



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Caracterización de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con Enfermedad de Tejido Conectivo, abordaje clínico y diagnóstico

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en
Medicina Interna

Josué Campos Chinchilla

2021

Autor:

Josué Campos Chinchilla

Médico residente de Medicina Interna

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Hospital México

Caja Costarricense de Seguro Social

Tutor:

María Felicia Montero Arias

Asistente especialista en Medicina Interna y Neumología

Departamento de Neumología

Hospital México

Caja Costarricense de Seguro Social

Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 04 de junio de 2021

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *Caracterización de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con Enfermedad de Tejido Conectivo, abordaje clínico y diagnóstico*, sustentado por Josué Campos Chinchilla.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa del autor.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné ACFIL n.º 0247

X

Daniel González Monge
Filólogo - Carné ACFIL n.º 0245

Tabla de contenido

Resumen	7
Summary	8
Dedicatoria y agradecimientos	9
Abreviaturas	11
Introducción	13
La enfermedad intersticial pulmonar	15
Neumonitis intersticial inespecífica.....	15
Neumonitis intersticial usual.....	16
Neumonitis organizativa.....	16
Neumonitis intersticial linfocítica	16
Artritis reumatoidea.....	18
Epidemiología	18
Fisiopatología	18
Clínica.....	19
Estudios de laboratorio y gabinete	20
Patrones de EPI.....	21
Tratamiento	22
Esclerosis sistémica.....	25
Epidemiología	25
Fisiopatología	26
Manifestaciones clínicas, imágenes y patología.....	28
Pronóstico.....	29
Detección de la ES-EPI.....	30
Tratamiento de la ES-EPI	30
Medidas preventivas generales.....	30

Tratamiento	30
Lupus Eritematoso sistémico	34
Fisiopatología	34
Evolución	35
Clínica.....	35
Diagnóstico.....	35
Tratamiento	36
Neumonitis aguda	37
Miositis autoinmunes	38
Fisiopatología	38
Clínica general y laboratorios.....	39
Compromiso pulmonar.....	39
Diagnóstico de EPI en MAI	39
Dermatomiositis	40
Polimiositis.....	41
Miositis de traslape	41
Tratamiento	42
Vasculitis asociadas con ANCA (VAA).....	44
Epidemiología	44
Granulomatosis con poliangeítis	45
Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis	46
Poliangeítis microscópica.....	46
Fisiopatología de la vasculitis asociada con ANCA	47
Manifestaciones clínicas y de laboratorio	48
Estudio de imágenes	48

Neumonitis intersticiales idiopáticas positivas de la ANCA	49
Tratamiento	49
Síndrome de Sjögren	51
Características clínicas	51
Pruebas de función pulmonar	52
Estudio imagenológico	52
Histopatología	53
Diagnóstico	54
Pronóstico	54
Tratamiento	55
Enfermedad intersticial pulmonar asociada con medicamentos.	56
Neumonitis Intersticial con características autoinmunes	59
Conclusiones	61
Bibliografía	63

Resumen

Antecedente: La enfermedad intersticial pulmonar (EPI) comprende un grupo heterogéneo de diversas patologías con mecanismos etiopatogénicos diversos, pero con un desenlace de fibrosis pulmonar de diversos grados de afectación. La EPI puede relacionarse con otros grupos de enfermedades, como las enfermedades del tejido conectivo (ETC), lo que implica a un aumento de la morbimortalidad, por lo tanto, el objetivo de esta revisión es comprender los mecanismos fisiopatológicos y el tratamiento, ya que son claves para el abordaje adecuado de estos pacientes.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas al manejo de la enfermedad intersticial pulmonar con énfasis en su relación con enfermedades de tejido conectivo. Se consultaron revisiones sistemáticas y estudios científicos sobre la enfermedad intersticial en los buscadores Pubmed y Research Gate, del 2017 a la actualidad para reunir información relevante en cuanto al manejo médico, bajo los términos *ILD*, *ILD-CTD*, *rheumatoid arthritis*, *Sjögren Syndrome*, *Vasculitis*, *Autoimmune myositis*, *systemic lupus erythematosus* y *systemic sclerosis*.

Resultados: La afección pulmonar en las ETC es muy variada y los mecanismos etiopatogénicos difieren entre ellas. Algunas enfermedades pueden tener un patrón intersticial pulmonar más inflamatorio y otras más fibrosante, por lo que el tratamiento de mantenimiento difiere también en los episodios agudos para lograr la inducción se requieren del uso de glucocorticoides en dosis altas o la combinación de esteroides junto con otros inmunosupresores. El abordaje necesita no solo el tratamiento inmunosupresor, sino también la rehabilitación pulmonar y en casos muy específicos el trasplante pulmonar.

Summary

Background: Pulmonary interstitial disease (ILD) comprises a heterogeneous group of various pathologies with diverse etiopathogenous mechanisms, but with an outcome of pulmonary fibrosis of varying degrees of involvement, PPE can be linked to other groups of diseases, such as connective tissue diseases (CTD), leading to increased morbidity, so the goal of this review is to understand pathological mechanisms and treatment, as they are key to the proper approach of these patients.

Methodology: A systematic review of documents of scientific societies dedicated to the management of pulmonary interstitial disease is carried out with an emphasis on its relationship with connective tissue diseases. Systematic reviews and scientific studies on interstitial disease are available in the Pubmed and Research Gate search engines, from 2017 to the present day, to gather relevant information regarding medical management, under the terms “ILD”, “ILD-CTD”, “rheumatoid arthritis”, “Sjogren Syndrome”, “Vasculitis”, “Autoimmune myositis”, “systemic lupus erythematosus” and “systemic sclerosis”.

Results: The lung condition in CTD is very varied, the etiopathogenic mechanisms differ between them, some diseases may have a more inflammatory and more fibrous pulmonary interstitial pattern, so maintenance treatment differs, in addition in acute episodes to achieve induction are required from the use of glucocorticoids in high doses or the combination of steroids along with other immunosuppressants. The approach requires not only immunosuppressive treatment, but also pulmonary rehabilitation and in very selected cases pulmonary transplantation.

Dedicatoria y agradecimientos

Dedicada a mi madre Elizabeth, por el gran esfuerzo que ha hecho durante todos estos años y por su amor, demostrado diariamente.

Agradezco a mi papa, José Guillermo, mi tía, Marisel, a Carrie y a mis profesores de posgrado, por todo el apoyo que me brindaron durante mi proceso de formación como especialista en Medicina Interna.

Por último, quiero agradecer a Ale y al Dr. Sandí, por haberme tirado al agua en el mundo del diagnóstico diferencial.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Medicina Interna”

Dra Lydiana Ávila de Benedictis

Directora del Programa de Posgrados en Especialidades Médicas

Dr. Daniel Murillo Castro

Coordinador Programa de Posgrado en Medicina Interna

Dra. María Felicia Montero Arias

Tutor de Tesis

Dr. Natalie Marie Maynard Gamboa

Médico Especialista en Medicina Interna

Lector

Dr. Josué Campos Chinchilla

Sustentante

Abreviaturas

ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

ANA: anticuerpos antinucleares

anti-PCC: anticuerpos de péptidos citrulinados anticíclicos

AR: artritis reumatoidea

AZA: azatioprina

CDMC: Capacidad de difusión de monóxido de carbono

DAD: daño alveolar difuso

DM: dermatomiositis

EPI: enfermedad pulmonar intersticial

EPI-ETC: enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedad de tejido conectivo

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ES: esclerosis sistémica

ETC: enfermedad del tejido conectivo

ETCM: enfermedad del tejido conectivo mixto

FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática

FNT: Factor de necrosis tumoral

HAD: hemorragia alveolar difusa

HLA: antígenos leucocitarios humanos (human leukocyte antigens por sus siglas en ingles)

LBA: lavado bronquioalveolar

LES: lupus eritematoso sistémico

MAI: miositis autoinmune

MMF: micofenolato mofetilo

MT: miositis con traslape

MTX: metotrexate

NICAI: neumonitis intersticial con características autoinmunes

NII: neumonitis intersticial inespecífica

NIIP: neumonitis intersticial idiopática

NIL: neumonitis intersticial linfocítica

NIRD: neumonitis intersticial raramente descamativa

NIU: neumonitis intersticial usual

NO: neumonía organizativa

PM: polimiositis

RTX: rituximab

SAS: síndrome antisintetasa

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

SS: síndrome de Sjögren

TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución

TCZ: Tocilizumab

Introducción

Las enfermedades de tejido conectivo (ETC) son desórdenes que se caracterizan por daño mediado por autoinmunidad y la presencia de anticuerpos en la circulación, que pueden comprometer varios órganos, entre ellos el pulmón (Oldham *et al.*, 2016).

Entre las manifestaciones clínicas de las ETC, el compromiso pulmonar puede presentarse desde asintomática o como una disnea crónica progresiva hasta insuficiencia respiratoria (Atzeni *et al.*, 2018). Este compromiso puede darse en diversos sitios, como el intersticio pulmonar, en la vía aérea, en la pleura o en la circulación pulmonar (Amarnani *et al.*, 2021).

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) tiene una gran variedad de formas clínicas y comprende una de las principales complicaciones de los pacientes con ETC (Meyer, 2014). La EPI se caracteriza por la presencia de inflamación y alteración del intersticio pulmonar, pueden producir fibrosis y compromiso del intercambio gaseoso (Meyer, 2014).

La EPI suele presentarse con una incidencia importante en los pacientes con miopatías autoinmunes (40 %), esclerosis sistémica (30 %-40 %), síndrome de Sjögren (40 %), artritis reumatoidea (10 %) y lupus eritematoso sistémico (12 %) (Oliveira *et al.*, 2020). Los mecanismos patológicos muestran características histológicas, radiológicas y clínicas similares a la neumonitis intersticial idiopática o la fibrosis pulmonar idiopática (Kelly y Moua, 2018). La incidencia global de la EPI asociada con ETC es del 15 % (Koo y Uh, 2017).

Existen otras manifestaciones clínicas pulmonares de importancia en las ETC, como bronquiolitis, bronquiectasias, enfisema pulmonar, hipertensión pulmonar arterial, nódulos reumáticos y derrame pleural (Amarnani *et al.*, 2021). Debido a lo anterior, el abordaje del compromiso pulmonar como una primera manifestación de una ETC o el manejo crónico de las ETC en el que se suman síntomas respiratorios es importante (Ha, Lee y Kang, 2018).

En cuanto al pronóstico entre una ETC-EPI y PFI, según algunos estudios el pronóstico entre estas dos entidades no difiere, a pesar del hecho de que los parámetros funcionales respiratorios de los pacientes con ETC-EPI son mejores que los pacientes con PFI en el momento del diagnóstico (Yıldırım *et al.*, 2019). Las disminuciones anuales de CVF y CDMC y el patrón de NIU en TACAR son factores de riesgo independientes para la mortalidad en ambos grupos de pacientes (Yıldırım *et al.*, 2019).

Un principio fundamental pertinente para la ETC-EPI es que muchos de los pacientes no requieren terapia inmunosupresiva dirigida a la EPI (Kawano-Dourado *et al.*, 2021). Un enfoque integral y multidisciplinario, incluidos los especialistas en enfermedades autoinmunes, es esencial para explorar

todas las etiologías potenciales en una EPI de diagnóstico reciente (Hernández *et al.*, 2020). Por lo tanto, se abordan distintas ETC y su relación con EPI, en cuanto a fisiopatología, manifestaciones clínicas, pronóstico y tratamiento.

La enfermedad intersticial pulmonar

Existen muchas formas diferentes de EPI, es un grupo amplio y heterogéneo, se caracterizan por la presencia de inflamación y alteración del intersticio pulmonar, cuyos cambios pueden producir fibrosis y compromiso del intercambio gaseoso (Montesi *et al.*, 2020). La EPI puede ser la primera manifestación de una ETC, hasta el 15 % de los pacientes diagnosticados inicialmente con una Neumonitis Intersticial Inespecífica tienen una ETC asociada (Atzeni *et al.*, 2018).

