organizativa hipoxémica aguda o sub aguda. A pesar de que pocos casos de EPI en pacientes con AR y EPI asociada a esta tratados con RTX han sido reportados, un impacto positivo en pacientes con EPI asociada a la AR parece concebible, ya que se ha demostrado la presencia de hiperplasia folicular de células B acompañada por infiltración difusa del intersticio con células plasmáticas, demostrada en la neumonía intersticial asociada a AR, sugiriendo que las células B pueden estar involucradas en la patogénesis de la EPI relacionada a esta enfermedad. Sin embargo, dos recientes estudios observacionales sugirieron que el RTX era relativamente seguro y no llevó a progresión de la EPI (91).

En conclusión, basado, en múltiples reportes de casos recientes y revisiones; de toxicidad pulmonar incrementada inducida por los agentes biológicos y en especial por los anti-FNT, Solos o en combinación con el MTX. Sin embargo, este efecto adverso, aun potencialmente fatal, parece ser relativamente raro basado en la revisión de literatura. Para el MTX, la LEF, O los fármacos anti-TNF, la prevalencia estimada de una EPI inducida es alrededor del 1% (91).

Existen preocupaciones específicas acerca de la EPI inducida por fármacos ya que podría ser más relevante en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente, ya sea relacionada o no con AR y en aquellos con menos reserva pulmonar, ya que de esta manera pueden tolerar menos los episodios de neumonitis, por tanto, se tiene que sopesar los riesgos y los beneficios antes de negar a un paciente con EPI pre existente un tratamiento efectivo para la AR. De hecho, la vasta mayoría de pacientes quienes desarrollan síntomas pulmonares nuevos mientras reciben DMARDs no biológicos o biológicos no tienen una reacción inducida por fármacos. Las infecciones del tracto respiratorio son las complicaciones más frecuentemente reportadas en pacientes con AR en general y en aquellos tratados con agentes biológicos en particular. Sin embargo, debería ser de práctica común informar a los pacientes que reciben estos medicamentos dado el riesgo de daño pulmonar, y por ende la importancia de reportar la aparición de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, especialmente en aquellos con EPI relacionada a AR preexistente (91).

Algunas características comunes entre los fármacos previamente citados causantes de neumonitis, principalmente son: la presencia de un curso agudo con disnea, tos y fiebre, Generalmente infiltrados intersticiales difusos bilaterales y además OPA ciudad en vidrio de su frustrado, Y mejoría con la suspensión del fármaco involucrado, así como la terapia con corticosteroides. Un nuevo reto con anti-TNF parece producir una recaída de la EPI similar a la presentada por la toxicidad pulmonar relacionada a el MTX (91).

EPI asociada al tocilizumab:

Se ha demostrado que la asociación EPI-AR está vinculada con factores como mayor edad, tabaquismo, y altos títulos de factor reumatoide, mientras que la actividad de la enfermedad no controlada durante el tratamiento con TCZ, se ha determinado que está relacionada con la exacerbación de la EPI, y esto podría presentarse principalmente en las primeras 24 semanas del inicio del tratamiento, por esta razón el monitoreo de la actividad de la enfermedad durante el tratamiento con tocilizumab (TCZ) es importante no sólo con respecto a la artritis reumatoide misma sino también con la enfermedad intersticial asociada a esta patología, sin embargo estudios experimentales han demostrado los efectos pro fibróticos de la interleucina 6, conteniendo células pulmonares que pueden ser antagonizados a su vez por bloqueo del receptor de la Il-6 como sugiriendo de esta forma un potencial beneficio del uso del TCZ en estos pacientes (2).

Terapias novedosas en FPI:

Ha habido un aumento dramático en la actividad de las pruebas clínicas en FPI en los últimos años, con el descubrimiento y la aprobación de dos nuevos fármacos anti-fibróticos (pirfenidona y nintedanib) anunciando una nueva era en la enfermedad. A pesar de que estos nuevos agentes anti-fibróticos han demostrado retardar la disminución de la capacidad vital forzada (FVC), no detiene la progresión, ni revierten la fibrosis existente. En parte debido a costes considerables, su uso está restringido para los pacientes que cumplen ciertos criterios, es decir, un valor predicho de la CVF de un 50% a un 80%, excluyendo a pacientes en cada extremo del proceso de la enfermedad y aquellos con una cifra mantenida de la CVF debido a enfisema concurrente (70).

Dadas estas restricciones, así como las limitaciones de estas terapias, la importancia del tratamiento no farmacológico, como la rehabilitación pulmonar, además de la inclusión de pacientes en ensayos clínicos no debería subestimarse, así mismo, es de suma importancia mencionar que ese tipo de terapias no están avaladas para ser empleadas en pacientes con EPI-EAI (70).

Biomarcadores novedosos:

Hasta la fecha, los esfuerzos se han centrado en los biomarcadores séricos que son relativamente de fácil de acceso y en las modalidades tecnológicas que potencialmente informan sobre la actividad de la enfermedad en el pulmón en la proyección novedosa de imágenes. Se han relacionado a algunas citoquinas, proteínas de choque térmico, metaloproteinasas de la matriz, así como al factor Krebs von den Lungen 6, y a un factor derivado del crecimiento de las plaquetas, como marcadores de relevancia potencial para la EPI, todos con muy baja sensibilidad y ninguno de estos ha logrado demostrar algún valor clínico (49,68).

En particular, la tomografía por emisión de positrones (TEP) permite la medición no invasiva del metabolismo celular en vivo. La señal de la TEP con 18 F-fluorodeoxiglucosa (18 F-FDG) se eleva constantemente en la EPI y es estable y reproducible a la vez, sin embargo, esta no está universalmente disponible Y se requieren más estudios para verificar su utilidad diagnóstica (68).

Descripción específica de la EPI-EAI por patologías reumatológicas más frecuentemente relacionadas:

1. Artritis reumatoide.
2. Esclerosis sistémica.
3. Síndrome de Sjögren.

4. Enfermedad mixta del tejido conectivo
5. Lupus eritematoso generalizado.
6. Miopatías inflamatorias

Artritis reumatoide:

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta el 1% de la población mundial. Aunque predominantemente causa dolor crónico e inflamación en las articulaciones sinoviales, es también asociada con manifestaciones extra articulares en una gran proporción de pacientes. Entre las manifestaciones pulmonares, la EPI, una enfermedad progresiva del parénquima pulmonar, es una de las más comunes y más importantes, contribuyendo significativamente a incrementar la morbilidad y la mortalidad (49).

Los patrones más frecuentes de EPI asociados a la AR son NIU corresponde de un 44 - 66% de los casos y la NINE, para un 24 a 44% de los casos; datos obtenidos en los últimos años han resaltado el impacto epidemiológico de este tipo de afectación y con esto se ha iniciado una estrategia para identificar los factores contribuyentes a su patogénesis tales como el tabaquismo, el género masculino, el haplotipo del antígeno leucocitario humano, la presencia del factor reumatoide y Los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados. Combinada con la información clínica, la examinación torácica y las pruebas de función pulmonar, la TACAR forman la base de la investigación y permiten la evaluación del subtipo y de la extensión de la enfermedad (49).

La afectación intersticial del parénquima pulmonar asociada a la AR, puede ser consecuencia de la activación crónica inmune y de la inflamación que ocurre en esta enfermedad y la cual subsecuentemente promueve fibroproliferación aberrante, o a su vez puede ser debida a medicamentos o a factores infecciosos. Esta repercusión pulmonar

significativamente contribuye a un descenso de la calidad de vida, a una discapacidad progresiva crónica, a una alta utilización de los servicios de salud y a una mortalidad más pobre, con una media de supervivencia inferior a los tres años. El manejo médico de los pacientes con AR y EPI es todo un desafío (49).

La etiopatogénesis de esta afectación permanece sin esclarecerse. Se piensa que la artritis reumatoide por sí misma es un factor de riesgo para desarrollar fibrosis pulmonar, sólo un subgrupo de pacientes con AR presenta EPI; y en adición, pacientes que presenten alta actividad de la enfermedad, repercusión funcional de alto grado y la presencia de otras características sistémicas, por ejemplo, erosiones articulares y nódulos reumatoides tienen más riesgo de sufrir de afectación intersticial pulmonar. Un número de componentes multifactoriales pueden contribuir a su desarrollo. Los factores de riesgo asociados comprenden los de tipo ambiental, serológicos, clínicos, genéticos y los relacionados con medicamentos. La interacción entre tabaquismo, los pulmones y la AR es intrigante. Las proteínas citrulinadas han sido observadas en tejido pulmonar obtenido de pacientes con AR y EPI en el LBA de pacientes fumadores, pero no en aquellos no fumadores (49).

Por tanto, se postula, que la citrulinación específica en los pulmones lleva a la generación de anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados, lo cual luego promueve la disregulación y anomalías pulmonares en pacientes con artritis reumatoide temprana en el proceso reumatoide, especialmente en fumadores. El tabaquismo puede potencialmente estimular la citrulinación de proteínas en el pulmón debido a una actividad incrementada de la deaminasa peptidilarginina pulmonar, así que esto desencadena reacciones inmunes restringidas al antígeno leucocitario humano (HLA-DR, epítipo compartido) a auto antígenos. Por tanto, probablemente la predisposición genética juega un rol, esto es observado en pacientes que presentan EPI asociada a AR, Los cuales más posiblemente posean variantes específicas de la alfa-1- anti-tripsina. Algunos análogos del antígeno leucocitario humano son asociados con susceptibilidad aumentada para repercusión

intersticial pulmonar, tales como los antígenos leucocitarios humanos DR-4,B-40 y el B-54 (49).

Diagnóstico de la afectación intersticial secundaria a la artritis reumatoide:

El diagnóstico es basado en la presentación clínica, en el examen físico y en las investigaciones incluyendo el esputo y exámenes de sangre, las pruebas de función pulmonar, en la TACAR, ocasionalmente en el lavado bronquio-alveolar y más raramente mediante una biopsia pulmonar. Estas investigaciones son cruciales para determinar el tipo y la severidad de la enfermedad pulmonar y sus cambios a través del tiempo. Aunque si bien es cierto, algunos pacientes con EPI asociada a artritis reumatoide pueden estar asintomáticos, la mayoría presenta disnea de esfuerzo progresiva, usualmente con tos seca asociada y al examen físico, taquipnea, y crépitos bibasales finos, los cuales son frecuentemente evidentes, presentando a su vez hipocratismo digital raramente (49).

Las pruebas de función pulmonar son sensibles, pero relativamente poco específicas para la EPI asociada a la AR. La mayoría de los pacientes que presentan afectación intersticial demuestran anormalidades fisiológicas tanto en los volúmenes pulmonares como en la difusión de gases, generando así un defecto restrictivo, con una baja capacidad pulmonar total y una baja CVF. Esas pruebas son de gran valor para observar los cambios a través del tiempo, en especial, ya que es más segura y más sensible que realizar de forma repetida la TACAR (49).

Los pacientes con descenso progresivo en los volúmenes pulmonares unas transferencias de gases son más propensos a tener una enfermedad de peor pronóstico mientras que los pacientes con enfermedad estática tendrán resultados estables en las pruebas. Se recomienda realizar las pruebas de seguimiento en estos pacientes cada tres a cada seis meses de manera inicial, luego cada seis a cada 12 meses sin el paciente se encuentra estable. Los parámetros sugeridos para descenso significativo en las pruebas de CDMC y

de la CVF son los mismos expuestos previamente en este trabajo, y planteados en las guías de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria (49).