La ETC debe considerarse en todos los pacientes con EPI, particularmente en mujeres y sujetos de 50 años (Cottin, 2013). La EPI actualmente se divide en dos grandes grupos, la neumonitis intersticial idiopática (NIIP) y enfermedades difusas de parénquima pulmonar de origen desconocido que pueden ser secundarias a una variedad de exposiciones ocupacionales o ambientales, toxicidad de medicamentos o pueden complicar múltiples enfermedades reumáticas sistémicas (Montesi *et al.*, 2020).

Los patrones histológicos más comunes de EPI observados en las enfermedades reumatológicas incluyen neumonitis intersticial no específica (NII), neumonitis intersticial usual (NIU), neumonía organizativa (NO), neumonitis intersticial linfocítica (NIL), daño alveolar difuso (DAD) y neumonía intersticial raramente descamativa (NIRD) (Doyle y Dellaripa, 2017).

Para el diagnóstico de NIIP se debe hacer la exclusión de las causas conocidas de EPI, como medicamentos, exposición laboral y enfermedades reumáticas sistémicas. Esto incluye esclerosis sistémica (ES), artritis reumatoide (AR), miositis autoinmune (MAI), síndrome de Sjögren (SS), lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad de tejido conectivo mixto (ETCM) (Montesi *et al.*, 2020). Hay ciertos patrones tomográficos de NII que se suelen relacionar con algunas enfermedades reumáticas, pero hay que recordar que no es posible diferenciar la FPI y la ETC-EPI solo en función de los hallazgos radiológicos (Koo *et al.*, 2019).

Neumonía intersticial inespecífica

El NII se observa comúnmente en la mayoría de las enfermedades reumáticas, especialmente en MAI y SS. El pronóstico asociado con la NII es más favorable en comparación con el de la neumonía intersticial usual (NIU), aunque la variante NII fibrosa puede presentar un peor pronóstico (Doyle y Dellaripa, 2017). El diagnóstico radiológico de NII por tomografía axial de tórax de alta resolución (TACAR) por sí solo puede ser todo un desafío debido a características menos definidas, en algunos casos es necesaria la toma de una biopsia (Doyle y Dellaripa, 2017).

Los pacientes con enfermedad reumática y un patrón de vidrio esmerilado en TACAR que no presentan bronquiectasias ni un patrón de panal de abejas y sin sobreinfección pulmonar, lo más probable es que tengan un proceso predominantemente inflamatorio como la NII celular, que puede ser susceptible de la terapia antiinflamatoria empírica (Doyle y Dellaripa, 2017).

Neumonía intersticial usual

El patrón NIU en la enfermedad reumática presenta el peor pronóstico. Se puede ver en la mayoría de las enfermedades reumáticas, pero se observa con mayor frecuencia en la AR (Doyle y Dellaripa, 2017).

Tradicionalmente, se han utilizado fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME) como el micofenolato mofetilo (MMF) o la azatioprina (AZA) en los pacientes con NIU, pero pocos estudios prospectivos respaldan su uso y se desconoce el tratamiento adecuado (Doyle y Dellaripa, 2017). El mal pronóstico observado en la NIU, se debe considerar la derivación temprana para el trasplante pulmonar (Doyle y Dellaripa, 2017).

Neumonía organizativa

La neumonía organizativa (NO) se caracteriza por fibrosis intraluminal en vías respiratorias distales asociadas con inflamación intersticial (Doyle y Dellaripa, 2017). Los hallazgos radiológicos característicos incluyen consolidación, nódulos y características únicas como el signo de halo invertido, que se observa como una opacidad central de vidrio esmerilado rodeada por una consolidación del espacio aéreo más densa en forma de una media luna o un anillo. Se puede ver en la mayoría de las enfermedades reumáticas y es especialmente notable en MAI y, particularmente, el síndrome antisintetasa (SAS) (Doyle y Dellaripa, 2017). Hay evidencia de que el pronóstico es peor en NO relacionado con la enfermedad reumática que en la NO criptogénica (Doyle y Dellaripa, 2017).

Neumonía intersticial linfocítica

La neumonía intersticial linfocítica (NIL) es un proceso intersticial caracterizado por una infiltración linfoplasmática, nódulos y folículos linfoides y se observa típicamente en el síndrome de Sjögren, pero también se puede ver en AR, ES y otras enfermedades reumáticas (Doyle y Dellaripa, 2017). Los pacientes con SS y AR tienen un mayor riesgo de linfoma, en algunos casos, en los pacientes con NIL ya conocida, las lesiones nodulares pueden parecer de etiología inflamatoria, pero pueden representar

linfoma, especialmente el tipo de tejido linfoide asociado con mucosas, por lo que se debe plantear biopsia pulmonar para un abordaje adecuado (Doyle y Dellaripa, 2017).

Artritis reumatoidea

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales de forma simétrica, progresiva y con destrucción erosiva, con compromiso de otros órganos, afecta cerca del 1 % de la población en países desarrollados (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). Además, esta tiende a afectar entre la cuarta y quinta décadas de vida y las mujeres se ven afectadas tres veces más que los hombres (Bendstrup *et al.*, 2019).

El pulmón es un sitio común de enfermedad extraarticular. Las complicaciones pulmonares son directamente responsables del 10 %-20 % de la mortalidad en AR (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). La EPI es una complicación grave de la AR que contribuye a aumentar la morbimortalidad (Doyle y Dellaripa, 2017). Existen otras complicaciones respiratorias, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las bronquiectasias, que son frecuentes en la AR, así como las infecciones y la toxicidad secundaria a fármacos los cuales son diagnósticos diferenciales importantes y deben considerarse en el abordaje de los pacientes con AR que presentan síntomas respiratorios. (Bendstrup *et al.*, 2019)

Epidemiología

La relación AR-EPI clínicamente significativa se identifica hasta en un 2 %-10 % de los pacientes con AR (Bendstrup *et al.*, 2019). Esta abarca un espectro de anomalías pulmonares parenquimatosas que pueden ocurrir, de forma temprana, en la AR, a menudo en ausencia de síntomas respiratorios excesivos y pueden provocar fibrosis progresiva (England *et al.*, 2020). El riesgo de desarrollar EPI aumenta con una duración prolongada de la enfermedad (Bendstrup *et al.*, 2019). Asimismo, se han identificado varios factores de riesgo como la edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-PCC) y el factor reumatoide IgM (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017; Solomon *et al.*, 2016).

Fisiopatología

Existe un aumento de la susceptibilidad al AR-EPI en fumadores que presentan el antígeno leucocitario humano (HLA) DRB1, los cuales tienen una mayor afinidad de unión a las proteínas citrulinadas y una mayor tendencia a presentar péptidos citrulinados a las células inmunes (Wu *et al.*, 2019). La citrulinación es la conversión del aminoácido arginina que forma parte de una proteína en el aminoácido citrulina (Wu *et al.*, 2019). Los anti-PCC se sintetizan durante la inflamación y están

dirigidos contra péptidos y proteínas que han sido citrulinadas, y fumar induce la citrulinación proteica en los pulmones, por lo que pueden ser el sitio de la desregulación inmune inicial, lo que podría conducir al desarrollo de AR en fumadores (Wu *et al.*, 2019).

Se han propuesto diversas vías que podrían explicar los diferentes patrones de EPI en AR.

En la NII, como resultado de una respuesta inmune contra las proteínas modificadas de forma postraslacional, que tienen lugar en otro sitio (como las articulaciones) que reaccionan cruzadamente con dianas similares en los pulmones, lo que activaría los fibroblastos los cuales se diferencian en miofibroblastos que producen fibrosis, produciendo inflamación pulmonar intersticial (Wu *et al.*, 2019).

En la NIU el envejecimiento de las células epiteliales alveolares adquiere la capacidad de segregar sustancias que promueven la formación de fibrosis tisular en los pacientes con una susceptibilidad genética. Esto provoca un proceso de enfermedad en el que las anomalías pulmonares intersticiales desencadenan una respuesta inmune contra las proteínas modificadas postraslacionalmente (generadas como respuesta al tabaquismo u otros factores de estrés oxidativos) que promueve la enfermedad articular indicativa de la AR (Wu *et al.*, 2019).

Se ha propuesto un modelo de patogénesis en el que los insultos ambientales (como fumar) conducen a estrés oxidativo que, junto con modificaciones postraslacionales y respuestas autoinmunes asociadas, desencadena procesos inflamatorios caracterizados por la infiltración celular y la liberación de citoquinas seleccionadas, quimioquinas y factores de crecimiento (Wu *et al.*, 2019). Junto con factores de crecimiento como PDGF, muchas de estas citoquinas (IL-4, IL-13 y TGF- β) promueven la diferenciación y proliferación de fibroblastos, lo que proporciona un vínculo potencial entre la inflamación y la fibrosis (Wu *et al.*, 2019).

Asimismo, las metaloproteínas matriciales (MMPs) elaboradas a partir de epitelio dañado promueven el reclutamiento celular (a través de la descomposición de las barreras tisulares), así como la activación de citoquinas y mediadores profibrosos (a través del escote de precursores moleculares), lo que contribuye a la conversación cruzada entre cascadas inflamatorias y vías de remodelación de tejidos (Wu *et al.*, 2019). La angiogénesis también desempeña un papel contributivo en este proceso, de nuevo con vínculos directos con la inflamación y la fibrosis (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017).

Clínica

Clínicamente, los síntomas de la EPI pueden ser indistinguibles de otras enfermedades pulmonares, incluyen disnea por esfuerzo, tos, dolor torácico y fatiga (Kim, Collard y King, 2009). En el examen

físico de los pacientes con AR-EPI se pueden evidenciar acropaquías hasta en 15 % y crépitos en la auscultación pulmonar en un 72 % de los pacientes (Bendstrup *et al.*, 2019). La relación temporal entre la enfermedad articular y la EPI es variable (Spagnolo *et al.*, 2018)

Estudios de laboratorio y gabinete

La radiografía de tórax es un método insensible para detectar EPI en los pacientes con AR, ya que hasta el 64 % de los pacientes con EPI indica en un TACAR no tendrán cambios intersticiales evidentes en una radiografía simple de tórax (Bendstrup *et al.*, 2019). En la literatura se ha reportado hasta un 47 %-67 % de anomalías pulmonares, en los pacientes con AR por medio de TACAR, en cuanto a EPI los hallazgos radiológicos incluyen opacidades de vidrio esmerilado, reticulación, consolidación, patrón de panal de abejas y nódulos (Bendstrup *et al.*, 2019).

Los patrones tomográficos más comunes en la AR-EPI son NIU y NII, mientras que la NO y bronquiolitis son menos comunes (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017).

Los patrones NIU y NII evidenciados en una TACAR a menudo preceden a los síntomas, pero las anomalías pulmonares intersticiales no siempre progresan a EPI clínicamente significativas (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). Se evidencian entre 33 %-61 % de EPI por medio de TACAR en los pacientes asintomáticos con AR (Bendstrup *et al.*, 2019).

Mediante la ultrasonografía pulmonar se podría identificar el compromiso pulmonar mediante la detección de líneas B sonográficas (Bendstrup *et al.*, 2019). Los hallazgos de ultrasonografía pulmonar tienen una alta sensibilidad (89 %-97 %), pero especificidad variable (50 %-97 %) en comparación con TACAR en los pacientes con AR-EPI (Bendstrup *et al.*, 2019). El ultrasonido pulmonar tiene varias limitantes, es operador dependiente, la etiología de las líneas B puede ser difícil de establecer en la práctica clínica y la diferenciación entre los cambios inflamatorios y fibrosos no es posible (Bendstrup *et al.*, 2019).

Las pruebas de función pulmonar pueden ser anormales en el 45 %-65 % de los pacientes con AR con o sin síntomas respiratorios (Bendstrup *et al.*, 2019). Los patrones incluyen obstrucción de las vías respiratorias, patrones restrictivos y capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (CDMC) deteriorado (Kim, Collard y King, 2009). No obstante, la mayoría de las anomalías son clínicamente insignificantes y asintomáticas (Bendstrup *et al.*, 2019). Se ha propuesto que no solo los patrones radiológicos o histopatológicos sean predictores de mala evolución, sino que el trastorno fisiológico de la mecánica pulmonar tiene un peso importante en cuanto a mortalidad, un valor de

referencia más bajo predicho de la capacidad vital forzada (CVF), así como una disminución del 10 % en CVF pronosticada, desde el inicio hasta cualquier momento durante el seguimiento, un CDMC baja inicial se asociaron independientemente con un mayor riesgo de muerte (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017).

La broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) se puede utilizar para descartar la infección como causa de infiltraciones pulmonares y para evaluar el perfil de las células inflamatorias en los pulmones (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). En algunos estudios se demostró que los niveles de isoformas del factor de crecimiento plaquetario AB y BB en muestras obtenidas por LBA eran más altos en los pacientes con AR con EPI subclínico en relación con los pacientes con AR sin evidencia radiográfica de EPI (Bendstrup *et al.*, 2019). Más importante todavía, los niveles elevados de IFN- γ y TGF β -1 en el LBA se asociaron con un mayor riesgo de progresión radiográfica en los pacientes con AR-EPI subclínica (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017).

Patrones de EPI

En cuanto a los patrones histológicos, tanto la NIU y la NII fueron los patrones más frecuentemente reportados en biopsias pulmonares quirúrgicas y material de autopsia (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). Los patrones raros incluyen neumonía eosinofílica, neumonía intersticial linfocítica y bronquiolitis obliterante (Bendstrup *et al.*, 2019). La AR-EPI se puede clasificar en dos fenotipos radiológicos e histopatológicos diferentes, la enfermedad fibrosa con un patrón NIU y enfermedad predominantemente inflamatoria con un patrón no NIU (Bendstrup *et al.*, 2019).

Se ha evidenciado que la NIU es el patrón predominante en el AR-EPI, el cual se caracteriza por cambios fibrosos bilaterales de amplia propagación en el intersticio pulmonar (Bendstrup *et al.*, 2019). Por medio de TACAR se observa panal de abeja heterogéneo en las bases y periferia de los pulmones, opacidades reticulares subpleurales y distorsiones arquitectónicas indicativas de cicatrización fibrosa (Bendstrup *et al.*, 2019). Los hallazgos histológicos incluyen lesiones fibrosas espaciadas temporalmente, focos fibroblásticos, fibrosis intersticial y cambios de panal con espacios aéreos dilatados y paredes intersticiales espesadas (Wu *et al.*, 2019)

En AR-EPI, la NII era el segundo patrón más predominante, es tradicionalmente más inflamatoria y menos fibrosa (Wu *et al.*, 2019). Los hallazgos radiográficos incluyen opacidades bilaterales de vidrio esmerilado con moderación subpleural, algunas opacidades reticulares y una pérdida de menor

volumen pulmonar, con avance a la consolidación y posible panal de abejas y puede subcategorizarse en tipo fibrosa y celular (Wu *et al.*, 2019).

En la NII fibrosa, el pronóstico es similar al NIU, con una mezcla de engrosamiento intersticial fibroso y cambios inflamatorios (Bendstrup *et al.*, 2019). La NII celular, por otro lado, se caracteriza por tener una infiltración celular inflamatoria, lo que conduce a una enfermedad intersticial (Bendstrup *et al.*, 2019). La NII celular tiene patrones más finos de anomalías reticulares con mayor moderación subpleural en comparación con NII fibrosa (Wu *et al.*, 2019).

La NII celular tiene un mejor pronóstico con una tasa de supervivencia del 90 % a 5 años en comparación con la tasa de supervivencia de 45 %-90 % a 5 años en NII fibrosa (Wu *et al.*, 2019). Los hallazgos tomográficos de reticulación y el panal de abeja (NIU) son los mayores indicadores pronósticos de enfermedades progresivas y terminales (Wu *et al.*, 2019).

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, los FARME tempranos y eficaces provocan una reducción de la actividad de la enfermedad, pero el tratamiento óptimo de la afectación pulmonar es difícil (Bendstrup *et al.*, 2019). Los corticosteroides, la azatioprina (AZA) y el micofenolato (MMF) son las opciones terapéuticas que más se utilizan, con inhibidores FNT-alfa y rituximab como alternativas en los pacientes con enfermedad refractaria (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017).

La respuesta al tratamiento es a menudo mejor en AR-EPI con un patrón inflamatorio (Brito, Glassberg, y Ascherman, 2017). La enfermedad fibrosa, especialmente la AR-NIU, tiende a ser menos sensible y el curso de la enfermedad es similar al de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (Bendstrup *et al.*, 2019). El tratamiento se inicia principalmente en enfermedades clínicamente significativas cuando hay evidencia de progresión de la enfermedad (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). La evaluación de los síntomas y las pruebas de la función pulmonar, incluido el CDMC, deben formar parte del seguimiento. El TACAR de seguimiento debe guiarse por los síntomas y el deterioro de la función pulmonar. Se desconoce el intervalo de seguimiento óptimo y dependerá del curso y tratamiento de la enfermedad, además, no se sabe si el tratamiento puede prevenir la progresión de la enfermedad en los pacientes con enfermedad subclínica.

El efecto de los corticosteroides se cree que se limita a los subtipos inflamatorios de AR-EPI como NII y NO (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). Otros fármacos inmunosupresores, como inhibidores del FNT-alfa, metotrexate (MTX), azatioprina, micofenolato mofetil (MMF) y ciclofosfamida, se utilizan

como terapia de mantenimiento o en casos resistentes a los corticosteroides (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). El tratamiento de la EPI-ETC con AZA y MMF estabiliza la función pulmonar (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017).

El MMF suele ser mejor tolerado y demuestra cierta eficacia con estabilización o mejoría de la función pulmonar combinada con toxicidad baja (Bendstrup *et al.*, 2019). Tanto AZA como MTX parecen tener menos eficacia, pero se requiere de más estudios (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). El uso de ciclofosfamida en combinación con metilprednisolona ha demostrado algún beneficio en la EPI rápidamente progresiva, severa y en AR-EPI con NIU extensa (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). Según una revisión de Cochrane, un pequeño beneficio puede derivarse del uso de ciclofosfamida en personas con ETC-EPI en cuanto a menor disminución de CVF en comparación con placebo, pero no se encontró diferencia en la CDMC o la mortalidad (Barnes *et al.*, 2018). El rituximab, un anticuerpo antiCD20, puede ser útil en los pacientes con EPI-ETC con compromiso grave refractario a otras formas de inmunosupresión (Bendstrup *et al.*, 2019).

El uso de la terapia de inhibidores de FNT-alfa (factor de necrosis tumoral) en AR-EPI se limita a pequeñas series de casos con informes de estabilización (Bendstrup *et al.*, 2019). La rehabilitación pulmonar es importante y se ha demostrado que mejora la distancia a pie, la calidad de vida y la disnea (Bendstrup *et al.*, 2019). La fisioterapia pulmonar puede ser útil para controlar la disnea y la tos productiva.

La vacunación contra influenza y neumococo, junto con buenas prácticas de higiene personal son importantes (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). Como se discutió antes, el fumado es uno de los factores de riesgo de EPI-ETC por lo que el cese debe ser parte esencial en este tipo de pacientes (Bendstrup *et al.*, 2019).

El trasplante de pulmón debe considerarse en los casos más graves y progresivos. Las manifestaciones extrapulmonares de AR pueden comprometer la capacidad funcional del paciente y los efectos secundarios de la inmunosupresión pueden complicar o contraindicar el trasplante (Bendstrup *et al.*, 2019).

La AR-EPI con un patrón de NIU comparte similitudes radiológicas e histopatológicas con la FPI y esto plantea el posible papel de las terapias antifibróticas (Brito, Glassberg y Ascherman, 2017). El nintedanib tiene un efecto positivo en la ralentización de la disminución de la función pulmonar en una amplia gama de enfermedades pulmonares intersticiales fibrosas con un fenotipo progresivo, esto incluye AR-EPI (Bendstrup *et al.*, 2019).

En cuanto al pronóstico, la supervivencia en los pacientes con AR ha mejorado en los últimos años, pero los pacientes con AR-EPI todavía tienen una supervivencia significativamente reducida en comparación con los pacientes con solo AR solo (Bendstrup *et al.*, 2019).

Esclerosis sistémica

La ES es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, que se caracteriza por la desregulación inmune y la fibrosis progresiva que normalmente afecta a la piel, con afectación variable de órganos internos, la cual se debe a la interacción entre la fibrosis y las vías vasculares e inmunológicas (Perelas *et al.*, 2020). Es una afección rara que afecta principalmente a mujeres jóvenes y de mediana edad, lo que ocasiona morbilidad y mortalidad desproporcionadas (Perelas *et al.*, 2020).

Los criterios diagnósticos de la ES fueron revisados en 2013 por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés), lo que proporciona una mayor sensibilidad (91%) y especificidad (92%) en comparación a los que tenían los criterios de clasificación anteriores (Perelas *et al.*, 2020). La ES se ha dividido en tres subtipos sobre la base de la extensión de la afectación de la piel, esclerodermia cutánea limitada (cambios en la piel limitados a distal a los codos y rodillas, pero puede implicar la cara y el cuello), esclerodermia cutánea difusa (la afectación cutánea se extiende proximal a los codos y rodillas) y ES sin esclerodermia (ausencia de engrosamiento de la piel, pero con afectación interna del órgano y anomalías serológicas) (Perelas *et al.*, 2020).

Aunque existen diferentes riesgos de afectación interna de órganos en cada subtipo, la EPI puede ocurrir en los tres y es una de las principales causas de morbimortalidad (Giacomelli *et al.*, 2017). En la ES cualquier parte del sistema respiratorio puede estar afectada, ya sean las vías respiratorias, parénquima, pleura, pared torácica y vasculatura (Giacomelli *et al.*, 2017).

Epidemiología

Las anomalías intersticiales son evidentes en la TACAR en hasta el 80 % de los pacientes con ES y en la autopsia en hasta el 90 %, pero solo 30–40 % de los pacientes desarrollará EPI clínicamente significativo, su aparición es más a menudo entre los primeros 5 años desde el primer síntoma de la enfermedad (Perelas *et al.*, 2020). Hay factores de riesgo asociados con ES-EPI como el sexo masculino, raza afroamericana y enfermedad difusa de la piel (Giacomelli *et al.*, 2017). Además, es más común entre los pacientes con anomalías capilares de uña, úlceras digitales, mayor duración de la enfermedad e hipertensión pulmonar (HAP) (Perelas *et al.*, 2020).

Hay mayor riesgo asociado con polimorfismos en la región del HLA y en genes implicados en inmunidad innata, linfocitos B y activación de linfocitos T y transducción de señal (Perelas *et al.*, 2020). El efecto del estado del HLA parece depender del estado del autoanticuerpo, con HLADRB1*11 que

confiere un riesgo considerable en los pacientes que son positivos para anticuerpos antitopoisomerasa 1 (Scl-70), mientras que HLA-DRB1*301 se asocia con un mayor riesgo en los pacientes que dan negativo para anticuerpos antitopoisomerasa (Perelas *et al.*, 2020).

El ES-EPI es más común entre los pacientes que tienen anticuerpos antitopoisomerasa que en los pacientes sin estos, y es raro entre las personas con anticuerpos anticentrómeros (Perelas *et al.*, 2020). Otros autoanticuerpos vinculados al desarrollo de EPI incluyen anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, anticardiolipina, anti-U11/U12, anti-Th/To, anti-PM-Scl, anti-Ro52 y anti-NOR90 (Perelas *et al.*, 2020). Hay marcadores moleculares predictores de ES-EPI, incluyen citoquinas (IL-6 e IL-34), quimioquinas (CXCL4 y CCL18), enzimas (cintinasa-1 y lisilas oxidasas), proteínas matriciales (tenascina-C y proteína de matriz oligomérica de cartílago) y proteínas inflamatorias (productos séricos de amiloide A) (Perelas *et al.*, 2020).

Fisiopatología

La ES-EPI es el resultado de la interacción entre fibrosis, autoinmunidad, inflamación y lesión vascular (Perelas *et al.*, 2020). El evento inicial ha sido propuesto para ser una lesión al epitelio alveolar o vascular o ambos, seguido de la activación aberrante del sistema inmune que promueve el reclutamiento y activación de fibroblastos, la sobreproducción de matriz extracelular y, finalmente, la sustitución de la arquitectura pulmonar normal por cicatrices (Giacomelli *et al.*, 2017).

La presencia de lesiones pulmonares se sugiere mediante la detección de altas concentraciones séricas de productos celulares epiteliales alveolares como la proteína tensioactiva D y KL-6 (Perelas *et al.*, 2020). Esta lesión ocasiona la liberación de estímulos profibróticos que inducen la diferenciación de los fibroblastos a los miofibroblastos, con la participación de factores de coagulación, citoquinas, factores de crecimiento y células inflamatorias (Giacomelli *et al.*, 2017).

El proceso de transición epitelial-mesenquimal, a través del cual las células epiteliales pierden su polaridad y adquieren propiedades mesenquimales, podría ser un mecanismo clave que media la transición de la lesión a la inflamación y fibrosis (Perelas *et al.*, 2020). La hipótesis vascular sugiere que las manifestaciones clínicas de ES son el resultado de lesiones vasculares que se desarrollan en varios órganos (Perelas *et al.*, 2020). Hay cambios histológicos que incluyen lagunas, vacuolización y apoptosis de células endoteliales, fibrosis perivascular e inflamación (Perelas *et al.*, 2020).

Se han evidenciado anticuerpos estimulantes dirigidos al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas en el suero de los pacientes con ES y podrían tener un papel en el proceso de fibrosis

(Perelas *et al.*, 2020). Asimismo, se han encontrado anticuerpos antiendoteliales en la circulación y se ha demostrado que inducen tanto activación celular endotelial como apoptosis (Giacomelli *et al.*, 2017). Se ha propuesto un papel central para los anticuerpos contra los receptores de angiotensina-2 tipo 1 y los receptores de endotelina-1 tipo A (Perelas *et al.*, 2020). Estos anticuerpos se han asociado con síntomas vasculares de ES, entre los que se incluyen hipertensión arterial pulmonar (HAP), úlceras digitales y la crisis renal esclerodérmica, pero también hay evidencia que los vincula con fibrosis (Perelas *et al.*, 2020).

Estos anticuerpos actúan sobre sus receptores como agonistas, promueven la liberación de factor de crecimiento transformador- β e IL-8 por células endoteliales y colágeno por fibroblastos (Giacomelli *et al.*, 2017). Asimismo, producen activación constitucional del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y el sistema de endotelina, lo que provoca un aumento del tono vascular y promoción de vasoconstricción y daño vascular (Perelas *et al.*, 2020).

La trombina está elevada en el LBA de los pacientes con ES-EPI y se cree que promueve la proliferación de fibroblastos pulmonares, diferenciación de miofibroblasto y deposición de matriz extracelular y para aumentar la liberación de factor de crecimiento transformador- β , factor de crecimiento del tejido conectivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas-AA y promueve la apoptosis celular endotelial, intensificando la lesión (Giacomelli *et al.*, 2017). Los fibroblastos de los pacientes con ES-EPI resisten la apoptosis a través del aumento de células B 2 de linfoma y el inhibidor de la expresión proteica de la apoptosis y la reducción de la sensibilidad a la apoptosis inducida por ceramida (Perelas *et al.*, 2020).

Se han encontrado anticuerpos antifibroblastos y se ha demostrado que promueven la activación, adhesión y liberación de IL-6 (Giacomelli *et al.*, 2017). Hay anomalías en la función de las células B, estas parecen estar más activadas y así producir mayores cantidades de autoanticuerpos que se acumulan en el pulmón y causan daño local. Además, producen factor de crecimiento transformador- β y citoquinas profibróticas Th2 como IL-4, IL-6 e IL-13 (Perelas *et al.*, 2020).

Se identificaron células T polarizadas antitopoisomerasa 1 las cuales producen citoquinas profibróticas como IL-4, IL-13 e IL-17 que se asocian con un peor pronóstico (Perelas *et al.*, 2020). La IL-6 está elevada en ES, sobre todo en los pacientes con ES-EPI y se asocia con un peor pronóstico (Perelas *et al.*, 2020). Esta se produce por fibroblastos y células B estimuladas, especialmente después de la exposición al factor activador de células B, promueve la síntesis de colágeno en fibroblastos y cambia la polarización del macrófago hacia un fenotipo profibrótico (Giacomelli *et al.*, 2017).

El factor de crecimiento- β inhibe la proliferación de células epiteliales alveolares, al tiempo que promueve la supervivencia de los fibroblastos y la deposición de matriz extracelular (Giacomelli *et al.*, 2017). Además, este mismo factor atrae macrófagos al sitio de lesiones que a la vez liberan más factor de crecimiento transformador- β creando un ciclo vicioso (Perelas *et al.*, 2020). En los linfocitos, el factor decrecimiento- β reduce la liberación de interferón gamma que es profibrótico y suprime la expresión de IL-2 e induce IL-10 (Giacomelli *et al.*, 2017).

Manifestaciones clínicas, imágenes y patología

Muchos pacientes con ES-EPI son asintomáticos, sobre todo en etapas iniciales de la enfermedad y cuando la movilidad está limitada por manifestaciones no pulmonares de ES (Perelas *et al.*, 2020). Los síntomas más comunes son disnea progresiva, tos no productiva y fatiga abrumadora (Giacomelli *et al.*, 2017).

El examen físico generalmente revela crépitos en la auscultación, además de los hallazgos cutáneos asociados con ES (Perelas *et al.*, 2020). Las pruebas de la función pulmonar pueden ser normales en etapas tempranas, ya que a medida que evoluciona la enfermedad a menudo revelan restricción, aunque también se puede observar restricción en los pacientes con afectación grave de la piel o en los pacientes con debilidad muscular respiratoria por miopatía concomitante (Perelas *et al.*, 2020). Algunos pacientes tienen un componente obstructivo adicional debido a la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas (Perelas *et al.*, 2020).

El intercambio de gas también se reduce, generalmente en proporción a la CVF, lo que ocasiona una CDMC que se encuentra entre los límites normales, mientras que una reducción desproporcionada de CDMC sugiere la presencia de enfermedad vascular pulmonar (Giacomelli *et al.*, 2017). El patrón más común en TACAR es la NII que se observa en más del 80 % de los pacientes con ES-EPI (Perelas *et al.*, 2020). Este se caracteriza por opacidades periféricas de vidrio esmerilado con un gradiente apical a basal, acompañado frecuentemente de salpicaduras subpleurales (Perelas *et al.*, 2020).

La neumonía intersticial fibrosa se sugiere por la presencia adicional de reticulación, bronquiectasias de tracción y bronquioloectasias en una distribución similar (Giacomelli *et al.*, 2017). Otros hallazgos comunes incluyen un esófago dilatado, cambios asociados con broncoaspiración crónica, agrandamiento de arterias pulmonares y dilatación ventricular derecha o hipertrofia, lo que indica HPA (Perelas *et al.*, 2020). Hasta el 20 % de los pacientes con ES-EPI presentan HPA (Perelas *et al.*, 2020).

La mayoría de los pacientes con ES-EPI tendrán hallazgos anormales en el LBA. La alveolitis es sugerida por un fluido hiper celular con un aumento absoluto de los macrófagos alveolares y un aumento de granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) (Perelas *et al.*, 2020).

Por lo general, no se necesita una biopsia pulmonar para hacer el diagnóstico de ES-EPI, el patrón histológico más común es el de la NII, caracterizada por una afectación homogénea y difusa del intersticio alveolar por grados variables de infiltraciones linfoplasmáticas crónicas y fibrosis (Giacomelli *et al.*, 2017).

La variante fibrosa de la NII es más común que NII celular que a menudo se caracteriza por infiltraciones inflamatorias (Perelas *et al.*, 2020). La NIU es el segundo patrón intersticial más común, caracterizado por un patrón de mosaico de fibrosis temporalmente heterogénea, esto incluye fibrosis de colágeno con cambios en el panal y focos fibroblásticos (Giacomelli *et al.*, 2017).

En cuanto a la broncoaspiración se evidencia bronquiolitis y material alimenticio particulado (Giacomelli *et al.*, 2017).

Si hay HAP la arteriopatía hipertensiva muestra fibroplasia intimal concéntrica e hipertrofia medial (Perelas *et al.*, 2020).

Pronóstico

La tasa de progresión de la ES-EPI es muy variable, con una supervivencia media esperada de 15 años (Perelas *et al.*, 2020). El sexo masculino, el tabaquismo activo y la edad avanzada en la presentación se asocian con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad temprana (Perelas *et al.*, 2020).

La presencia de un patrón de NIU, artritis, úlceras digitales, HAP, fibrosis cutánea progresiva, enfermedad renal y fibrosis miocárdica también se asocian con una forma agresiva de EPI (Giacomelli *et al.*, 2017). Un patrón restrictivo en PFP y el intercambio de gas deteriorado son predictores independientes de mala evolución (Giacomelli *et al.*, 2017).

Una disminución de CVF de más del 10 % o de 5 %-9 % con una disminución asociada del 15 % en CDMC identifica a una población con un riesgo particularmente alto de muerte (Perelas *et al.*, 2020).

En una TACAR la fibrosis de más del 20 % del parénquima está asociada con un aumento dramático de las probabilidades de mortalidad (Perelas *et al.*, 2020). Una relación arteria pulmonar-aorta de más de 1:1 y un aumento del diámetro esófago en TACAR también se han relacionado con un mayor riesgo de muerte y una progresión más rápida de la enfermedad (Perelas *et al.*, 2020).

Detección de la ES-EPI

Por medio de TACAR, se aumenta la sensibilidad diagnóstica de EPI, comparada a estrategias que usan solo el examen físico y espirometría (Perelas *et al.*, 2020). Por medio del ultrasonido pulmonar, se evidencia un mayor número de líneas B cuando los pulmones fueron escaneados, de una manera, exhaustiva y sistemática, que se correlacionó con la gravedad de la EPI, tanto por TACAR como con pruebas de función pulmonar (Giacomelli *et al.*, 2017).

Tratamiento de la ES-EPI

El tratamiento implica una combinación de medidas generales, FARME, terapias biológicas y tratamiento antifibroso (Perelas *et al.*, 2020). Los pacientes con ES-EPI que muestran los siguientes criterios justificarían un tratamiento inmunosupresor, ya sea una extensión de la enfermedad pulmonar >20 % en TACAR o una extensión indeterminada de enfermedad más un CVF <70 % o en los pacientes que experimentan una disminución significativa en la evaluación funcional pulmonar durante el seguimiento CVF >10 % o CDMC >15 % o ambos, cualquiera que sea el alcance de la afectación pulmonar durante 12 meses (Giacomelli *et al.*, 2017).

Medidas preventivas generales

En el vínculo entre el reflujo gastroesofágico con EPI es razonable tratar el reflujo agresivamente con inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de histamina 2, agentes de motilidad y modificación del estilo de vida (Perelas *et al.*, 2020). Se recomienda la vacunación anual contra influenza y neumococo y la gripe para todos los pacientes, junto con la vacunación contra la enfermedad neumocócica (Perelas *et al.*, 2020). La rehabilitación pulmonar brinda cierto beneficio en la capacidad de ejercicio, oxigenación y síntomas (Giacomelli *et al.*, 2017).

Tratamiento

En la actualidad, el manejo de ES-EPI se limita a la inmunomodulación (Giacomelli *et al.*, 2017). Los inmunosupresores no selectivos, como la ciclofosfamida, seguidos del MMF y AZA, son los medicamentos que más se utilizan (Perelas *et al.*, 2020). Se pueden considerar varios enfoques alternativos, esto incluye terapias de agotamiento de células B (rituximab), bosentan, anticuerpo anti-TGF- β e inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib) (Giacomelli *et al.*, 2017).

Terapias inmunosupresoras

En algunos estudios, el uso de esteroide en dosis bajas demostró mejoría de la función pulmonar, así como la combinación de dosis bajas junto con ciclofosfamida. Sin embargo, los efectos secundarios considerables del uso de corticosteroides a largo plazo, la presencia de estudios de alta calidad que investigan regímenes de tratamiento alternativos y la posibilidad de precipitar la crisis renal de esclerodermia argumentan en contra del uso de esteroides moderadas o de alta dosis para tratar el ES-EPI (Giacomelli *et al.*, 2017).