El lavado bronquio-alveolar no es empleado de forma rutinaria, ya que los patrones encontrados a través de esta prueba son relativamente poco específicos. Sin embargo, puede ser de utilidad adjunta a la evaluación clínica y radiológica para los pacientes que carecen de un patrón sugestivo de EPI asociada a la artritis reumatoide en la TACAR. El fluido contenido en estos pacientes muestra predominantemente citología inflamatoria con incremento en las cifras de linfocitos, esinófilos, macrófagos y neutrófilos. Una leve neutrofilia (mayor al 4%) puede estar más frecuentemente en un patrón de tipo NIU. Sin embargo, la utilidad de este tipo de prueba es mayor cuando se emplea para la exclusión de procesos infecciosos o en el diagnóstico diferencial de enfermedades como la sarcoidosis (49).

La TACAR ha sido el método estándar no invasivo para el diagnóstico Y la definición de la EPI en este grupo de pacientes. Sin embargo, hasta en un tercio de los casos, se pueden presentar desacuerdos en los hallazgos obtenidos a través de este estudio de imagen; momento en el cual, fresco mi Andrea realizar otras pruebas para alcanzar un diagnóstico preciso. La característica predominante de la imagen de panal de abejas en la TACAR otorga una especificidad aproximada al 95%, Y una sensibilidad aproximada del 40% para el patrón NIU, mientras el predominio de la opacidad en vidrio deslustrado da una sensibilidad aproximada del 95% y una especificidad aproximada del 40% para el patrón NINE (49).

La biopsia pulmonar es el estándar de oro para establecer un diagnóstico histopatológico. Sin embargo, debido a los potenciales riesgos asociados, la mayoría de los pacientes son diagnosticados sin confirmación patológica, esto sobre todo porque la TACAR tiene un alto nivel de correlación con las características histopatológica del patrón NIU, por tanto, a menos que los hallazgos de imagen en la tomografía sean indeterminados, una biopsia de

pulmón es raramente recomendada. Si se ha elegido a la biopsia Como método de diagnóstico, vale la pena recalcar que la biopsia transbronquial es inadecuada Como método de diagnóstico con la excepción de los casos con infección fúngica (49).

En el diagnóstico diferencial de la afectación del parénquima pulmonar los pacientes con AR, se deben tomar en cuenta complicaciones secundarias al uso de medicamentos, como los modificadores de la enfermedad, así como causas infecciosas y enfermedades linfoproliferativas. La capacidad de distinguir entre un fenómeno de afectación intersticial primario de un secundario o complicaciones indirectas, puede ser desafiante, esto, principalmente es basado en el juicio clínico, en el contexto clínico, en la relación temporal del desarrollo de la enfermedad con una terapia particular y la respuesta a la suspensión del agente sospechoso. Los algoritmos estandarizados para la identificación de los pacientes con artritis reumatoide en riesgo de desarrollar EPI clínicamente significativa son escasos o más bien ausentes. Es por eso que el descubrimiento de marcadores únicos de EPI asociada a la AR que puedan contribuir a la detección de la enfermedad podrían tener un impacto sumamente significativo. A la fecha con la evidencia disponible que sugieren un rol clave para la inmunidad de las células B disregulada y las proteínas citrulinadas, por tanto, la posibilidad que los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados podrían predecir el desarrollo posterior de EPI en pacientes con AR, particularmente en tabaquistas activos, merece especial consideración (49).

Tratamiento de la EPI asociada a la artritis reumatoide:

El tratamiento puede dividirse en medidas de sostén y en el tratamiento contra el proceso inflamatorio; los cuales son los presuntos responsables de su patogénesis. A la fecha, no existe un tratamiento específico y esto combinado con la carencia de evidencia robusta para apoyar alguna recomendación, por tanto, no se cuenta con un consenso contemporario para el tratamiento de esta afección. Para los pacientes con enfermedad leve o contraindicaciones al tratamiento farmacológico, por ejemplo, múltiples

comorbilidades, edad avanzada o fragilidad, el tratamiento conservador puede ser aconsejable. El tratamiento no farmacológico puede comprender educación, apoyo psicológico y rehabilitación con ejercicio. El potencial de la rehabilitación pulmonar en este grupo de personas no ha sido aún identificado, pero ha mostrado efectos beneficiosos a corto plazo sobre la disnea, la capacidad funcional al ejercicio y ha mejorado la calidad de vida sobre todo en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y artritis reumatoide (49).

Se debe insistir en la cesación del fumado en los pacientes tabaquistas, la terapia con suplementación de oxígeno puede ser importante en atenuar los síntomas severos en los enfermos en estados paliativos, sin embargo, su efecto en la enfermedad en curso de forma rutinaria, permanece incierta. Finalmente, la vacuna anual contra la influenza y la vacuna contra el neumococo son recomendadas para todos los pacientes de esta categoría, particularmente en pacientes con artritis reumatoide que reciban terapias inmunosupresoras (49).

Tradicionalmente el tratamiento iniciado en los pacientes con EPI asociado a la artritis reumatoide era empírico y típicamente con corticoesteroides pasados en evidencia limitada, frecuentemente con resultados altamente variables. Ciertos tipos de afectación intersticial, en particular el patrón de tipo NINE, puede responder a esteroides Y puede ser manejado con terapia agresiva con estos fármacos Y frecuentemente continuarlos. Los pacientes que responden a esteroides frecuentemente tienen medicamentos inmunosupresores tales como la azatioprina (49).

Mucho del exceso de mortalidad que se les ha otorgado a los esteroides sistémicos en estos pacientes, y esta es debida a las infecciones pulmonares; ya que se estima que los corticos esteroides incrementan el riesgo de infecciones serias hasta en cuatro veces. El mecanismo para esto es incierto, pero podría relacionarse a la observación que dosis moderadas de esteroides disminuyen los niveles de inmunoglobulina G, lo cual puede

precipitar infecciones en estos pacientes, especialmente en aquellos tratados con agentes biológicos. Los esteroides pueden ser combinados con otros agentes inmunosupresores tales como la ciclofosfamida, o la ciclosporina. Sin embargo, hay una escasa evidencia de estudios controlados que consideren su eficacia en los pacientes con AR con afectación intersticial pulmonar y por esta razón frecuentemente las recomendaciones del uso de estos fármacos en otras patologías de tipo FPI son extrapoladas a los individuos con EPI-EAI (49).

La ciclofosfamida es un fármaco inmunosupresor habitualmente empleado para tratar pacientes con EPI. Sin embargo, no hay estudios controlados que demuestren beneficio de su uso en pacientes con compromiso intersticial secundario a la AR; a pesar de esto se ha utilizado en pacientes con artritis reumatoide con patrón de afectación intersticial pulmonar tipo NIU, aunque si bien es cierto con limitada eficacia. Se ha demostrado algunos casos de éxito modesto en pacientes con esclerosis sistémica cuando la ciclofosfamida se administra en combinación con metilprednisolona en pulsos. Además, podría ser útil en EPI extensa o rápidamente progresiva con alta actividad inflamatoria y también tener un rol en el tratamiento de la neumonitis inducida por medicamentos que no responde al tratamiento con esteroides (49).

El micofenolato de mofetilo es un agente inmunosupresor que tiene potencial utilidad dada su acción sobre las células no inmunes tales como los fibroblastos, las células endoteliales y las células musculares lisas. Este fármaco ha mostrado estabilizar o mejorar la EPI-EAI, principalmente en caso de esclerosis sistémica. Un meta análisis del uso de este fármaco en los pacientes con la enfermedad previamente mencionada demostró su potencial estabilización de la enfermedad, previniendo además la disminución de la CVF. Varios estudios en una cohorte mixta de EAI encontraron que el micofenolato ayudó a los pacientes con EPI asociados a la artritis reumatoide a alcanzar mejoría sintomática, estabilización y mejoría en las pruebas de función pulmonar y en los estudios de imagen, así como a lograr un descenso significativo en las dosis de los corticoesteroides. Algunos

autores mencionan a este fármaco como agente de primera línea sobre la ciclofosfamida, y a una terapia de mantenimiento después del uso también con ciclofosfamida. Sin embargo, estos datos son preliminares y no hay estudios controlados que comparen directamente a la ciclofosfamida y al micofenolato en pacientes con EPI asociada a la AR. No obstante, en pacientes con enfermedad intersticial y artritis reumatoide la dosis del micofenolato que parece ser efectiva es la de uno a 2 gramos por día para pacientes con enfermedad temprana o limitada, sin embargo, esto no parece ser enteramente efectivo en aminorar las manifestaciones articulares de la enfermedad, necesitando una prescripción concomitante de otros fármacos modificadores de la enfermedad. En general, este fármaco parece combinar una razonable eficacia y una baja toxicidad, consiguiendo una modesta mejoría en la función pulmonar, siendo esta una respuesta más típica. Sin embargo, la evidencia publicada para su uso en estos pacientes es muy pequeña (49).

Fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad:

El tratamiento de la EPI asociada a la AR es complicada debido a que la mayoría de los fármacos de uso tradicional en esta patología han sido implicados en el desarrollo de neumonitis medicamentosa o con un fallo respiratorio acelerado en pacientes con EPI pre existente. Los fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos más frecuentemente vinculados a promover EPI (de la cual la manifestación más común es la neumonitis intersticial por hipersensibilidad aguda) son el metotrexate y la leflunomida. Se sabe que el primero de estos confiere un riesgo incrementado de neumonitis, el cual es relativamente infrecuente, afectando entre un 0.43% a un 1% de los pacientes tratados (113). Los pacientes con pruebas de función pulmonar basales reducidas tienen un riesgo incrementado y son más propensos a desarrollar neumonitis intersticial en los primeros seis meses de iniciado el tratamiento. Dada la existencia de este riesgo, parece ser que lo más prudente es evitar el uso del metotrexate en pacientes con diagnóstico de EPI. En aquellos pacientes con artritis reumatoide quienes desarrollen disnea aguda o sub aguda a

los seis meses de comenzar el tratamiento con metotrexate, se recomienda fuertemente la suspensión de esta terapia, así como repetir las pruebas de función pulmonar. Si estas muestran una reducción de más de un 10% del valor basal, la TACAR es recomendada para ayudar a definir si ha ocurrido la neumonitis secundaria al fármaco y así mismo, la terapia de rescate con ácido fólico con altas dosis de corticosteroides debe ser iniciada en estos casos (49).

De forma similar, la leflunomida ha sido reportada como agente causal de neumonitis de presentación rápida y potencialmente fatal y con el desarrollo de EPI, y en adición a esto, aproximadamente un 1% de los pacientes tratados con este medicamento desarrollan o agravan una EPI. Estos pacientes, tienen un riesgo incrementado casi de dos veces de sufrir de EPI en comparación con aquellos que no reciben este fármaco (113). Sin embargo, no existe un riesgo en exceso de desarrollar EPI asociada al uso de leflunomida a menos que exista una historia de una EPI previa o el paciente utilice metotrexate. El principal mecanismo patogénico por el cual ambos fármacos producen neumonitis es atribuido a reacciones de hipersensibilidad particularmente en el caso de enfermedad pulmonar establecida. La susceptibilidad es vinculada a factores genéticos principalmente en pacientes japoneses (49).

En cuanto al uso de los agentes biológicos, Los agentes anti factor de necrosis tumoral han mostrado gran eficacia y mejora los síntomas y la progresión de la enfermedad articular. Sin embargo, su uso expandido a llevado a una preocupación considerable dada la toxicidad pulmonar potencial. Una nueva presentación O una exacerbación de una EPI existente ha sido reportada luego del uso de estos agentes aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide, entre ellos tenemos a los siguientes medicamentos:

- Infliximab
- Etanercept
- Adalimumab

-Certolizumab

-Golimumab

Sorprendentemente, la EPI inducida por los fármacos anti factor de necrosis tumoral tiende a ser rápidamente progresiva y frecuentemente fatal con una alta mortalidad en un tercio de los pacientes, elevándose a dos tercios en aquellos pacientes con EPI pre existente; por tanto, se ha recomendado que si estos pacientes deben recibir terapia con fármacos anti factor de necrosis tumoral deben ser prescritos con cautela (113). Otros factores de riesgo de mortalidad incluyen, edad avanzada (mayor a 65 años), presentación tardía de la afectación intersticial e inmunosupresión profunda. Ya que un tercio de los pacientes reciben de forma concomitante metotrexate se ha cuestionado si el efecto es debido a la potenciación de la toxicidad pulmonar causada por los agentes anti factor de necrosis tumoral; sin embargo, los datos disponibles argumentan a favor de una toxicidad pulmonar potencial independiente y específica de los anti FNT. A pesar de esto, esos fármacos también han sido vinculados con una estabilización de la enfermedad y mejoría de la misma. Estudios experimentales han demostrado que estos fármacos gozan de efectos profibróticos y antifibróticos, sugiriendo un desbalance entre estos dos efectos por lo que podrían ya sea desencadenar fibrosis o a la inversa, estabilizar la EPI existente en los individuos predispuestos; no obstante, se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis (49).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor CD20 de los linfocitos B aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes no respondedores a fármacos anti factor de necrosis tumoral. La demostración de la hiperplasia folicular de células B y de los infiltrados pulmonares intersticiales con células plasmáticas en pacientes con EPI y AR ha sugerido una afectación potencial de las células B en su patogénesis y un interés incrementado en el uso de este medicamento para esta indicación. Ha habido preocupación sobre la toxicidad pulmonar potencial del rituximab, y, así mismo, se han identificado casos de desórdenes linfoproliferativos, lo cual hace que se presente una

necesidad urgente de estudios clínicos robustos para precisar la decisión de utilizar este fármaco para esta indicación (49).

Hay una escasez de datos que consideren nuevas terapias biológicas tales como a los bloqueadores de la co-estimulación de las células T o a los inhibidores del receptor de la interleucina seis, ya que, existen pocos datos que consideren la eficacia de este grupo de medicamentos. El antagonista del receptor de la interleucina uno, anakinra, carece de literatura indicativa de complicaciones pulmonares no infecciosas con su uso. El interés actual ha sido dirigido a una categoría final de agentes biológicos, los cuales pertenecen a los inhibidores de la tirosín quinasa, estos ya han establecido un rol importante en la oncología. Estudios clínicos recientes han demostrado resultados prometedores con el uso de uno de estos medicamentos llamado nintedanib (49).

Esclerosis sistémica:

La SSc es una enfermedad multi sistémica de etiología desconocida, caracterizada por cambios inflamatorios, vasculares y fibróticos que afecta fundamentalmente a la piel y otros órganos internos, sobre todo pulmones, riñones, corazón y aparato gastrointestinal. 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 tres a cinco años de iniciado los síntomas. La neumopatía intersticial en el curso de la esclerosis sistémica constituye la causa principal de morbilidad y mortalidad, por lo que no se ha podido identificar cual grupo de paciente evolucionará hacia una neumopatía agresiva y rápida (64,82).

Una vez establecida la fibrosis intersticial, es resistente a las modalidades actuales tratamiento, por lo que es muy probable que una terapia agresiva con agentes inmunosupresores sea muy eficaz al comienzo del proceso nosológico. El desarrollo de

métodos diagnósticos, como la TACAR Y el estudio citológico del LBA, permite la identificación de una EPI en las primeras etapas (64,82).

Varios agentes han sido evaluados como tratamiento, pero hasta hace algunos años, sólo la ciclofosfamida utilizada por vía oral o intravenosa, había 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 (64,82).

No obstante, el uso del micofenolato (MMF), ha emergido como una terapia alternativa para los pacientes con SSc y EPI. Estudios controlados han demostrado que este fármaco podría prevenir la progresión de la EPI. Por tanto, para evaluar la eficacia y la seguridad del micofenolato, Tashkin Y colegas diseñaron el estudio " Scleroderma Lung Study II "(SLS II, por sus siglas en inglés) para comparar directamente a la ciclofosfamida con el MMF para el tratamiento de la EPI en pacientes con SSc. El estudio demostró que la mayoría de los participantes en el brazo de MMF (72%) mostraron mejoría en la CVF predicha. Sin embargo, Como el estudio diseñado carecía de un brazo placebo, ha sido difícil interpretar la magnitud absoluta del efecto del tratamiento para el MMF cuando es comparada a la historia natural de la afectación intersticial en pacientes con esclerosis sistémica. Una proporción de estos pacientes exhiben intrínsecamente EPI estable que falla en la progresión aún en ausencia tratamiento (117).

Con el fin de evaluar esa deficiencia, se han comparado los resultados para los pacientes asignados al brazo de MMF del estudio SLS II con pacientes asignados al grupo placebo del " Scleroderma Lung Study I" (117).

Los pacientes asignados al MMF en el SLS II y a placebo en el SLS I exhibieron características demográficas basales similares, excepto por una ligera diferencia en edad.

La extensión basal de la enfermedad pulmonar, que fue medida por la CVF predicha, fue también similar. Los pacientes asignados al placebo tuvieron una menor CDMC predicha que aquellos en el brazo de MMF; así mismo los pacientes asignados al placebo reportaron más disnea que aquellos asignados a MMF; así mismo los pacientes asignados a este fármaco asociaron una mejoría de la CVF predicha sobre 24 meses de curso. En contraste, en el brazo placebo hubo una significativa disminución en este parámetro en un periodo de tres a 12 meses. Sin embargo, de los 12 a los 21 meses y de los 21 a 24 meses, no hubo ninguna diferencia significativa en el curso de la CVF entre ambos grupos, no obstante, sustancialmente más pacientes asignados al MMF en el estudio SLS II experimentaron una mejoría en la CVF de los 12 a 24 meses comparado con los pacientes asignados a placebo, con una mejoría absoluta de más de un 5%. A los 24 meses, el 75,5% de los pacientes del grupo del MMF experimentaron una mejoría en la CVF predicha, como, por el contrario, sólo el 28.8% de los pacientes del grupo placebo tuvieron una mejoría a los 12 meses en este parámetro y el 37.5 por ciento a los 24 meses (117).

Después de controlar la CDMC basal, el tratamiento con MMF fue asociado con una mejoría en el curso de este parámetro a los 24 meses ($P= 0.0001$). De los tres a los 12 meses los pacientes en el brazo de MMF presentaron una mejoría significativa comparados con los pacientes del grupo placebo ($P= 0.0063$), mientras que los pacientes en el brazo placebo experimentaron un descenso significativo en la CDMC predicha ($P=0.0060$). De los 12 a los 20 meses ($P= 0.38$) y de los 21 a los 24 meses ($P=0.99$), no hubo diferencia significativa en el curso de la CDMC predicha entre ambos grupos. La significancia estadística de la mejoría de la CDMC en los pacientes en el brazo del MMF en comparación al brazo placebo es de significado clínico incierto. En relación a la presentación de efectos adversos, estos ocurrieron como con mayor incidencia en el grupo del MMF. Los efectos del tratamiento observado fueron mayores dentro de los primeros 12 meses de terapia y fueron disminuyendo con el tiempo. Las posibles explicaciones para esta observación incluyen el uso potencial de fármacos modificadores de la enfermedad en el grupo placebo durante los meses 12 a 24. Dada la escasez de

evidencia sustancial que indique que la prednisona evite la progresión, se han planteado explicaciones adicionales para la pérdida del efecto del tratamiento después de los 12 meses y se podrían relacionar a la historia natural de la enfermedad (117).

Notablemente, cuando se comparó con placebo, el efecto del tratamiento con MMF persistió a los 24 meses en contraste, al efecto del tratamiento con ciclofosfamida observado en el estudio SLS I, en el cual, menos de la mitad de los pacientes asignados a ciclofosfamida tuvieron alguna mejoría en la CVF predicho a los 12 meses y a los 24 meses no hubo una diferencia significativa en este parámetro entre los pacientes asignados a placebo versus los de ciclofosfamida. Por el contrario, el porcentaje de pacientes con una mejoría en la CVF predicha a los 24 meses fue sustancialmente más alta en pacientes que recibieron el MMF (71.7 por ciento, cerca de tres veces más que aquellos asignados al placebo (123). Además, si bien es cierto el curso de la CVF predicha mejoró en ambos brazos del estudio en el segundo año, con una ventaja a los 24 meses para el MMF. En cuanto a la seguridad y a la tolerabilidad, el MMF pareció bien tolerado. No está claro porque la mayoría de los efectos adversos severos ocurrieron en el brazo placebo; sin embargo, esto es posiblemente relacionado a la progresión de la SSc en ausencia de terapias modificadoras de la enfermedad. Cuando se compara al placebo con la ciclofosfamida, esta en el estudio SLS I, fue asociada con más efectos adversos menores, severos y mayor mortalidad (117).

Tomando en cuenta esto, la observación de que el MMF podría poseer menor riesgo de efectos serios en los pacientes es prudente. Por tanto, se puede concluir que en los pacientes con EPI asociada a SSc, el tratamiento con MMF está asociado con mejoría en los parámetros de la espirometría, Así como en la repercusión cutánea, esto comparado con placebo utilizando los datos de los estudios mencionados. El efecto del tratamiento con MMF fue mayor dentro de los primeros 12 meses, pero persistió a través de los dos años de estudio. Estos hallazgos apoyan el uso de este medicamento para el tratamiento de ese tipo de pacientes (117).

Síndrome de Sjögren:

El síndrome de Sjögren (SS) primario es una enfermedad inflamatoria autoinmune, caracterizada típicamente por infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, resultando en síndrome *sicca*. Si bien es cierto, las características de los síntomas *sicca* son las manifestaciones clínicas centrales de esta enfermedad, se pueden presentar también manifestaciones extra glandulares, la enfermedad pulmonar intersticial puede ser una complicación de este tipo, dependiendo de los métodos de detección y de la selección del paciente. La afectación pulmonar (síntomas, anomalías en la espirometría en los estudios de imagen) puede ocurrir en un 10 un 20% de los pacientes. Las técnicas de imagen, tales como la radiografía de tórax y la TACAR son las herramientas más útiles para detectar el compromiso pulmonar. Una radiografía de tórax convencional tiene baja sensibilidad para detectar afectación pulmonar temprana. Varios estudios que sistemáticamente ejecutan la TACAR, aún en pacientes asintomáticos, reportan tasas más altas de anomalías pulmonares comparadas con estudios basales sobre síntomas clínicos. (88).

Algunos patrones histopatológicos han sido descritos en pacientes con SS primario, incluyendo NINE, NIU, NO y NIL ponte con la presencia de este último patrón se muestra con quistes de paredes delgadas, y la presencia de estos quistes en la TACAR eleva la sospecha clínica de un SS primario con EPI. El patrón NINE es el más comúnmente observado EPI-EAI, incluyendo el síndrome de Sjögren primario. En pacientes con esta patología y EPI, TACAR y los hallazgos histopatológicos son bien correlacionados y, por tanto, una biopsia pulmonar no es usualmente recomendada (88).