La ciclofosfamida se recomienda como terapia de primera línea en los pacientes con ES-EPI. El estudio pulmonar de esclerodermia I (SLS I) demostró que 1 año de ciclofosfamida oral (≤ 2 mg/kg/día durante 12 meses seguidos durante 1 año adicional) mejoró la función pulmonar, las puntuaciones del compromiso de la piel, la disnea y el estado de salud/discapacidad y estos efectos pueden persistir o aumentar durante varios meses después de la interrupción de tratamiento (Giacomelli *et al.*, 2017). Sin embargo, a excepción de un impacto sostenido en la disnea, todos estos efectos disminuyeron y ya no eran evidentes a los 24 meses (Giacomelli *et al.*, 2017). Además, el tratamiento con ciclofosfamida se asoció con toxicidad grave en el grupo placebo (Giacomelli *et al.*, 2017).

El estudio Alveolitis Fibrosa en Ensayos de Esclerodermia (FAST por sus siglas en inglés) no mostró una mejora en los puntos finales en el grupo en tratamiento con ciclofosfamida (Giacomelli *et al.*, 2017). A pesar de que varios estudios apoyan la ciclofosfamida en la prevención de una disminución de la función pulmonar y la muerte prematura en los pacientes con ES-EPI, la revisión sistemática reciente y el metaanálisis no confirman ninguna mejora clínicamente significativa en la función pulmonar en los pacientes tratados con ciclofosfamida (Giacomelli *et al.*, 2017).

EL MMF (un inhibidor de la proliferación de linfocitos) es una alternativa más segura y menos tóxica que la ciclofosfamida para el tratamiento de ES-EPI. El SLS II, un estudio en el que los pacientes con EPI-ES se trataron con MMF durante 2 años o ciclofosfamida durante 1 año, demostró que ambos tratamientos resultaron en una mejora significativa en las medidas previas de la función pulmonar durante el curso de 2 años del estudio (Giacomelli *et al.*, 2017). Además, el tratamiento con MMF se asoció con estabilidad clínica hasta por 36 meses y menor frecuencia de eventos adversos tempranos en comparación con los pacientes tratados con AZA (Giacomelli *et al.*, 2017).

La AZA no se recomienda como tratamiento de primera línea, aunque hay evidencia como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento para ES-EPI (Giacomelli *et al.*, 2017). La pirfenidona es una

molécula que inhibe la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos, además tiene un efecto antiinflamatorio, que se usa para el tratamiento de la FPI (Giacomelli *et al.*, 2017). Este ha demostrado ser bien tolerado y, aunque no mejoró la supervivencia, estabilizó los efectos sobre la fibrosis pulmonar progresiva (Giacomelli *et al.*, 2017).

El bosentan, un antagonista no selectivo del receptor de endotelina no mostró ningún efecto positivo en ES-EPI (Giacomelli *et al.*, 2017). El Imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, puede ser una opción terapéutica para los pacientes con ES-EPI, sobre todo con un perfil fibroso (Giacomelli *et al.*, 2017); se ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en la CVF, aunque suele ser mal tolerado. No obstante, en un estudio piloto de fase II en el 2014 con 30 pacientes realizado por el grupo de Fraticelli, en el que compararon los efectos de imatinib en dosis bajas versus placebo, los pacientes con ES-EPI, sin respuesta clínica a la ciclofosfamida, el medicamento fue bien tolerado y estabilizó la CVF en una gran proporción de los pacientes, lo que mejoró las lesiones pulmonares en TACAR (Giacomelli *et al.*, 2017).

El CAT-192, un anticuerpo humano recombinante que neutraliza el TGF-1 β , en el tratamiento del ES difuso en etapa temprana, no mostró ninguna evidencia de eficacia clínica, además se observó una mayor tasa de mortalidad (Giacomelli *et al.*, 2017). En cuanto al rituximab, se evidencia mejoría de ES-EPI, esto evita significativamente la disminución de la CVF, también se observa mejoría en la fibrosis de la piel, con un perfil de seguridad aceptable (Giacomelli *et al.*, 2017).

El tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal del receptor soluble anti-IL-6, no tiene suficiente evidencia para mejoría de la fibrosis cutánea o compromiso pulmonar en ES-EPI (Giacomelli *et al.*, 2017). Los inhibidores del FNT-alfa no se recomiendan en el manejo de ES-EPI (Giacomelli *et al.*, 2017). El abatacept no ha demostrado ser útil para el manejo de fibrosis pulmonar en ES-EPI (Giacomelli *et al.*, 2017).

El trasplante de células madre hematopoyéticas ha surgido como una nueva terapia de rescate para una variedad de enfermedades autoinmunes refractarias (Giacomelli *et al.*, 2017). En el manejo de ES-EPI se ha demostrado mejoría en algunos estudios en cuanto fibrosis cutánea, CVF y sobrevida, pero faltan datos concluyentes para su recomendación general (Giacomelli *et al.*, 2017).

El trasplante de pulmón es una opción que salva vidas para los pacientes con ES-EPI que no responden a las intervenciones farmacológicas (Giacomelli *et al.*, 2017). Los pacientes seleccionados cuidadosamente, sin afectación multiorgánica, sometidos a trasplante de pulmón, tienen morbilidad y mortalidad aceptables comparables a los pacientes sometidos a trasplante de pulmón por FPI

(Giacomelli *et al.*, 2017). Por otro lado, EULAR ha hecho una recomendación para la ciclofosfamida o trasplante de células madre hematopoyéticas en los pacientes con EPI progresivo (Kowal-Bielecka *et al.*, 2017).

Lupus Eritematoso sistémico

El LES es un trastorno autoinmune crónico y multisistémico caracterizado por la producción de autoanticuerpos nucleares (Mitoo *et al.*, 2014). Los pacientes presentan anticuerpos antinucleares (ANA) hasta en 98 %, pero otras anomalías serológicas comunes incluyen anticuerpos anti-dsDNA en un 76 %, hipocomplementemia en 71 % y anticuerpos anti-Ro (SSA) en 35 %. Hay una amplia gama de manifestaciones clínicas, que pueden afectar a casi cualquier órgano (Hannah y D'Cruz, 2019).

Las manifestaciones reumatológicas, dermatológicas y renales son comunes al igual que la afectación pleuropulmonar, alrededor del 50 %-70 % de los pacientes con LES presentan complicaciones pulmonares en algún momento del proceso de la enfermedad (Hannah y D'Cruz, 2019). Esto puede ir desde un derrame pleural pequeño asintomático hasta hemorragia pulmonar que compromete la vida (Ha *et al.*, 2018). La afectación pulmonar puede ser la presentación inicial de la enfermedad en 4 % al 5 % de los casos (Hannah y D'Cruz, 2019).

La EPI es una ocurrencia común en muchas ETC, pero en LES es una excepción, donde es un hallazgo inusual que afecta solo al 1 % al 15 % de los pacientes (Hannah y D'Cruz, 2019); rara vez es grave y la progresión clínica suele ser lenta y se estabiliza con el tiempo (Hannah y D'Cruz, 2019). Alrededor de dos tercios de los pacientes con LES demostrarán anomalías asintomáticas en las pruebas de la función pulmonar (sobre todo reducción en la CDMC) y un tercio de los pacientes con LES muestra cambios consistentes con EPI por medio de TACAR (Hannah y D'Cruz, 2019).

Fisiopatología

La patogénesis de LES es multifactorial, incluye una interacción entre factores genéticos no mendelianos de predisposición, hormonales y ambientales, lo que provoca a una alteración, tanto en la inmunidad innata como adaptativa (Mitoo *et al.*, 2014). Se caracteriza por una alteración del aclaramiento celular apoptótico por fagocitos, células B y autorreactividad de células T que conduce a una producción anormal de autoanticuerpos y la formación de complejos inmunes con antígenos nucleares y citosólicos (Hannah y D'Cruz, 2019). Los complejos inmunes pueden activar la vía clásica del sistema del complemento y contribuir con la inflamación y el daño en los órganos diana (Di Bartolomeo, Alunno y Carubbi, 2021).

Evolución

La EPI moderada o grave se observa más comúnmente en los pacientes con LES de larga data (>10 años de evolución) y en los pacientes con más de 50 años en el momento de la presentación inicial (Hannah y D'Cruz, 2019). Los pacientes con características similares a la esclerodermia tienen un mayor riesgo de desarrollo de EPI, como lo demuestra la asociación de esclerodactilia, capilares anormales en uñas, anticuerpos anti-RNP y el fenómeno de Raynaud (Hannah y D'Cruz, 2019). La EPI es una complicación del LES y tiene un efecto adverso sustancial en la calidad de vida, incluso conduce a morbilidad y mortalidad (Chen *et al.*, 2020).

Clínica

En cuanto a la clínica, como se mencionó, tanto en AR como ES, los síntomas pueden ser tos seca y disnea progresiva, pero una gran cantidad de los pacientes serán asintomáticos (Mitoo *et al.*, 2014).

Diagnóstico

Las medidas clínicas y serológicas no son particularmente útiles para diferenciar la naturaleza o gravedad de la EPI (Hannah y D'Cruz, 2019). Los altos niveles de proteína C reactiva, hipocomplementemia y la presencia de crioglobulinas también se han asociado con EPI (Hannah y D'Cruz, 2019). Anti-SS-A (anti-Ro) se ha reportado en algunos estudios hasta en el 81 % de los pacientes con neumonitis crónica (Hannah y D'Cruz, 2019).

Los anticuerpos anti doble cadena, que suelen estar elevados cuando se presenta actividad del LES, no correlacionan con el LES-EPI (Amarnani *et al.*, 2021). Por medio de TACAR se han evidenciado diversos patrones asociados con LES-EPI, incluida la NII, NO, NIL, bronquitis folicular y NIU. Bronquiolitis obliterante también se ha reportado como una manifestación inicial de LES (Amarnani *et al.*, 2021).

La NIL se ha descrito en los pacientes con LES en particular cuando se asocia con el Síndrome de Sjögren (Hannah y D'Cruz, 2019). Este se caracteriza por la formación de quistes pulmonares, una infiltración del intersticio con linfocitos policlonales y alveolitis linfocítica (Hannah y D'Cruz, 2019). El pronóstico es variable y el 50 %-60 % de los pacientes responde a corticosteroides con estabilización o mejora de la enfermedad, pero en otros hay una disminución progresiva en la función pulmonar y el desarrollo del pulmón de panal de abeja (Di Bartolomeo, Alunno y Carubbi, 2021).

La NO también se ha descrito como manifestación inicial de LES. En TACAR, NO muestra opacidades de vidrio esmerilado, consolidaciones y opacidades peribroncovasculares (Hannah y D'Cruz, 2019). Los corticoesteroides son el tratamiento de elección, los pacientes se recuperan a los pocos días después de la introducción del tratamiento y los hallazgos radiográficos muestran una mejoría en el 50 %-86 % de los pacientes (Di Bartolomeo, Alunno y Carubbi, 2021) y puede producirse una resolución espontánea (Hannah y D'Cruz, 2019). Sin embargo, en una minoría de casos, la enfermedad puede persistir y hasta un 30 % puede tener una recaída después de retirar el tratamiento (Di Bartolomeo, Alunno y Carubbi, 2021). Se han utilizado varios agentes inmunosupresores, como AZA, MMF, ciclosporina y plasmaféresis (Di Bartolomeo, Alunno y Carubbi, 2021).

Las pruebas de función pulmonar pueden mostrar un patrón restrictivo de la enfermedad y una disminución de CDMC (Hannah y D'Cruz, 2019). Algunos estudios histológicos han informado de la presencia de infiltrados intersticiales y peribronquiolares linfáticos y mononucleares en biopsias tomadas de aquellos con NII relacionados con LES (Amarnani *et al.*, 2021). Las radiografías de tórax muestran infiltraciones unilaterales o bilaterales y la histología mostrará daño en la pared alveolar, infiltración inflamatoria de células, edema, hemorragia y membranas hialinas (Mitoo *et al.*, 2014).