Los pacientes con afectación intersticial pulmonar también presentan un defecto funcional restrictivo que limite la funcionalidad respiratoria en un rango variable de

severidad. La forma de EPI con distribución en patrón intersticial en panal de abejas es la forma más seria de afectación pulmonar debido a su naturaleza potencialmente progresiva y a su simultáneo riesgo de fallo respiratorio. Las pruebas de función pulmonar son también necesarias para demostrar la discapacidad funcional respiratoria, aún en pacientes asintomáticos. Estas pruebas podrían también realizarse de forma muy temprana después de la presentación de la enfermedad, y la variable de mayor confianza para detectar defectos funcionales relacionados a repercusión intersticial es la CDMC. Cifras bajas de este parámetro han sido asociadas a mayores tasas de mortalidad (88).

En pacientes con manifestaciones extra glandulares activas y en aquellos que estén activos inmunológicamente es mandatorio descartar la presencia de una EPI mediante la realización de la TACAR y de las pruebas de función pulmonar. Los hallazgos clínicos de EPI asociada a SS primario usualmente son tos, disnea, infiltrados bilaterales en las radiografías de tórax y varios patrones de anomalías en la TACAR (88).

Las manifestaciones pulmonares frecuentemente muestran un patrón restrictivo y una baja CDMC, asociada con una alta morbi-mortalidad. En algunos pacientes el curso de la enfermedad podría ser benigno con una estabilización de la enfermedad pulmonar. Manteniendo eso en mente el SS primario con afectación intersticial asociado a otra enfermedad del tejido conectivo puede desarrollar fibrosis pulmonar (88).

Es mandatorio la colaboración de un equipo multidisciplinario en el manejo de cualquier enfermedad reumatológica crónica con compromiso pulmonar sobre todo entre reumatólogos y neumólogos; y de esta manera mediante los estudios complementarios de tamizaje, es más factible realizar diagnósticos tempranos de EPI asociada al SS (134).

En cuanto al tratamiento farmacológico para este tipo de pacientes, se ha documentado que los pacientes tratados con azatioprina ha mostrado una mejoría significativa en la CVF después de seis meses que, iniciada, en comparación con los pacientes no tratados.

Asimismo, se han presentado estudios pequeños que han implementado de forma comparativa terapia ya sea con corticoesteroides, azatioprina o ciclofosfamida, obteniéndose buenas respuestas en la mayoría de los casos. Más recientemente, la eficacia del rituximab en manifestaciones sistémicas del SS primario fue analizado y es meritoria la mención que obtuvo un 78% de eficacia. Finalmente, un estudio pequeño evaluó el efecto del MMF sobre la función pulmonar en pacientes con EPI-EAI Y Se obtuvieron buenos resultados desde el punto de vista funcional (69,88).

Enfermedad mixta del tejido conectivo:

Esta patología fue descrita primeramente por Gordon Sharp y colegas en 1972. Fue caracterizada por el traslape de ciertas características clínicas de enfermedades como el LES, la SSc, y la PM en la presentación de nuevos anticuerpos identificados en muy altos niveles en el suero de los pacientes. Este anticuerpo primero llamado antígeno nuclear extraíble, es ahora conocido como el anticuerpo anti ribonucleoproteína (anti RNP). Desde la descripción original de la enfermedad por Sharp y colaboradores desde hace más de cuatro décadas, la enfermedad ha llegado a ser mundialmente reconocida, presentándose tanto en adultos como en niños. Las características clínicas más comunes incluyen: fenómeno de Raynaud, artralgiás, artritis, reflujo gastroesofágico. Los hallazgos de laboratorio incluyen la presencia de altos niveles del anticuerpo anti-RNP, altos títulos de los anticuerpos antinucleares con patrón moteado en la inmunofluorescencia, leucopenia, hipergamaglobulinemia y anemia. En cuanto a la afectación pulmonar, la hipertensión pulmonar es una de las complicaciones más serias que pueden ocurrir, siendo además una de las causas principales de muerte en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), para un 13% los pacientes durante el período de seguimiento. La enfermedad pulmonar intersticial se puede desarrollar, con fibrosis ocurriendo aproximadamente en un 50% los pacientes. La inflamación pleural similar a la observada

en pacientes con lupus puede también ocurrir. Se han descrito en raras ocasiones caso de hemorragia pulmonar (44).

La etiología de la EMTC permanece desconocida, estudios previos han sugerido la posibilidad de una reacción inmunológica cruzada con agentes virales, sin embargo, ese concepto no ha logrado ser sustentado. Los hallazgos más comunes en la TACAR son opacidades reticulares intralobulares, atenuación en vidrio deslustrado y opacidades lineales no septales, predominantemente en los campos pulmonares inferiores y periféricos, todo esto compatible con patrón tipo NINE (69).

Se recomienda realizar en estos pacientes pruebas de función pulmonar anualmente y estudios de imágenes pulmonares los cuales pueden ser beneficiosos en la identificación de enfermedad pulmonar temprana, en los casos con repercusión pulmonar intersticial moderada a severa el fármaco inmunosupresor más empleado es la ciclofosfamida (69).

Lupus eritematoso sistémico:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un desorden inmunológico sistémico que afecta mujeres en el reproductivo primariamente, caracterizado por la producción de anticuerpos contra los antígenos nucleares y por el depósito de inmunocomplejos que pueden causar alteración en componentes del tejido conectivo de múltiples órganos, incluyendo los pulmones. Si bien es cierto, la sepsis y la enfermedad renal son las causas más comunes de muerte en los pacientes con LES, la enfermedad pulmonar es la manifestación predominante de la enfermedad y es un importante indicador de pronóstico global, siendo asociada a un incremento de más de dos veces en la mortalidad. La prevalencia de la afectación pulmonar clínicamente significativa fue reportada en sólo un 3% de los casos y la enfermedad pleural en un 17% de los pacientes en el momento del diagnóstico (69).

Considerando que el diagnóstico puede ser difícil debido a la heterogeneidad de las presentaciones anatómicas y clínicas, el LES debe ser considerado como la causa específica de las manifestaciones pulmonares después de haberse formalmente descartado desórdenes infecciosos o iatrogénicos en estos pacientes, los cuales en su mayoría son inmunosupresos. La EPI en el LES es menos común que en otras EAI, y se puede observar en individuos clínicamente asintomático desde un 3 a un 13% de los pacientes, y a pesar de que esto pueda dominar el cuadro clínico en algunos pacientes, en raras ocasiones es severa. Si los criterios de imagen son utilizados, la frecuencia es mucho mayor, la cual puede llegar hasta un 24% de los casos en las radiografías de tórax y alcanzar hasta un 74% los casos en la TACAR. El patrón más común en estos pacientes es el de NINE. Existen opacidades radiológicas que imitan a la EPI que se presentan en condiciones relacionados al LES, tales como toxicidad por drogas, hemorragia pulmonar, uremia o como se indicó anteriormente infecciones. En comparación con pacientes ambulatorios, la EPI asociada al LES es más común en pacientes lúpicos hospitalizados. Para todas las formas de EPI crónica, los corticosteroides son la primera línea de tratamiento, y los agentes ahorradores esteroides deben de ser considerados (69).

Se han identificado a variables como el género masculino y a el tabaquismo como factores de riesgo para enfermedad intersticial asociado al lupus, se ha determinado también que en pacientes con LES de larga duración se incrementa la aparición de afectación intersticial pulmonar; la verdad parece ser un factor de riesgo mayor para el desarrollo de EPI en comparación con pacientes con LES más jóvenes (69).

Se cree que un influjo de células inflamatorias dentro de la pared alveolar en una fase temprana en el desarrollo de la EPI pueda explicar la patogénesis de la EPI asociada al LES. En las tinciones inmunohistológicas de pulmón se han identificado depósitos granulares de IgG, complemento, anticuerpos antinucleares y del anticuerpo anti ADN de doble cadena, además al factor transformante de crecimiento beta como un elemento clave

para el desarrollo la EPI, los linfocitos T ayudadores de tipo 2 producen interleucina cuatro e interleucina trece las cuales activan a los fibroblastos y promueven la expresión del factor transformante del crecimiento beta (69).

Las anormalidades vasculares y la liberación de citosinas pro inflamatorias pueden también estar involucradas en las vías que desencadenan a la EPI asociada al LES. La afectación del endotelio vascular pulmonar es más prominente en estos pacientes comparada con las formas idiopáticas. No existe un patrón de afectación histológico patognomónico de la EPI asociada al lupus. La EPI puede ocurrir en cualquier momento durante el curso del lupus, sin embargo, se presenta en los pacientes que tengan al menos 10 años de duración de su enfermedad, los síntomas del compromiso intersticial en el lupus no son específicos, son de grado variable entre los pacientes, y frecuentemente insidiosos y no necesariamente se correlacionan con los hallazgos radiológicos o histológicos. A su vez, menos de un tercio de los pacientes con evidencia radiológica de compromiso intersticial, presentan síntomas los cuales pueden ser disnea de esfuerzo, tos crónica no productiva y dolor torácico pleurítico siendo estos los más comunes (69).

Una presentación abrupta de fiebre, tos, dolor pleurítico y taquipnea comúnmente representan una neumonitis lúpica aguda o una hemorragia alveolar difusa, presentación frecuentemente observada en pacientes jóvenes y se observa con una mortalidad que supera el 50%. Un diagnóstico confiable de EPI puede ser hecho al integrar los datos de la historia clínica, los hallazgos al examen físico y los resultados en las pruebas de función pulmonar, así como los estudios de imagen. Si bien es cierto, el estándar de oro para el diagnóstico de la afectación intersticial es la biopsia pulmonar quirúrgica, este procedimiento es limitado por su conducta invasiva y no siempre está indicada. La TACAR es el procedimiento diagnóstico de elección y puede revelar anormalidades consistentes con EPI a pesar de la ausencia de síntomas, signos físicos o afectación fisiológica, este estudio de imagen puede ser útil para identificar el subtipo histológico de EPI, evaluar la severidad de la enfermedad al tratamiento. Antes de realizar un diagnóstico de EPI

asociada al lupus los clínicos deben de ser cautelosos y excluir simuladores de compromiso intersticial que puedan ser potencialmente letales, particularmente procesos infecciosos, hemorragia alveolar difusa, toxicidad medicamentosa y falla cardíaca congestiva. La broncoscopia con LBA, y la biopsia quirúrgica podrían ser requeridos para descartar diagnósticos alternativos (69).

Las mediciones de la función pulmonar y del intercambio de gases son útiles para determinar la progresión de afectación intersticial y la respuesta al tratamiento en pacientes con EPI asociado al LES, la anormalidad más común en esta prueba es la reducción de la CDMC, seguida por los hallazgos del patrón de tipo restrictivo afectando primordialmente la CVF (69).

La terapia con corticosteroides sistémicos juega una parte integral del manejo de los pacientes con lupus y EPI, los datos para apoyar esta práctica son limitados y se derivan de opiniones de expertos y de reportes de series de casos, además se ha obtenido mejoría clínica también con el uso del MMF y de la ciclofosfamida. No obstante, a la luz de la variabilidad de la progresión de la enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado en cada paciente. Sin embargo, la práctica general es tratar de manera más agresiva a los casos más severos y progresivos. En este escenario, es más común la utilización de corticosteroides a altas dosis y su combinación con agentes ahorradores de esteroides, la ciclofosfamida es usualmente reservada para casos más severos, enfermedad rápidamente progresiva y cuando las comorbilidades no excluyan su uso (69).

Miopatías inflamatorias idiopáticas:

Una miopatía inflamatoria idiopática (MII), frecuentemente llamada miositis, es una rara clase de EAI caracterizada predominantemente por inflamación del músculo esquelético. Las miositis cursan frecuentemente con afectación extra muscular, y de forma similar a otras EAI cursan con afectación pulmonar intersticial. Entre los diferentes subtipos de MII,

la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM), el síndrome anti-sintetasa (SAS) y la dermatomiositis clínicamente amiopática (DMCA), son los más cercanamente asociadas con EPI. Estudios recientes han reportado una prevalencia que varía entre el 19.9 y el 86%. No existen guías estandarizadas para ayudar a los clínicos a tratar pacientes con MII relacionada a EPI. Los principales tratamientos actuales se basan en la experiencia individual de los médicos y en series de casos reportados y en de casos reportados publicados (73).

La presentación inicial del curso clínico de una EPI asociada a MII es heterogénea y algunos pacientes son asintomáticos y por esto, el compromiso intersticial es un hallazgo incidental en un examen radiológico, mientras que otros pacientes presentan un fallo respiratorio rápidamente progresivo. Algunas características obtenidas de la historia clínica, de la exploración física y de los estudios adicionales pueden sugerir un diagnóstico de MII cuando se evalúa un paciente con afectación intersticial. En aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática pueden ser categorizados de acuerdo a su presentación clínica ya sean como casos agudos, sub agudos o crónicos. Además, los pacientes pueden presentar un amplio rango de severidad de la enfermedad muscular, que puede ir desde una debilidad sintomática a una de presentación mínima o esta esté ausente. La presentación de la debilidad muscular puede evidenciarse posterior a la aparición de la EPI, haciendo que el compromiso pulmonar sea el factor dominante de la enfermedad en algunos casos (73).

La biopsia quirúrgica de pulmón no es frecuentemente indicada, sin embargo, entre ese grupo de pacientes que son sometidos a este procedimiento, el patrón histopatológico más frecuente es el de NINE. La miositis relacionada a la enfermedad intersticial es asociada con una morbimortalidad significativa en pacientes afectados (73).

La prednisona ha sido históricamente la piedra angular del tratamiento inicial en pacientes con miositis asociada a EPI. Pacientes con enfermedad crónica, la prednisona

parece estabilizar la función pulmonar, las dosis empleadas van desde los 40 hasta los 100 mg por día como generalmente un 50% de los pacientes responden a este tipo de terapia a corto plazo con mejoría en la disnea, en el porcentaje de la CVF predicha y en los hallazgos radiológicos de tórax. Los pacientes no respondedores tienen peor pronóstico con una media de cuatro semanas. La presencia de fallas terapéuticas con prednisona sugiere la inclusión de otras drogas inmunosupresoras de segunda línea, como la ciclosporina, la ciclofosfamida, la azatioprina y el tacrólimus. La ciclofosfamida es frecuentemente usada en pacientes con enfermedad severa o refractaria en miositis con EPI, Y esta han logrado alcanzar mejoría la capacidad vital, en la CDMC, Y significativa mejoría en las puntuaciones de extensión pulmonar en la TACAR. Las dosis intravenosas de este fármaco varían entre el 0.3 a 1.5 gramos por metro cuadrado O de 10 a 15 mg por kilogramo, con dosis acumulada que va entre los 5 y 15 gramos (73).

En varias series de casos el MMF, ha mostrado mejoría en las pruebas de función pulmonar Y reducciones en las dosis de prednisona en pacientes con MII y EPI, así como reducción en la disnea; los efectos adversos de este fármaco usualmente son intolerancia gastrointestinal, citopenias, elevación de las enzimas hepáticas y un incremento en el riesgo de infección (73).

La azatioprina es ampliamente utilizada en pacientes con MII sin EPI, muy pocos datos apoyan el uso de este fármaco en miositis con compromiso intersticial, sin embargo, la dosis usual de 2 mg por kilogramo diarios ha logrado demostrar una reducción en la disnea y en la estabilización de las pruebas de función pulmonar después de doce meses de tratamiento (73).

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) son frecuentemente empleados como parte del régimen inmunosupresor en los pacientes receptores de órganos sólidos. El uso de la ciclosporina en el tratamiento de la miositis asociada a EPI fue primeramente reportada en la década de 1980 y se utilizó de forma concomitante con

corticosteroides. Se ha documentado que los pacientes que reciben este esquema de manejo han presentado mejoría subjetiva los síntomas, de los ruidos auscultatorios, de los hallazgos radiológicos y a su vez se han obtenido tasas de supervivencia mucho mejores, comparadas a las de los pacientes tratados solamente con prednisona. En cuanto al empleo del tacrolimus en estas condiciones, se han reportado mejoría en la espirometría fundamentalmente en los parámetros de la CVF y de la CDMC, así como en la reducción de la dosis de prednisona. Hasta ahora, no existen datos que apoyen el uso preferencial de estos fármacos sobre otros en tratamiento de los pacientes con MII asociada EPI (73).

Se ha cuestionado la utilidad del rituximab en estos pacientes, este fármaco ha sido empleado en aquellos con falla a la ciclofosfamida o a otras terapias inmunosupresoras, y en adición, ha logrado obtener mejoría en las pruebas de función pulmonar, tanto en la CVF como en la CDMC (73).

La siguiente tabla resume las estrategias de tratamiento de acuerdo al tipo de EAI con afectación intersticial, indicando cuáles son las primeras líneas de manejo en la enfermedad con y sin compromiso intersticial, así como las estrategias recomendadas en cuanto al seguimiento, el abordaje en casos refractarios, así como las terapias de rescate, en las casillas en las cuales se identifiquen las palabras *no aplica*, esto es porque no existe evidencia científica contundente para poder ofrecer una estrategia segura y eficaz en estos escenarios (59).

Tabla 11. Estrategias de tratamiento de acuerdo al tipo de EAI (59).

Tipo de enfermedad autoinmune						
	SSc	AR	SS	EMTC	MII	LES
1era línea para EAI limitada	Vasculopatía digital: calcio antagonista Nifedipina / Iloprost	FMER	Estimular la secreción salival Agentes anti-maláricos	Esteroide	Cortico-Esteroides + azatioprina /MMF	Hidroxicloroquina
Primera elección para EPI-EAI clínica	Ciclofosfamida 2mg/Kg/día ó MMF hasta 3 gramos	Altas dosis de prednisona ó MMF	Cortico-Esteroides Anti-maláricos Azatioprina + Prednisona	Cortico-Esteroides + (citotóxicos ciclofosfamida)	Ciclo-Fosfamida. Azatioprina ó MMF	Cortico-Esteroides + Azatioprina /MMF.
Intervalo de seguimiento o con estudios de imagen y funcionales	Realizar PFP cada 6 a 12 meses <i>En progresión</i> : Cada tres a cuatro meses	Inicio de metotrexate: Con radiografía de tórax al año. <i>Si hay EPI</i> realizar PFP + TACAR C/ 3 a 6 meses	No aplica	No Aplica	Valorar PFP en casos estables cada 6 meses <i>En progresión</i> Cada tres a cuatro meses	No aplica
EPI-EAI Refractaria	Agregar Rituximab 375mg/m ² en intervalos de cuatro	Rituximab	No aplica	No Aplica	Altas dosis de esteroides + Ciclofosfamida	Altas dosis de esteroides + agente Ahorrador de esteroides

	semanas por 24 semanas					(Ciclo- fosfamida)
Terapia de rescate	Transplan- te de pulmón	Transplan- te de pulmón	No aplica	No Aplica	No aplica	No Aplica

Evidencia de los beneficios del ejercicio físico en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial:

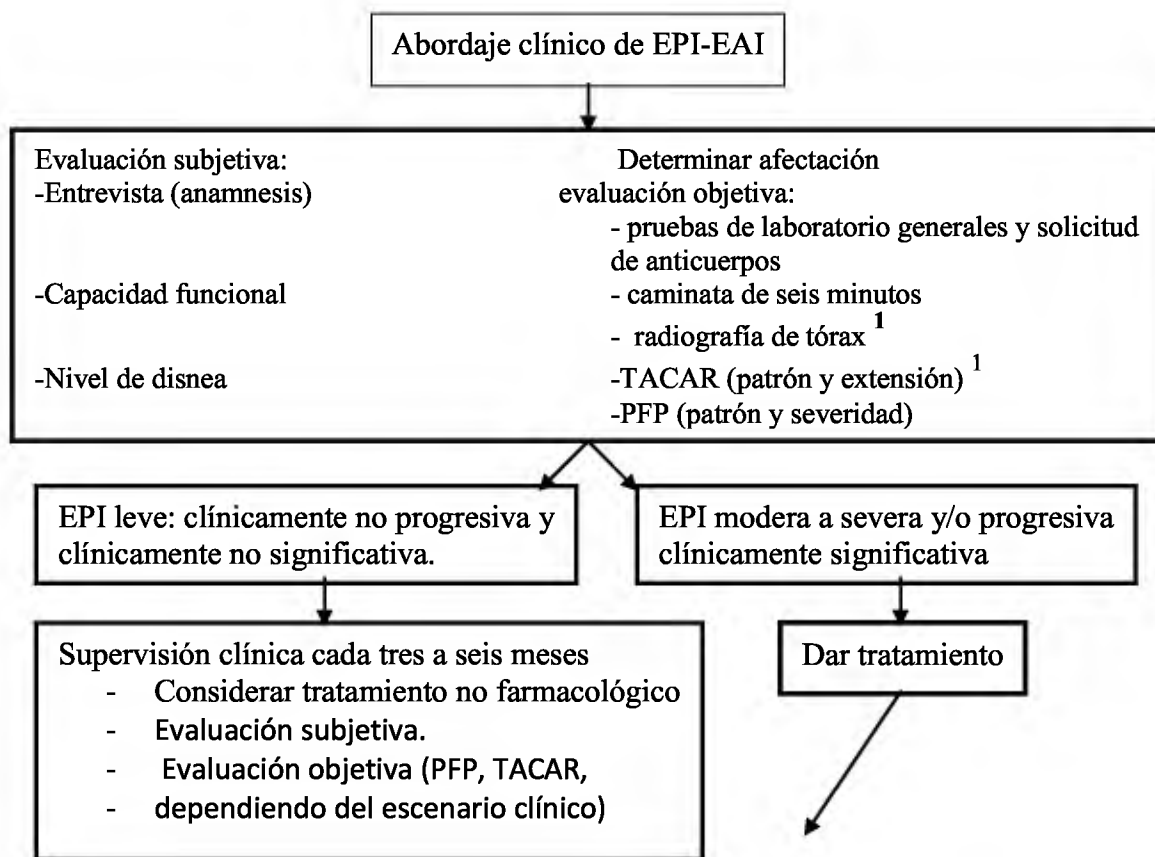
Existe incertidumbre en relación a la relevancia clínica del ejercicio en los pacientes con EPI. El ejercicio físico ofrece una terapia beneficiosa prometedora para estos pacientes, con mejoría sustancial en la caminata de seis minutos, en la capacidad pico de ejercicio y en la disnea. A pesar de esto, las recomendaciones para realizar ejercicio en las guías clínicas permanecen débiles, ya que estudios adecuadamente realizados y robustos dirigidos a determinar los efectos y el tiempo del ejercicio en pacientes con EPI de diversas etiologías son escasos. En un estudio randomizado, controlado, publicado en este año por Dowman (27), se determinó que no hubo diferencias basales entre los individuos pertenecientes al grupo de intervención en comparación con el grupo control para la población con EPI excepto para la variable de la calidad de vida relacionada con la salud (27).