Tratamiento

El tratamiento de la EPI-LES es controvertido, ya que lo más probable es que esta no se deteriore gravemente con el tiempo (Tseliosy Urowitz, 2017). Sin embargo, en casos progresivos, los corticosteroides son la primera opción junto con agentes que ahorran esteroides, como MMF, AZA o ciclofosfamida (Tseliosy Urowitz, 2017). El mismo enfoque se recomienda para los casos raros de bronquiolitis obliterante con NO (Tseliosy Urowitz, 2017).

En el abordaje terapéutico de la neumonitis aguda del lupus y la HAD se recomiendan pulsos intravenosos de metilprednisolona (1 g/día durante tres días consecutivos) o altas dosis de prednisona (1-2 mg/kg) en los pacientes menos críticos (Tseliosy Urowitz, 2017). Los agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida (más comúnmente en la terapia de pulsos), la inmunoglobulina intravenosa y AZA proporcionan beneficios (Tseliosy Urowitz, 2017). La plasmaféresis se ha utilizado en HAD y no parece influir en el resultado clínico; el tratamiento de apoyo con ventilación mecánica está justificado en casos con ARDS (Tseliosy Urowitz, 2017).

Neumonitis aguda

La neumonitis aguda es parte de LES-EPI, se caracteriza por fiebre, tos, disnea, dolor torácico pleurítico e hipoxemia (Mitoo *et al.*, 2014). Se produce en el 1 % al 4 % de los pacientes, con una alta mortalidad de hasta el 50 % en el entorno agudo, puede ser la primera manifestación de LES y puede ser difícil de diferenciar de la infección grave y el síndrome de dificultad respiratoria aguda por otras etiologías (Hannah y D'Cruz, 2019); más de un 50 % de los pacientes progresa a una neumonitis intersticial crónica (Hannah y D'Cruz, 2019).

Por medio de una tomografía axial se pueden evidenciar opacidades de vidrio esmerilado y áreas de consolidación, sobre todo en lóbulos inferiores. Histológicamente, presenta daño alveolar difuso con infiltración celular inflamatoria, daño y necrosis de unidad alveolar-capilar, edema, formación de membrana hialina y hemorragia alveolar. Además, se ha descrito la capilaritis y trombosis (Hannah y D'Cruz, 2019). El daño alveolar puede mediarse por el depósito de complejos inmunes, sin embargo, no hay hallazgos diagnósticos o patognomónicos específicos (Di Bartolomeo, Alunno y Carubbi, 2021). La hemorragia alveolar difusa en LES se asocia con un mal resultado (Mathai *et al.*, 2016).

Las altas dosis de corticoesteroides son el pilar del tratamiento (Di Bartolomeo, Alunno y Carubbi, 2021). Los inmunosupresores como ciclofosfamida y AZA, medicamentos biológicos como RTX, inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) o intercambio de plasma se pueden añadir en casos refractarios graves, pero la evidencia sobre su eficacia es escasa (Di Bartolomeo, Alunno y Carubbi, 2021).

Miositis autoinmunes

Las miositis autoinmunes (MAI) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden afectar múltiples órganos aparte de los músculos, con lo cual pueden comprometer la calidad de vida. Incluye dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis por cuerpos de inclusión y miositis con traslape (MT) (Schmidt, 2018). Se caracterizan por inflamación muscular, debilidad muscular proximal y discapacidad, erupciones cutáneas distintas, ulceración, fenómeno de Raynaud, calcinosis, malignidad y EPI (Betteridge y Mchugh, 2015).

La MT es un concepto nuevo, se refiere a la asociación de miositis con características de enfermedad del tejido conectivo traslapado, como el fenómeno de Raynaud, artritis y EPI, así como las características de ES y LES, que más comúnmente están presentes en el momento del diagnóstico de miositis (Senecal *et al.*, 2017). La MT es el subgrupo de MAI más frecuente, alrededor del 50 % de los pacientes (Senecal *et al.*, 2017).

Fisiopatología

Al comprender un grupo heterogéneo de enfermedades, múltiples mecanismos se han propuesto (Schmidt, 2018). Los mecanismos inmunes celulares incluyen expansión clonal de células T CD8 citotóxicas que al hacer contacto con fibras musculares liberan sus gránulos citotóxicos con perforina y granzima B en dirección a las fibras musculares (Schmidt, 2018). Además, se ha evidenciado expansión clonal de células B (Schmidt, 2018).

Existe una secreción local de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, por lo que las fibras musculares pueden contribuir directamente con el ambiente inflamatorio en el músculo y activación local de las células inmunes (Schmidt, 2018). Los mecanismos no inmunes incluyen estrés del retículo endoplasmático, el cual ocurre cuando la capacidad para plegar proteínas se satura, activación NFκB y radicales libres como óxido nítrico, los cuales causan debilidad del musculoesquelético, incluso en ausencia de daño estructural infligido por lisis celular, agregación de proteínas o una cascada de muerte (Schmidt, 2018).

Se ha identificado que el haplotipo HLA 8.1 es un factor de riesgo de miositis. Además, se ha sugerido que la MAI está asociada con factores ambientales como la exposición a la radiación UV e infecciones (Schmidt, 2018).

Clínica general y laboratorios

Los principales síntomas incluyen un inicio agudo o subagudo de debilidad de brazos y piernas, de predominio proximal. Asimismo, se puede presentar dolor a excepción de los casos de miositis de cuerpos de inclusión que no es tan común, además los pacientes con MAI presentan elevación de creatina quinasa y enzimas hepáticas como indicadores del daño muscular (Senecal *et al.*, 2017).

Compromiso pulmonar

La EPI es común en MAI, pero también hay otras manifestaciones pulmonares como neoplasia pulmonar, hipertensión pulmonar y serositis (Schmidt, 2018). La ventilación puede verse afectada adicionalmente por la inflamación y debilidad del diafragma y otros músculos necesarios para respirar (Schmidt, 2018).

Los síntomas de EPI incluyen disnea y tos no productivos, en MAI se asocia con la presencia de anti-U-RNP, anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-MDA5 y anti-SRP (Schmidt, 2018). La EPI se asocia con una mayor tasa de mortalidad en MAI (Schmidt, 2018). Clínicamente, pueden ser desde asintomáticos hasta hipoxemia grave con síndrome de *distress* respiratorio del adulto (SDRA) (Shappley *et al.*, 2020). Las manifestaciones de EPI podrían ser la primera manifestación de MAI hasta en un 37 % de los pacientes (Shappley *et al.*, 2020).

Por medio de TACAR se evidencia reticulación, opacidad lineal y de vidrio esmerilado, engrosamiento peribroncovascular, patrón panal de abeja y bronquiectasias de tracción (Shappley *et al.*, 2020). La EPI relacionada con la miositis abarca entidades heterogéneas que se pueden dividir en dos patrones clínicos principales según curso de la enfermedad, la EPI crónica y la EPI rápidamente progresiva (Barba *et al.*, 2019).

Diagnóstico de EPI en MAI

Como se ha evidenciado en otras ETC, la sospecha clínica del compromiso pulmonar en estos pacientes es la clave del diagnóstico, ya que el compromiso pulmonar podría aparecer antes que los síntomas y signos clínicos clásicos de este tipo de enfermedades (Shappley *et al.*, 2020)

Por medio de TACAR las características más comunes incluyen reticulaciones bilaterales y opacidades de vidrio esmerilado que favorecen un patrón NII, con vidrio esmerilado y consolidaciones consistentes con NO y panal de abejas, reticulaciones y bronquiectasias de tracción que indican fibrosis avanzada común en la NIU (Shappley *et al.*, 2020).

Existen varios patrones histopatológicos asociados con MAI, hasta el 80 % se encuentran con una biopsia con características de NII. Esta se puede dividir en dos subtipos definidos como NII celular que evidencia infiltrados septales alveolares con linfocitos y células plasmáticas consistentes con un predominio inflamatorio y la NII fibromático con acumulación de colágeno que ocasiona la expansión del septo alveolar, intersticio peribronquial, del septo intralobar o pleura visceral (Shappley *et al.*, 2020).

La NIU es principalmente fibrosa con un componente inflamatorio escaso que en el contexto de la autoinmunidad franca puede ser secundaria a la etapa final del proceso inflamatorio o a la historia natural de un fenotipo en particular (Shappley *et al.*, 2020). La NO puede representar hasta el 20 % de los casos probados de biopsia de MAI-EPI y tiene la respuesta más favorable a la terapia, se define por la presencia de tejido de granulación focal en los alvéolos y sus conductos que pueden progresar para obstruir las vías respiratorias más pequeñas y aparece como áreas irregulares de opacidades de vidrio esmerilado o consolidaciones que se distribuyen en un patrón alveolar en TACAR (Shappley *et al.*, 2020).

Las pruebas de la función pulmonar son un componente sensible, pero no específico. El patrón típico es la fisiología restrictiva definida como disminución de la capacidad pulmonar total (CPT), CVF, CDMC, del volumen espiratorio forzado a 1 segundo (FEV1), disminución de la capacidad residual funcional (CFR) y volumen residual (VR) con una mayor relación FEV1:CVF (Shappley *et al.*, 2020).

Dermatomiositis

La DM presenta una amplia variedad de signos clínicos en piel como la pápula Gottron en el dorso de las manos y los dedos, un edema periorbital y eritema de la cara (erupción heliotropa), en la parte superior anterior del pecho (signo de la V) o el cuello posterior (signo del chal) (Schmidt, 2018). Además, presentan eritema periungeoal y telangiectasias, puede provocar piel agrietada y espesada de las partes ventrales y dorsales de los dedos y las manos (manos mecánicas) (Schmidt, 2018).

La inflamación muscular causa debilidad proximal que puede desarrollarse de forma aguda o subaguda (Schmidt, 2018). Existen variantes de DM clásica como el DM amiopático, en alrededor del 20 % de los casos solo hay manifestaciones cutáneas, pero sin debilidad de los músculos y sin elevación de la creatinina quinasa sérica (Schmidt, 2018). Sin embargo, este grupo presenta EPI, por lo que es un fenotipo grave y requiere un tratamiento más agresivo (Schmidt, 2018). En la DM

adermatopático la debilidad y los signos histológicos se observan similares a DM, pero sin lesiones inflamatorias de la piel (Schmidt, 2018).

El autoanticuerpo más común asociado con la forma clásica de DM es el anticuerpo Mi-2, que se encuentra en un 20 % de los pacientes con DM. Los anticuerpos MDA5 están presentes en alrededor del 10 %-30 % de los pacientes con DM, especialmente en casos con lesiones vasculíticas en la piel y EPI grave con un aumento de la mortalidad (Schmidt, 2018).

Los signos histopatológicos de DM consisten en una inflamación perimisial, atrofia perifascicular y elevación perifascicular de MHC clase 1, unión de complemento a capilares y a la superficie del sarcolema y la reducción de capilares. La tinción inmunohistoquímica de la proteína MxA es un marcador más sensible para DM que otras características patológicas clásicas, esto incluye atrofia perifascicular (Schmidt, 2018).

Polimiositis

La PM es la MAI más rara, alrededor del 5 % de todos los casos no presenta compromiso de piel. El diagnóstico de PM debe hacerse por exclusión de todos los demás tipos de miositis. Los pacientes sin erupción cutánea u otros signos patológicos de la piel y la distribución de la debilidad muscular como en PM, con o sin signos de síndrome de traslape, podrían reclasificarse, ya sea como DM adermatopático o MT. Los signos histopatológicos incluyen una invasión de fibras musculares por la presencia de células citotóxicas cendomisiales y la regulación generalizada del CMH clase I (Schmidt, 2018).

Miositis de traslape

Los pacientes con MT presentan una aparición aguda o subaguda de debilidad de brazos y piernas, con elevación profunda de las enzimas musculares. La MT se puede diagnosticar junto con otras ETC como el SS, la ES, la EMTC o el LES (Schmidt, 2018). La MT también abarca el síndrome antisintetasa (SAS), el cual consiste en una colección típica de síntomas clínicos, esto incluye miositis, fenómeno de Raynaud, artritis, manos de mecánico, EPI y presencia de anticuerpos antisintetasa (Schmidt, 2018).