Se documentó una significativa mejoría en la prueba de la caminata de seis minutos en los sujetos que realizaban ejercicio continuo y de aproximadamente unos 25 metros, en un rango de los dos hasta los 47 metros, esta mejoría, sin embargo, no fue sostenida con el tiempo (a los seis meses) con una significativa disminución en ambos grupos posteriormente. No hubo diferencias significativas entre aquellos quienes completaron el programa de ejercicios o progresaron a intensificar la rutina ejercicios en comparación con aquellos que no lo hicieron, a pesar de esto, se obtuvieron cambios limitados en la disnea, la resistencia al ejercicio, la ansiedad y en el nivel de depresión. En conclusión, el estudio

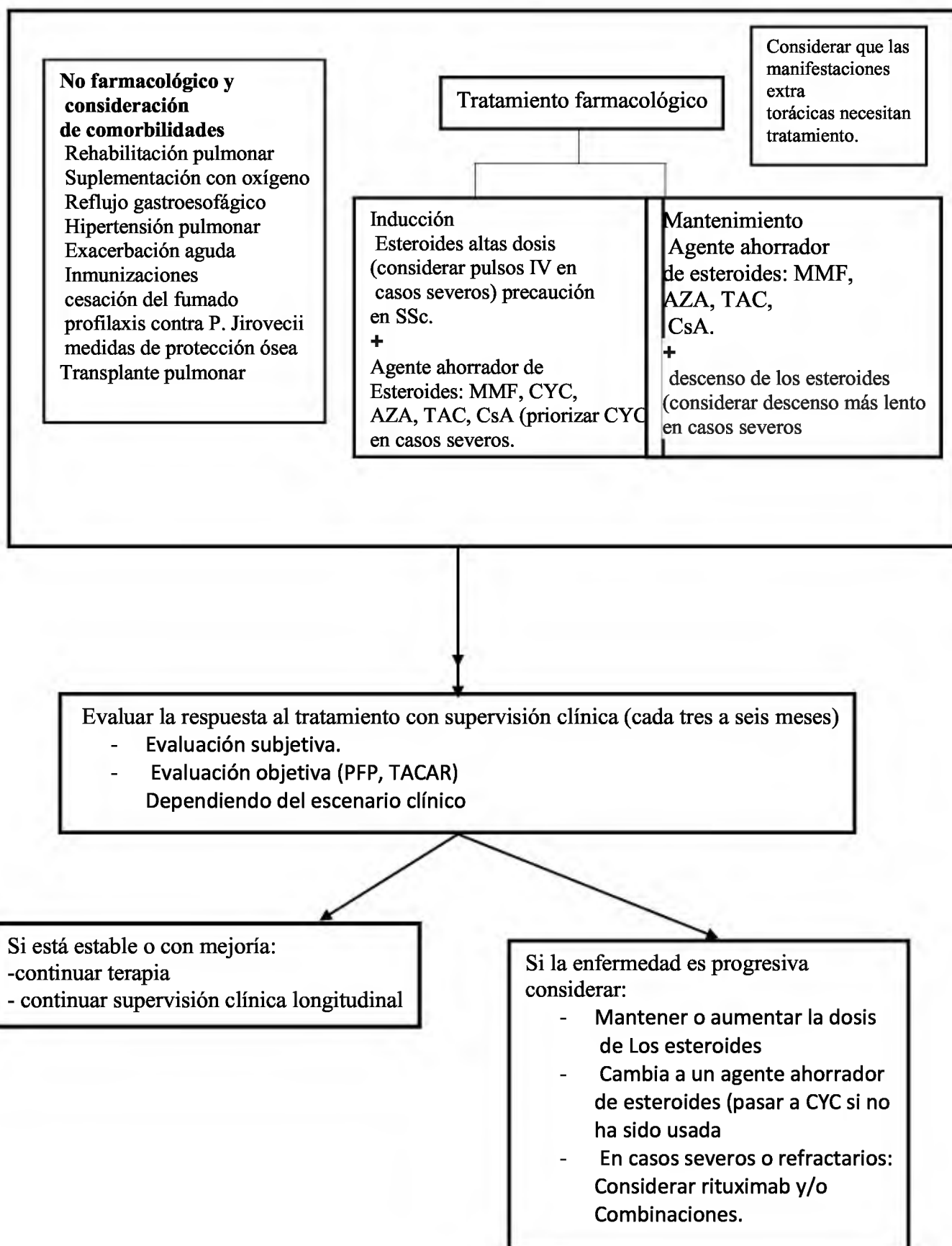
demostró que el ejercicio físico puede ser efectivo para los pacientes con EPI en los aspectos mencionados. Los efectos a largo plazo pueden ocurrir en pacientes con enfermedades más leves. La progresión de la intensidad del ejercicio y la participación temprana en un programa de ejercicio en el curso de la enfermedad es crucial para optimizar y sostener los beneficios fisiológicos. Finalmente, se requieren más investigaciones para determinar la estrategia óptima de ejercicio físico para los pacientes con EPI-EAI y así también como identificar estrategias para maximizar los beneficios a largo plazo (27).

Protocolo de abordaje y de seguimiento de EPI-EAI

Seguidamente, se presenta el protocolo de enfermedades intersticiales pulmonares autoinmunes, basado en la información recopilada con este trabajo.



¹ si estos estudios no son concluyentes, o no hay evidencia radiológica de afectación intersticial considerar realizar biopsia pulmonar e individualizar el abordaje de la misma.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La presencia de un proceso de afectación intersticial asociado a una enfermedad inmunológica es prevalente, y contribuye de forma significativa a la morbimortalidad y su diagnóstico es un proceso desafiante; el cual se basa en una meticulosa historia clínica, con una exploración física detallada y la integración de diversas investigaciones con el uso de herramientas de laboratorio y gabinete y la coordinación de diversas especialidades. La relativa rareza de estas enfermedades dificulta distinguir aún más los subtipos respiratorios mixtos.
2. La incidencia de EPI asociadas a EAI está en ascenso y la creación de unidades y centros médicos especializados en esta patología facilitan un enfoque más individualizado, minimizando la necesidad de desplazamientos innecesarios y facilita a su vez el acceso a servicios locales auxiliares, a dependencias como las clínicas de rehabilitación pulmonar, a los proveedores de oxígeno y al cuidado paliativo en los pacientes que lo requieran.
3. El manejo multidisciplinario que incorpore a médicos especialistas en reumatología, neumología, radiología, anatomía patológica, entre otros, tiene un papel primordial en la optimización del cuidado de estos pacientes.
4. El reconocimiento de los diferentes subtipos de enfermedad intersticial asociada a patología autoinmune es de gran importancia para diferir apropiadamente los términos relacionados al pronóstico y a la respuesta terapéutica, esto es debido a la heterogeneidad de los diversos mecanismos patológicos en cada enfermedad autoinmune en particular, lo cual mejora sustancialmente la supervivencia en estos pacientes.

5. Una identificación fidedigna del subtipo de afectación intersticial pulmonar por una EAI, a través de una adecuada interpretación de los hallazgos obtenidos por medio de estudios no invasivos, puede reemplazar la necesidad de realizar una broncoscopia o una biopsia pulmonar.
6. La comprensión del proceso fisiopatológico relacionado a la enfermedad intersticial con características de autoinmunidad, es crucial para la implementación de la estrategia terapéutica.
7. El reconocimiento del patrón de afectación intersticial de tipo NINE se relaciona con mejor pronóstico clínico y una historia natural más favorable
8. El reconocimiento del patrón de afectación intersticial de tipo NIU se relaciona con peor pronóstico y menor respuesta clínica al tratamiento empleado.
9. La intervención farmacológica con agentes inmunosupresores es la piedra angular de la terapia para todas las formas de neumonía intersticial asociada a enfermedades autoinmunes.
10. La implementación de estrategias no farmacológicas ha demostrado ser eficaz como parte del tratamiento y, por tanto, debe ser parte del algoritmo de manejo de esta complicada entidad patológica.
11. Existe una urgente necesidad por un esfuerzo consolidado para ayudar a esclarecer los factores de riesgo y la prevalencia de la EPI-EAI, los predictores de progresión clínica, y regímenes de tratamiento óptimos. Los bio marcadores clínicamente disponibles que pueden utilizarse como predictores son necesarios, y podrían ayudar a dilucidar la fisiopatología de la enfermedad.

12. Un protocolo bien diseñado podría ser una sólida guía de abordaje diagnóstico, manejo médico y de seguimiento para el clínico.

Limitaciones

1. Se requiere investigación adicional que ayude a determinar cuál es la duración óptima de la terapia inmunosupresora en los pacientes con EPI-EAI.
2. El desarrollo de terapias más eficaces es sumamente necesario, pero este desarrollo requiere de una mejoría sustancial en la comprensión del mecanismo en los diversos patrones de afectación pulmonar en cada enfermedad reumatológica en particular, que involucran múltiples compartimientos celulares, incluyendo células epiteliales, fibroblastos y al sistema inmune.
3. La evidencia de la efectividad de los agentes terapéuticos empleados está basada en estudios observacionales, en estudios abiertos no controlados, o extrapolados de otras enfermedades inmunológicas sistémicas con repercusión pulmonar con una incierta relación comparativa que pueda brindar recomendaciones terapéuticas definitivas, seguras y eficaces.

Recomendaciones

1. Implementar un protocolo de abordaje diagnóstico, de tratamiento, y de seguimiento en los pacientes en los cuales se sospeche o se tenga el diagnóstico certero de una enfermedad pulmonar intersticial asociada a una patología autoinmune, con el fin de unificar conceptos y homogeneizar el manejo médico de estos pacientes.
2. Crear sesiones multidisciplinarias en los cuales participen activamente especialistas involucrados en el proceso de abordaje de esta patología, entre ellos reumatólogos, neumólogos, radiólogos y patólogos.
3. Consignar bases de datos con el objetivo de objetivar de una forma más ordenada y sistemática la evolución clínica de los pacientes durante las valoraciones subsecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adegunsoye, A., Oldham, J. M., Valenzi, E., Lee, C., Witt, L. J., Chen, L., ... Husain, A. N. (2017). Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features: Value of Histopathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(7), 960–969.
2. Akiyama, M., Kaneko, Y., Yamaoka, K., Kondo, H., & Takeuchi, T. (2016). Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case–control study. *Rheumatology International*, 36(6), 881–889.
3. Allaix, M. E., Rebecchi, F., Morino, M., Schlottmann, F., & Patti, M. G. (2017). Gastroesophageal Reflux and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *World Journal of Surgery*, 41(7), 1691–1697.
4. Arcadu, A., & Moua, T. (2016). Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. *Respirology*, 22(2), 352–359.
5. Ariani, A., Silva, M., Seletti, V., Bravi, E., Saracco, M., Parisi, S., ... Sverzellati, N. (2017). Quantitative chest computed tomography is associated with two prediction models of mortality in interstitial lung disease related to systemic sclerosis. *Rheumatology*, 56(6), 922–927.
6. Assayag, Deborah et al. Determining Respiratory Impairment in Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease. *Rheumatic Disease Clinics*, 2015. Volume 41 , Issue 2 , 213 – 223.