El anticuerpo antisintetasa más común es el anticuerpo Jo-1, que se observa en alrededor de 30 % de los pacientes con MAI, los anticuerpos anti-PL-7 y anti-PL-12 se asocian con una mayor tasa de EPI en los pacientes con MT (Schmidt, 2018). La imagen histológica abarca una necrosis perifascicular y

de la unión perifascicular de anticuerpos de clase I y clase II, así como una unión del complemento al sarcolema (Schmidt, 2018).

Tratamiento

La mayoría de los pacientes responden al tratamiento inmunosupresor (Schmidt, 2018). Sin embargo, muchos continúan progresando porque la inflamación muscular no se puede controlar lo suficiente. El inicio retrasado del tratamiento puede conducir a un daño muscular irreversible con fibrosis o reemplazo de grasa (Shapple *et al.*, 2020).

Los esteroides son la terapia de primera línea en las presentaciones agudas de EPI, se suelen usar esteroides de dosis de pulso (500 -1000 mg/día durante 3 días) seguidos de prednisona 1 mg/kg (hasta 40-60 mg) diariamente (Shapple *et al.*, 2020). En cuanto al tratamiento de mantenimiento, el régimen oral estándar que se utiliza es prednisona 1 mg/kg diario (Shapple *et al.*, 2020).

En conjunto se pueden utilizar otros inmunosupresores con los esteroides, la selección del agente que ahorra esteroides depende de la gravedad y presencia de otras comorbilidades. esto incluye el grado de compromiso muscular, de la piel y la afectación articular en un paciente de PM / DM con o sin síndrome antisintetasa (Shapple *et al.*, 2020).

El MMF reduce la proliferación de células T y células B mediante la inactivación de la iosina monofosfato deshidrogenasa, la dosis eficaz típica es de 2000 mg-3000 mg/diariamente, con mejoría sostenida en CVF y reducción esteroides (Shapple *et al.*, 2020). La AZA es un análogo purino que también bloquea la proliferación de células T y células B, la dosis eficaz es de 2-3 mg/kg/día (Shapple *et al.*, 2020). En los pacientes con anticuerpos Jo-1 positivos, la AZA se asoció con una mejora en la función pulmonar similar a MMF (Shapple *et al.*, 2020). Se deben evaluar los niveles de actividad de la tiopurina metiltransferasa antes del inicio de AZA, lo que podría retrasar la terapia combinada inmediata en el entorno clínico (Shapple *et al.*, 2020).

El MTX inhibe el metabolismo del ácido fólico y purina, la dosis típica es de 15-25 mg por semana (Shapple *et al.*, 2020). El riesgo de toxicidad pulmonar lo convierte en una opción menos agradable en el manejo de EPI (Shapple *et al.*, 2020).

Los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina y el tacrolimus se utilizan para inhibir la activación de células T y la transducción de señal. La dosificación típica es de 1-3 mg/día para tacrolimus y 2-5 mg/kg/día para ciclosporina; puede ser una opción en los pacientes en los cuales otros inmunosupresores fallaron Shapple *et al.*, 2020).

El tratamiento con ciclosporina ocasionó una mejora de las puntuaciones de CDMC, CVF y en imágenes de TACAR en un seguimiento de 1 año del tratamiento (Shappley *et al.*, 2020).

La ciclofosfamida es un agente alquilante que se dirige principalmente a las células T, no tiene tanta evidencia en el manejo de MAI-EPI (Shappley *et al.*, 2020).

El rituximab, un anticuerpo monoclonal contra CD 20, agota la proliferación de células B, aunque hay mejora clínica en cuanto a la debilidad y el dolor muscular en MAI refractaria tratada con rituximab, la evidencia en MAI-EPI no es tan clara en cuanto al compromiso pulmonar (Shappley *et al.*, 2020).

La inmunoglobulina intravenosa se está volviendo más popular como terapia adyuvante en MAI-EPI, pero no hay suficientes datos para considerar su uso como monoterapia (Shappley *et al.*, 2020). En la EPI rápidamente progresiva, la supervivencia con corticosteroides es mucho menor con tasas de respuesta del 50 %, lo que justifica la terapia inmunosupresora adicional, principalmente la ciclosporina A y, en menor medida, la ciclofosfamida y el infliximab (Barba *et al.*, 2019).

En cuanto a la rehabilitación pulmonar, la miositis y la inflamación responden favorablemente a ejercicios de resistencia y otros entrenamientos de ejercicio en términos de tejido muscular y recuperación funcional (Shappley *et al.*, 2020). El trasplante de pulmón es actualmente el único tratamiento definitivo para la enfermedad pulmonar terminal, incluso en MAI-EPI, el consenso es considerar la derivación a un centro de trasplante para cualquier paciente que experimente un deterioro respiratorio continuo a pesar de una terapia óptima (Shappley *et al.*, 2020).

Vasculitis asociadas con ANCA (VAA)

Las vasculitis asociadas con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) afectan predominantemente a vasos pequeños, entre ellas están la granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica (PAM) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP) (Sebastiani *et al.*, 2020). Los ANCA son autoanticuerpos específicos para los antígenos ubicados en los gránulos citoplasmáticos de neutrófilos y lisosomas de monocitos, los principales autoantígenos son la mieloperoxidasa (ANCA-MPO) y la proteinasa 3 (ANCA-PR3) (Alba *et al.*, 2019).

La afectación pulmonar se observa con frecuencia en los pacientes con VAA. La prevalencia de EPI es mayor en PAM (45 % de los pacientes) que en GPA (Sebastiani *et al.*, 2020). Los anticuerpos anti-MPO son el principal subtipo ANCA asociado con EPI, corresponden a un 46 %-71 % de los casos, mientras que los anticuerpos anti-PR3 se notifican en el 0 %-29 % de los pacientes (Sebastiani *et al.*, 2020). La TACAR detecta con frecuencia anomalías pulmonares intersticiales en el VAA, hasta el 66 % de los pacientes con MPA, incluso si tienen una relevancia clínica poco clara (Sebastiani *et al.*, 2020).

Las opacidades del vidrio esmerilado, principalmente consistentes con hemorragia alveolar difusa (HAD), son comunes en MPA, pero también se notifican reticulaciones, engrosamiento septal interlobular y panal de abeja (Sebastiani *et al.*, 2020). Hay evidencia que sugiere una afectación pulmonar subclínica y temprana durante el transcurso de la enfermedad, incluso antes de la aparición de manifestaciones articulares que potencialmente pueden progresar a una enfermedad pulmonar intersticial sintomática (Lucchino *et al.*, 2020).

Epidemiología

La EPI asociada con ANCA suele aparecer sobre todo en los pacientes mayores de 65 años (Sebastiani *et al.*, 2020). La edad media en la presentación parece ser mayor en los pacientes con PAM con fibrosis pulmonar que en aquellos con vasculitis sistémica sin fibrosis pulmonar y es similar a la reportada en casos de PFI (Alba *et al.*, 2019).

La fibrosis pulmonar ocurre simultáneamente o antecede la PAM en la mayoría de los individuos afectados. En los pacientes en los que la fibrosis se diagnosticó antes de la PAM, el tiempo entre ambos eventos oscila entre unos meses y 12 años (Alba *et al.*, 2019). La prevalencia de EPI es mayor en PAM que en GPA (Alba *et al.*, 2019).

La edad >65 años en el momento del diagnóstico de VAA, hemorragia alveolar en el momento del diagnóstico y un patrón de NIU son factores independientes asociados con una supervivencia más corta en los pacientes con VAA-EPI (Sebastiani *et al.*, 2020).

Granulomatosis con poliangeítis

La GPA es una vasculitis sistémica caracterizada por lesiones granulomatosas y vasculitis necrotizante. La incidencia máxima se encuentra entre la cuarta y la séptima década de vida, sin predominio de género (Sebastiani *et al.*, 2020). Puede afectar cualquier órgano, pero las vías respiratorias superior e inferior, junto con el riñón, son los órganos más frecuentemente involucrados en la GPA (Sebastiani *et al.*, 2020).

La GPA es la vasculitis pulmonar más común, 90 % de los pacientes afectados presentan manifestaciones pulmonares heterogéneas en TACAR. esto incluye nódulos pulmonares, engrosamiento de pared bronquial segmental, líneas septales, consolidaciones, engrosamiento de la pared bronquial lobar y bronquiectasias (Sebastiani *et al.*, 2020).

La enfermedad parenquimatosa leve se asocia con nódulos no cavitados, consolidaciones, engrosamiento de la pared bronquial lobar y opacidades de vidrio esmerilado, mientras que la hemorragia alveolar o nódulos cavitados pueden ser potencialmente mortales y requerir un diagnóstico temprano y un enfoque terapéutico rápido (Sebastiani *et al.*, 2020). Los nódulos son el hallazgo más frecuente en GPA, son bilaterales sin predisposición regional, con diferente cantidad de inflamación granulomatosa y tejido necrótico en la histología, estos muestran una buena respuesta al tratamiento, sin embargo, pueden complicarse por la cavitación, sobre todo, si son de más de 2 cm de diámetro con márgenes irregulares, además pueden infectarse (Sebastiani *et al.*, 2020). Se pueden detectar consolidaciones irregulares bilaterales y, en general, representar inflamación granulomatosa con necrosis y NO (Sebastiani *et al.*, 2020).

La hemorragia alveolar, con o sin capilaritis, rara vez representa la primera manifestación clínica de GPA. El vidrio esmerilado se describe en aproximadamente el 25 % de los pacientes (Sebastiani *et al.*, 2020). Tanto las vías respiratorias superiores como las inferiores pueden afectarse hasta en el 95 % de los pacientes, se evidencia afectación traqueobronquial, engrosamiento bronquial de la pared bronquial, bronquiectasias de las vías respiratorias pequeñas, pero también estenosis bronquial segmental y subsegmental (Sebastiani *et al.*, 2020). El derrame pleural se considera la manifestación

pleural más común en los pacientes con GPA, pero también se han descrito pleuritis, nódulos pleurales y neumotórax (Sebastiani *et al.*, 2020).

Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis

La GEP es el grupo menos común entre VAA, generalmente muestra una fase prodrómica, que incluyen rinosinusitis y asma; una fase eosinofílica evidenciada en sangre y tejidos y seguida posteriormente por la fase vasculítica, estas etapas se pueden superponer entre ellas (Sebastiani *et al.*, 2020). El asma es la manifestación más común en GEP y puede preceder a la aparición de vasculitis hasta por 3-9 años (Sebastiani *et al.*, 2020).

La neumonía eosinofílica es frecuente, pero puede estar subdiagnosticada, ya que presenta manifestaciones clínicas leves y las infiltraciones pulmonares transitorias responden al tratamiento con corticosteroides (Sebastiani *et al.*, 2020). Además, se puede observar bronquiolitis hipereosinofílica y se caracteriza por bronquiectasias y anomalías en las vías respiratorias, como nódulos centrolobulillares y engrosamiento de la pared bronquial (Sebastiani *et al.*, 2020).

La inflamación vascular y la infiltración eosinofílica contribuyen al daño de órganos, la presentación clínica es heterogénea y se caracteriza comúnmente por síntomas no específicos que incluyen fiebre, fatiga, artralgia y pérdida de peso (Sebastiani *et al.*, 2020). En los pacientes con antecedentes de asma, se sospecha de GEP solo después de la aparición de eosinofilia y manifestaciones de vasculitis como mononeuritis múltiple y púrpura, entre otras (Sebastiani *et al.*, 2020).

Poliangeítis microscópica

La PAM afecta principalmente a los vasos pulmonares y renales de pequeño tamaño y se caracteriza por necrosis e inflamación de los vasos sanguíneos, ANCA y la ausencia de inflamación parenquimatosa necrotizante en la biopsia (Sebastiani *et al.*, 2020). La prevalencia de la MPA varía entre países, los signos sistémicos como pérdida de peso, fiebre y artralgias son menos frecuentes o leves (Sebastiani *et al.*, 2020). Una diferencia fundamental con GPA es la ausencia de granulomas (Sebastiani *et al.*, 2020).

La HAD secundaria a la capilaritis pulmonar es la principal manifestación pulmonar y podría ser la única manifestación de PAM (Sebastiani *et al.*, 2020). La mayoría de los pacientes muestran disnea progresiva durante unos días y síntomas inespecíficos, como tos y dolor torácico (Sebastiani *et al.*, 2020). La hemoptisis es una característica típica, pero se presenta solo en un tercio de los pacientes.