7. Bahmer, Thomas et al. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) – A practical approach for the pulmonologist. *Respiratory Medicine* , Volume 113 , 80 – 92.
8. Bauer, P. R., Kalra, S., Osborn, T. G., St. Sauver, J., Hanson, A. C., Schroeder, D. R., & Ryu, J. H. (2015). Influence of autoimmune biomarkers on interstitial lung diseases: A tertiary referral center based case-control study. *Respiratory Medicine*, 109(3), 397–405.
9. Behr, Jürgen. Approach to the Diagnosis of Interstitial Lung Disease Clinics in Chest Medicine , Volume 33 , 2012. Issue 1 , 1 – 10.
10. Bellaye, P.-S., & Kolb, M. (2015). Why do patients get idiopathic pulmonary fibrosis? Current concepts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *BMC Medicine*, 13(1).
11. Belloli, E. A., Beckford, R., Hadley, R., & Flaherty, K. R. (2015). Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology*, 21(2), 259–268.
12. Berend, N. (2014). Respiratory disease and respiratory physiology: Putting lung function into perspective interstitial lung disease. *Respirology*, 19(7), 952–959
13. Bernstein EJ, Barr RG, Austin JHM, et al Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax* 2016;71:1082-1090.
14. Boland, J. W., Reigada, C., Yorke, J., Hart, S. P., Bajwah, S., Ross, J., ... Johnson, M. J. (2016). The Adaptation, Face, and Content Validation of a Needs Assessment Tool:

- Progressive Disease for People with Interstitial Lung Disease. *Journal of Palliative Medicine*, 19(5), 549–555.
15. Buzan, M. T. A., Eichinger, M., Kreuter, M., Kauczor, H.-U., Herth, F. J., Warth, A., ... Dinkel, J. (2015). T2 mapping of CT remodelling patterns in interstitial lung disease. *European Radiology*, 25(11), 3167–3174.
 16. Caples S, Keller C. Pulmonary Update: New Definitions and Diagnosis in Interstitial Pneumonia. *Mayo Clinic*. (2016). Vol. 32, No 1. 1-8.
 17. Casllas. A. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. An uncommon, but not inexistent condition. 2016. *Revista Colombiana de Neumología*. 28. 39.
 18. Chartrand, S., & Fischer, A. (2015). Management of Connective Tissue Disease–associated Interstitial Lung Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(2), 279–294.
 19. Chen, J., Doyle, T. J., Liu, Y., Aggarwal, R., Wang, X., Shi, Y., ... Ascherman, D. P. (2014). Biomarkers of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*, 67(1), 28–38.
 20. Chung, J. H., Montner, S. M., Adegunsoye, A., Lee, C., Oldham, J. M., Husain, A. N., ... Streck, M. E. (2017). CT Findings, Radiologic-Pathologic Correlation, and Imaging Predictors of Survival for Patients With Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features. *American Journal of Roentgenology*, 208(6), 1229–1236.

21. Collins, B. F., Spiekerman, C. F., Shaw, M. A., Ho, L. A., Hayes, J., Spada, C. A., ... Raghun, G. (2017). Idiopathic Interstitial Pneumonia Associated With Autoantibodies. *Chest*, 152(1), 103–112.
22. Conway, R., Low, C., Coughlan, R. J., O'Donnell, M. J., & Carey, J. J. (2014). Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatology*, 66(4), 803–812.
23. Cotton, C. V., Spencer, L. G., New, R. P., & Cooper, R. G. (2016). The utility of comprehensive autoantibody testing to differentiate connective tissue disease associated and idiopathic interstitial lung disease subgroup cases. *Rheumatology*
24. Curtis, K., & Hopkinson, N. S. (2017). Exercise training in interstitial lung disease: lumping or splitting? *Thorax*, 72(7), 589–590.
25. Degani-Costa, L. H., Levarge, B., Digumarthy, S. R., Eisman, A. S., Harris, R. S., & Lewis, G. D. (2015). Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 46(3), 738–749.
26. Disayabutr, S., Calfee, C. S., Collard, H. R., & Wolters, P. J. (2015). Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Medicine*, 13(1).
27. Dowman L, Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. The Cochrane Collaboration. 2014, Willey. 1-55.
28. Dowman, L. M., McDonald, C. F., Hill, C. J., Lee, A. L., Barker, K., Boote, C., ... Holland, A. E. (2017). The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*, 72(7), 610–619.

29. Doyle, T. J., & Dellaripa, P. F. (2017). Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*, 152(6), 1283–1295
30. Durheim, M. T., Kim, S., Gulack, B. C., Burfeind, W. R., Gaissert, H. A., Kosinski, A. S., & Hartwig, M. G. (2017). Mortality and Respiratory Failure After Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 104(2), 465–470.
31. Fischer, A., Antoniou, K. M., Brown, K. K., Cadranel, J., Corte, T. J., du Bois, R. M., ... Cottin, V. (2015). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal*, 46(4), 976–987.
32. Fischer, A., & Brown, K. K. (2014). Interstitial Lung Disease in Undifferentiated Forms of Connective Tissue Disease. *Arthritis Care & Research*, 67(1), 4–11.
33. Fischer, A. Assessment and Management of Connective tissue Disease-associated interstitial Lung disease. *sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2015; 32; 2-21
34. Fraser, E., & Hoyles, R. K. (2016). Therapeutic advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Medicine*, 16(1), 42–51.
35. Ge, Y., Peng, Q., Zhang, S., Zhou, H., Lu, X., & Wang, G. (2014). Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clinical Rheumatology*, 34(1), 99–105.

36. Giacomelli, R., Liakouli, V., Berardicurti, O., Ruscitti, P., Di Benedetto, P., Carubbi, F., ... Cipriani, P. (2017). Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatology International*, 37(6), 853–863.
37. Goh, N. S., Hoyles, R. K., Denton, C. P., Hansell, D. M., Renzoni, E. A., Maher, T. M., ... Wells, A. U. (2017). Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, 69(8), 1670–1678.
38. Gruden, J. F., Panse, P. M., Gotway, M. B., Jensen, E. A., Wellnitz, C. V., & Wesselius, L. (2016). Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis in the Absence of Honeycombing: Evaluation of Specific CT Criteria With Clinical Follow-Up in 38 Patients. *American Journal of Roentgenology*, 206(3), 472–480.
39. Guillen-Del Castillo, A., Pilar Simeón-Aznar, C., Fonollosa-Pla, V., Alonso-Vila, S., Reverte-Vinaixa, M. M., Muñoz, X., ... Vilardell-Tarrés, M. (2014). Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(3), 331–337.
40. Guler, S. A., Kwan, J. M., Winstone, T. A., Milne, K. M., Dunne, J. V., Wilcox, P. G., & Ryerson, C. J. (2017). Severity and features of frailty in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*, 129, 1–7.
41. Hadley, R., & Hyzy, R. (2015). Critically Ill Patients with Interstitial Lung Disease. *Clinics in Chest Medicine*, 36(3), 497–510.

42. Hewitt, M. G., Miller, W. T., Jr., Reilly, T. J., & Simpson, S. (2014). The relative frequencies of causes of widespread ground-glass opacity: A retrospective cohort. *European Journal of Radiology*, 83(10), 1970–1976
43. Holland et al. Cardiorespiratory responses to 6-minute walk test in interstitial lung disease: not always a submaximal test. *BMC Pulmonary Medicine* 2014 14:136.
44. Hochberg. M. Elsevier. *Rheumatology*. 2015. Sixth edition. 930-945.
45. Hoyne, G. F., Elliott, H., Mutsaers, S. E., & Prêle, C. M. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis and a role for autoimmunity. *Immunology and Cell Biology*, 95(7), 577–583.
46. Hutchinson, J. P., McKeever, T. M., Fogarty, A. W., Navaratnam, V., & Hubbard, R. B. (2016). Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *European Respiratory Journal*, 48(5), 1453–1461.
47. Hylgaard, C., Bendstrup, E., Wells, A. U., & Hilberg, O. (2016). Unclassifiable interstitial lung diseases: Clinical characteristics and survival. *Respirology*, 22(3), 494–500.
48. Jo, H. E., Glaspole, I. N., Levin, K. C., McCormack, S. R., Mahar, A. M., Cooper, W. A., ... Corte, T. J. (2016). Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology*, 21(8), 1438–1444.
49. Iqbal, K., & Kelly, C. (2015). Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 7(6), 247–267.

50. Jee, A., Adelstein, S., Bleasel, J., Keir, G., Nguyen, M., Sahhar, J., ... Corte, T. (2017). Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *Journal of Clinical Medicine*, 6(5), 51.
51. Jo, H. Glaspole I. Clinical Impact of the Interstitial Lung Disease Multidisciplinary Service. *Respirology*. (2016). LabSr. 1-7.
52. Kato, S., Sekine, A., Kusakawa, Y., Ogura, T., Futaki, M., Iwasawa, T., ... Umemura, S. (2015). Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance derived right ventricular function in patients with interstitial lung disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(1), 10.
53. Kelley W. W.B. Saunders Textbook of Rheumatology. – 2014. 934-946.
54. Khadawardi, H., & Mura, M. (2016). A simple dyspnoea scale as part of the assessment to predict outcome across chronic interstitial lung disease. *Respirology*, 22(3), 501–507.
55. Khanna, D., Mittoo, S., Aggarwal, R., Proudman, S. M., Dalbeth, N., Matteson, E. L., ... Strand, V. (2015). Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) -- Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *The Journal of Rheumatology*, 42(11), 2168–2171.
56. Kim, H. J., Perlman, D., & Tomic, R. (2015). Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 109(6), 661–670.

57. Kokosi, M. A., Nicholson, A. G., Hansell, D. M., & Wells, A. U. (2015). Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP. *Respirology*, 21(4), 600–614.
58. Kono, M., Nakamura, Y., Yoshimura, K., Enomoto, Y., Oyama, Y., Hozumi, H., ... Suda, T. (2016). Nonspecific interstitial pneumonia preceding diagnosis of collagen vascular disease. *Respiratory Medicine*, 117, 40–47.
59. Koo, S.-M., & Uh, S.-T. (2017). Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32(4), 600–610
60. Koyama, R. V. L., Braga, T. K. K., da Silva Dias, G. A., Fujihara, S., Fuzii, H. T., & Yoshikawa, G. T. (2017). Hypomyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease and good response to mycophenolate mofetil: case-based review. *Clinical Rheumatology*, 36(8), 1919–1926.
61. Kurita, T., Yasuda, S., Amengual, O., & Atsumi, T. (2014). The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus*, 24(1), 3–9.
62. Kwon, H. M., Kang, E. H., Park, J. K., Go, D. J., Lee, E. Y., Song, Y. W., ... Lee, E. B. (2015). A decision model for the watch-and-wait strategy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology*, 54(10), 1792–1796.
63. Larsen, B. T., Smith, M. L., Elicker, B. M., Fernandez, J. M., de Morvil, G. A. A.-O., Pereira, C. A. C., & Leslie, K. O. (2017). Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic

Interstitial Lung Disease: Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(7), 901–915.

64. Iudici, M., Cuomo, G., Vettori, S., Bocchino, M., Sanduzzi Zamparelli, A., Cappabianca, S., & Valentini, G. (2015). Low-dose pulse cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD): Efficacy of maintenance immunosuppression in responders and non-responders.
65. Manfredi, A., Sebastiani, M., Cerri, S., Cassone, G., Bellini, P., Casa, G. D., ... Ferri, C. (2017). Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement. *Clinical Rheumatology*, 36(6), 1261–1268.
66. Martinez, F. J., Chisholm, A., Collard, H. R., Flaherty, K. R., Myers, J., Raghu, G., ... Richeldi, L. (2017). The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(1), 61–71.
67. Mathai, S. C., & Danoff, S. K. (2016). Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*, h6819.
68. Md Yusof, M. Y., Kabia, A., Darby, M., Lettieri, G., Beirne, P., Vital, E. M., ... Emery, P. (2017). Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis–related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology*, 56(8), 1348–1357.
69. Mira-Avendaño I. Abril A. Pulmonary Manifestations of Sjögren Syndrome, Systemic lupus Erythematosus, and Mixed Connective Tissue Disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. (2015). 1-15.

70. Mikolasch, T., Garthwaite, H. and Porter, J. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. 2016. Vol 16. No 6: s71-s78.
71. Molberg, Ø., & Hoffmann-Vold, A.-M. (2016). Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(6), 613–618.
72. Mora A. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (dlco) test and its interpretation in autoimmune diseases. Application in clinical practice - part ii - revista colombiana de reumatología. Vol. 18 núm. 2, junio 2011, pp. 96-108.
73. Morisset, J., Johnson, C., Rich, E., Collard, H. R., & Lee, J. S. (2016). Management of Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*, 150(5), 1118–1128.
74. Moua, T., Zamora Martinez, A. C., Baqir, M., Vassallo, R., Limper, A. H., & Ryu, J. H. (2014). Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia. *Respiratory Research*, 15(1).
75. Nair A. Walsh, S. Imaging of Pulmonary Involvement in Rheumatic Disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 41 (2015) 167-196.
76. Oldham, J. M., Adegunsoye, A., Valenzi, E., Lee, C., Witt, L., Chen, L., ... Streck, M. E. (2016). Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal*, 47(6), 1767–1775.
77. Oldham, J. M., Lee, C., Valenzi, E., Witt, L. J., Adegunsoye, A., Hsu, S., ... Streck, M. E. (2016). Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*, 121, 117–122.

78. Ota, M., Iwasaki, Y., Harada, H., Sasaki, O., Nagafuchi, Y., Nakachi, S., ... Yamamoto, K. (2016). Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Modern Rheumatology*, 27(1), 22–28.
79. Pajares, V., Puzo, C., Castillo, D., Lerma, E., Montero, M. A., Ramos-Barbón, D., ... Torrego, A. (2014). Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: A randomized trial. *Respirology*, 19(6), 900–906.
80. Papiris, S. A., Manali, E. D., Kolilekas, L., Kagouridis, K., Maniati, M., Borie, R., ... Bouros, D. (2015). Investigation of Lung Involvement in Connective Tissue Disorders. *Respiration*, 90(1), 2–24
81. Patterson, K. C., Shah, R. J., Porteous, M. K., Christie, J. D., D’Errico, C. A., Chadwick, M., ... Miller, W. T., Jr. (2017). Interstitial Lung Disease in the Elderly. *Chest*, 151(4), 838–844.
82. Pérez Campos, D., Estévez Del Toro, M., Peña Casanovas, A., González Rojas, P. P., Morales Sánchez, L., & Gutiérrez Rojas, Á. R. (2012). ¿Son necesarias las dosis elevadas de prednisona para el tratamiento de la neumopatía intersticial en la esclerosis sistémica? *Reumatología Clínica*, 8(2), 58–62.
83. Pinal-Fernández I. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clinical and experimental Rheumatology*. 2015. Vol.33, num . Suppl 9, 1-6.
84. Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., Huapaya, J. A., Albayda, J., Paik, J. J., Johnson, C., ... Danoff, S. K. (2017). A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black

- patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. *Rheumatology*, 56(6), 999–1007.
85. Putman, R. K., Hatabu, H., Araki, T., Gudmundsson, G., Gao, W., ... Nishino, M. (2016). Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA*, 315(7), 672.
86. Ramamurthy, M. babu, Goh, D. Y. T., & Lim, M. T. C. (2015). Rare Lung Diseases: Interstitial Lung Diseases and Lung Manifestations of Rheumatological Diseases. *The Indian Journal of Pediatrics*, 82(10), 956–961.
87. Rayner, C. Pulmonary manifestations of systemic autoimmune disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2004. 18(3), 381–410.
88. Reina, D., Roig Vilaseca, D., Torrente-Segarra, V., Cerdà, D., Castellví, I., Díaz Torné, C., ... Corominas, H. (2016). Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatología Clínica*, 12(4), 201–205
89. Robles-Perez A, Molina-Molina M, Treatment Considerations of Lung Involvement in Rheumatologic Disease. *Respiration* 2015; 90:265-274.
90. Rojas-Serrano, J., Herrera-Bringas, D., Pérez-Román, D. I., Pérez-Dorame, R., Mateos-Toledo, H., & Mejía, M. (2017). Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clinical Rheumatology*, 36(7), 1493–1500.
91. Roubille, C., & Haraoui, B. (2014). Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 43(5), 613–626.

92. Ryu, J. H., Moua, T., Daniels, C. E., Hartman, T. E., Yi, E. S., Utz, J. P., & Limper, A. H. (2014). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evolving Concepts. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(8), 1130–1142.
93. Salvatore, M., Henschke, C. I., Yip, R., Jacobi, A., Eber, C., Padilla, M., ... Yankelevitz, D. (2016). JOURNAL CLUB: Evidence of Interstitial Lung Disease on Low-Dose Chest CT Images: Prevalence, Patterns, and Progression. *American Journal of Roentgenology*, 206(3), 487–494.
94. Schildge, J., Nagel, C., & Grun, C. (2007). Bronchoalveolar Lavage in Interstitial Lung Diseases: Does the Recovery Rate Affect the Results? *Respiration*, 74(5), 553–557.
95. Schoenfeld, S. R., & Castelino, F. V. (2015). Interstitial Lung Disease in Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(2), 237–248.
96. Sharp, C., Dodds, N., Mayers, L., Millar, A. B., Gunawardena, H., & Adamali, H. (2015). The role of biologics in treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *QJM*, 108(9), 683–688.
97. Sharp, C., McCabe, M., Adamali, H., & Medford, A. R. (2016). Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis.
98. Sharp, C., McCabe, M., Hussain, M. J., Dodd, J. W., Lamb, H., Adamali, H., ... Smith, D. (2016). Duration of benefit following completion of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease—an observational study. *QJM*, 110(1), 17–22.

99. Sheth, J. S., Belperio, J. A., Fishbein, M. C., Kazerooni, E. A., Lagstein, A., Murray, S., ... Flaherty, K. R. (2017). Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*, 151(2), 389–399.
100. Sgalla, G., Biffi, A., & Richeldi, L. (2015). Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology*, 21(3), 427–437.
101. Silver, K. C., & Silver, R. M. (2015). Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(3), 439–457.
102. Snetselaar, R., van Moorsel, C. H. M., Kazemier, K. M., van der Vis, J. J., Zanen, P., van Oosterhout, M. F. M., & Grutters, J. C. (2015). Telomere Length in Interstitial Lung Diseases. *Chest*, 148(4), 1011–1018.
103. Solomon, J. J., & Fischer, A. (2013). Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Journal of Intensive Care Medicine*, 30(7), 392–400.
104. Soo, E., Adamali, H., & Edey, A. J. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future directions. *Clinical Radiology*, 72(5), 343–355.
105. Spagnolo, P., Sverzellati, N., Rossi, G., Cavazza, A., Tzouveleki, A., Crestani, B., & Vancheri, C. (2015). Idiopathic pulmonary fibrosis: An update. *Annals of Medicine*, 47(1), 15–27.
106. Sverzellati, N., Lynch, D. A., Hansell, D. M., Johkoh, T., King, T. E., Jr, & Travis, W. D. (2015). American Thoracic Society–European Respiratory Society

Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *RadioGraphics*, 35(7), 1849–1871

107. Taniguchi, H., & Kondoh, Y. (2016). Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology*, 21(5), 810–820.
108. Tashkin, D. P., Roth, M. D., Clements, P. J., Furst, D. E., Khanna, D., Kleerup, E. C., ... Elashoff, R. M. (2016). Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(9), 708–719.
109. Tashkin, D. P., Volkmann, E. R., Tseng, C.-H., Roth, M. D., Khanna, D., Furst, D. E., ... Elashoff, R. M. (2017). Improved Cough and Cough-Specific Quality of Life in Patients Treated for Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*, 151(4), 813–820.
110. Tomassetti, S., Wells, A. U., Costabel, U., Cavazza, A., Colby, T. V., Rossi, G., ... Poletti, V. (2016). Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(7), 745–752.
111. Toyoda, Y., Hanibuchi, M., Kishi, J., Kawano, H., Morizumi, S., Sato, S., ... Nishioka, Y. (2016). Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *The Journal of Medical Investigation*, 63(3.4), 294–299.

112. Troy, L. Tamera C, Interstitial lung disease in 2015: Where are we now?.
The Royal Australian College of General Practitioners. 2015. Vol 44. No 8. 546-552.
113. Vandecasteele Els,, Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Cardiology* 2016. 456-467.
114. Varone, F. Investigational drugs for idiopathic pulmonary fibrosis, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2017.
115. Virk, R. K., & Fraire, A. E. (2015). Interstitial Lung Diseases That Are Difficult to Classify: A Review of Bronchiolocentric Interstitial Lung Disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 139(8), 984–988.
116. Vlachopoulos, G., Korfiatis, P., Skiadopoulos, S., Kazantzi, A., Kalogeropoulou, C., Pratikakis, I., & Costaridou, L. (2015). Selecting registration schemes in case of interstitial lung disease follow-up in CT. *Medical Physics*, 42(8), 4511–4525.
117. Volkmann, E. R., Tashkin, D. P., Li, N., Roth, M. D., Khanna, D., Hoffmann-Vold, A.-M., ... Elashoff, R. M. (2017). Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis & Rheumatology*, 69(7), 1451–1460.
118. Wallace, B., Vummidi, D., & Khanna, D. (2016). Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(3), 236–245.

119. Wallis, A., & Spinks, K. (2015). The diagnosis and management of interstitial lung diseases. *BMJ*, 350(may07 17), h2072–h2072.
120. Walsh, S. L. F., Wells, A. U., Desai, S. R., Poletti, V., Piciocchi, S., Dubini, A., ... Hansell, D. M. (2016). Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(7), 557–565.
121. Watanabe, N., Sakamoto, K., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Kimura, T., Kataoka, K., ... Hasegawa, Y. (2014). Efficacy of Combined Therapy with Cyclosporin and Low-Dose Prednisolone in Interstitial Pneumonia Associated with Connective Tissue Disease. *Respiration*, 87(6), 469–477.
122. Wells, A. U., & Denton, C. P. (2014). Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(12), 728–739.
123. Wells, A. U., & Maher, T. M. (2017). Update in Interstitial Lung Disease 2016. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(2), 132–138.
124. Xu, W., Xiao, Y., Liu, H., Qin, M., Zheng, W., & Shi, J. (2014). Nonspecific interstitial pneumonia: clinical associations and outcomes. *BMC Pulmonary Medicine*, 14(1).
125. Yunt, Z. X., & Solomon, J. J. (2015). Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(2), 225–236.

126. Yunt, Z. X., Chung, J. H., Hobbs, S., Fernandez-Perez, E. R., Olson, A. L., Huie, T. J., ... Solomon, J. J. (2017). High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. *Respiratory Medicine*, 126, 100–104.
127. Zamora-Legoff, J. A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H., & Matteson, E. L. (2017). Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*, 69(3), 542–549.
128. Zamora, A. C., Hoskote, S. S., Abascal-Bolado, B., White, D., Cox, C. W., Ryu, J. H., & Moua, T. (2016). Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome. *Respiratory Medicine*, 118, 39–45.
129. Zamora-Legoff, J. A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H., & Matteson, E. L. (2016). Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*.