La radiografía de tórax y TACAR no suelen ser específicas, pero la aparición de opacidades pulmonares y una reducción de hemoglobina o hematocrito durante la evolución son altamente sugestivas de HAP, incluso sin hemoptisis (Sebastiani *et al.*, 2020). La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar opacidades y consolidación irregulares o difusas del espacio aéreo bilateral, generalmente generalizadas, a veces prevalentes en las zonas perihilares y en las zonas pulmonares medias e inferiores (Sebastiani *et al.*, 2020). En TACAR el vidrio esmerilado es la característica principal, sin una distribución característica y con opacidades irregulares o uniformes (Sebastiani *et al.*, 2020). La presencia de consolidaciones densas representa alvéolos llenos de sangre (Sebastiani *et al.*, 2020).

El diagnóstico de HAD por lo general se confirma por medio de LBA en donde se encuentran eritrocitos, siderófagos y ayuda a descartar infección (Sebastiani *et al.*, 2020). Si el LBA es cada vez más hemorrágico después del muestreo secuencial es una característica específica de HAD. Cuando la HAD es subaguda, la presencia de macrófagos alveolares cargados de hemosiderina en más del 20 % confirma el diagnóstico de HAD; la puntuación Golde permite cuantificar siderófagos y una puntuación >100 es patognomónica (Sebastiani *et al.*, 2020). La biopsia transbronquial no es obligatoria para el diagnóstico, esta muestra una combinación variable de sangre, lesión pulmonar aguda, deposición de hemosiderina y capilaritis. La biopsia pulmonar quirúrgica ya no se utiliza para su riesgo alto y porque rara vez ayuda a encontrar la causa del sangrado (Sebastiani *et al.*, 2020).

La HAD es una complicación grave de la PAM por el riesgo de una progresión rápida a una condición potencialmente mortal, el índice respiratorio menor de 450 en el inicio de la enfermedad, una proteína C reactiva >25 mg/L y un recuento de neutrófilos > 30 % en el líquido LBA son factores de riesgo para la progresión a la insuficiencia respiratoria (Sebastiani *et al.*, 2020).

Fisiopatología de la vasculitis asociada con ANCA

Se han planteado diversas hipótesis como posibles vías patógenas (Sebastiani *et al.*, 2020). Los episodios repetidos de hemorragia intraalveolar se han sugerido como posibles desencadenantes de un mecanismo reparador exagerado, se ha comprobado que los marcadores de sangrado alveolar crónico están aumentados, tanto en el líquido de LBA como en muestras histológicas de sujetos de VAA-EPI, a diferencia de los pacientes con EPI relacionados con otras ETC (Sebastiani *et al.*, 2020). El ANCA-MPO puede desempeñar un papel directo en la patogénesis de la fibrosis pulmonar a través de la producción de productos oxidantes, resultante de la activación de MPO (Sebastiani *et al.*, 2020).

Además, los neutrófilos activados por ANCA liberan localmente enzimas proteolíticas, como la elastasa o las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), producidas durante una forma distinta de muerte celular llamada NETosis (Sebastiani *et al.*, 2020). Las NET son capaces de activar el fibroblasto pulmonar y promover su diferenciación en miofibroblasto (Sebastiani *et al.*, 2020).

El daño pulmonar también podría ser inducido por eosinófilos, el fibroblasto pulmonar podría influir en la función y la supervivencia de los eosinófilos (Sebastiani *et al.*, 2020). La toxicidad y la isquemia parenquimatosa pulmonar crónica producida por el tabaco podría estimular la expresión MPO en células epiteliales, mientras que las citoquinas proinflamatorias podrían desencadenar una respuesta autoinmune contra MPO expresada normalmente por neutrófilos activados (Sebastiani *et al.*, 2020).

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

La disnea progresiva y la tos no productiva son los principales síntomas, otras posibles manifestaciones están asociadas con el tipo específico de vasculitis, particularmente hemorragia alveolar y hemoptisis o síntomas constitucionales, como fiebre y pérdida de peso (Alba *et al.*, 2019). En PAM y GPA la afectación vasculítica es común en piel, en el sistema nervioso periférico, en las articulaciones, en músculos y en riñón (Sebastiani *et al.*, 2020). En este tipo de pacientes tanto la afectación renal (glomerulonefritis necrosante y segmental) como EPI confieren un peor pronóstico (Sebastiani *et al.*, 2020).

En los pacientes PAM-EPI, la velocidad de eritrosedimentación (95 %) y la proteína C reactiva (73 %-79 %) aumentaron al inicio de la enfermedad; más del 60 % de estos pacientes también tienen un examen general de orina anormal (Alba *et al.*, 2019). En las pruebas de función pulmonar se evidencia más frecuentemente un patrón restrictivo con reducción de la CPT (Alba *et al.*, 2019). Se puede observar también obstrucción del flujo de aire coexistente en un tercio de estos pacientes, reducción de CDMC, reducción de la CVF e hipoxemia leve en reposo hasta en 50 % de los casos (Alba *et al.*, 2019). Las características del LBA incluyen un aumento del conteo celular en el 60 % de los pacientes, la neutrofilia es el hallazgo más frecuente (40 %-87 %), también linfocitosis (20 %) y eosinófilos (26 %) (Alba *et al.*, 2019).

Estudio de imágenes

Por medio de TACAR se detectan anomalías pulmonares intersticiales en la mayoría de los pacientes con VAA-EPI, en particular en los pacientes con MPA, incluso en los pacientes asintomáticos

(Sebastiani *et al.*, 2020). El vidrio esmerilado es el hallazgo más frecuente en los pacientes con PAM, pero también se notifican reticulaciones, engrosamiento septal interlobular y panal. Se evidencian anomalías en las vías respiratorias en el 32 %-55 % de los casos, como bronquiolitis, engrosamiento bronquial de la pared o bronquiectasias (Sebastiani *et al.*, 2020).

El patrón de NIU se describe en casi la mitad de los pacientes, mientras que NII se describe en menos de un tercio de los casos y la neumonía intersticial descamativa en aproximadamente el 15 % (Alba *et al.*, 2019). La enfermedad pulmonar suele ser simétrica, lo que afecta predominantemente los lóbulos inferiores y a las zonas periféricas del parénquima (Sebastiani *et al.*, 2020). Además, se ha notificado fibrosis pulmonar combinada con enfisema en algunos casos de PAM (Sebastiani *et al.*, 2020).

Neumonías intersticiales idiopáticas positivas de la ANCA

Los pacientes positivos para ANCA-MPO con neumonía intersticial idiopática incluyen individuos en los que la EPI precede a PAM, pero también pacientes con ANCA-MPO en los que aparentemente nunca desarrollaron un VAA (Sebastiani *et al.*, 2020). Los ANCA se puede encontrar hasta en el 5 %-10 % de los pacientes con FPI, sobre todo ANCA-MPO, mientras que los ANCA-PR3 son más raros (Sebastiani *et al.*, 2020).

Hay prevalencia del sexo femenino en las FPI positivas para ANCA, en este grupo se evidencia mayor presencia de vidrio esmerilado y patrón de panal de abeja que puede ser de moderado a grave (Sebastiani *et al.*, 2020). Existen estudios contradictorios en cuanto al pronóstico y sobrevida entre los pacientes con FPI ANCA positiva y negativa (Sebastiani *et al.*, 2020).

Tratamiento

Existe evidencia contradictoria y controversial en cuanto al tratamiento de VAA-EPI y en el progreso de la EPI en estos pacientes, pero implica la inducción de la remisión utilizando fármacos inmunosupresores altamente potentes, seguido de una fase de mantenimiento para prevenir recaídas y daños crónicos (Alba *et al.*, 2019). La terapia estándar para VAA se considera también como un posible tratamiento en estos pacientes, lo que incluye principalmente glucocorticoides sistémicos, ciclofosfamida, rituximab, MMF, MTX y AZA (Sebastiani *et al.*, 2020).

Se ha evidenciado una supervivencia más larga para los pacientes tratados con glucocorticoides en combinación con ciclofosfamida o rituximab solo en comparación con solo glucocorticoides (Sebastiani *et al.*, 2020).

En los pacientes con EPI con ANCA positivos, pero sin vasculitis, el enfoque terapéutico no debe diferir de la neumonía intersticial idiopática (Sebastiani *et al.*, 2020). A partir de la evidencia obtenida para el tratamiento de la EPI asociada con otros trastornos autoinmunes, como la ES o MAI, el MMF y el rituximab podrían ser opciones emergentes para los pacientes con fibrosis pulmonar asociada con ANCA (Alba *et al.*, 2019). En los pacientes con un patrón NIU, con similitudes histológicas y radiológicas con FPI, pueden sugerir el uso de terapias antifibróticas, como pirfenidona y nintedanib (Sebastiani *et al.*, 2020)

Síndrome de Sjögren

El SS es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por disfunción de las glándulas exocrinas y la afectación de múltiples órganos, puede ser primaria o asociada con otras ETC, como LES, AR o ES (Luppi *et al.*, 2021). Las manifestaciones extraglandulares pueden incluir piel, articulaciones, músculos, sangre, riñones, nervios periféricos, cerebro, tracto gastrointestinal y aparato respiratorio (Luppi *et al.*, 2021). Entre las manifestaciones pulmonares, la EPI es la más frecuente, aunque también pueden presentar anomalías en las vías respiratorias (Luppi *et al.*, 2021). En SS-EPI se considera la complicación pulmonar más grave, aumenta la morbimortalidad y tiene una prevalencia de alrededor del 20 % de los pacientes con SS (Luppi *et al.*, 2021).

Características clínicas

Los síntomas de presentación más comunes incluyen disnea por esfuerzo, tos no productiva e infecciones pulmonares recurrentes. Estos tienen un impacto significativo en la calidad de vida (Roca *et al.*, 2017). Hay una alta variabilidad del tiempo de inicio de SS-EPI, el 10 %-51 % de los pacientes desarrolla EPI años antes de la aparición del SS, esta es la primera manifestación del SS en aproximadamente el 10 % de los casos. El SS-EPI puede comenzar al mismo tiempo que otras manifestaciones sistémicas o en otros casos ser tardía en el curso de la enfermedad (Luppi *et al.*, 2021).

La gravedad y la extensión del SS-EPI no se correlacionan con la gravedad de las manifestaciones extrapulmonares del SS (Roca *et al.*, 2017). Los signos físicos de afectación respiratoria pueden ser mínimos o ausentes. La esclerodactilia es rara, pero los crépitos inspiratorios basales son comunes (Luppi *et al.*, 2021). En la enfermedad avanzada, puede producirse cianosis, edema y signos de HAP (Luppi *et al.*, 2021).

La NIL se ha relacionado clásicamente con el SS, pero solo ocurre en el 4 %-9 % de los casos (Luppi *et al.*, 2021). El patrón de EPI más común, tanto radiológico como patológico es la NII hasta en un 41 %-45 % de los pacientes, seguido de la NIU (10 %) y la NO (4 %) (Luppi *et al.*, 2021).

La exacerbación aguda de la EPI se define como un deterioro respiratorio agudo y clínicamente significativo, caracterizado por la evidencia de nuevas anomalías alveolares generalizadas y asociado con nuevas opacidades bilaterales de vidrio esmerilado o consolidaciones en TACAR. Además, tiene una alta tasa de mortalidad de hasta el 50 % a los 3 meses desde el inicio (Luppi *et al.*, 2021). Generalmente, consiste en daño alveolar difuso superpuesto a una EPI crónica, los pacientes con un

patrón de NIU parecen tener un mayor riesgo de esta complicación independientemente de la enfermedad subyacente (Luppi *et al.*, 2021).

Los factores pronósticos asociados con la aparición de SS-EPI incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, la duración de la enfermedad, tabaquismo, un aumento de anticuerpos antinucleares o el título del factor reumatoide, junto con la presencia de anti-SSA Ro52, bajos niveles de C3 circulante y un aumento en el nivel de proteína C reactiva (Luppi *et al.*, 2021). Los pacientes con SS tienen un mayor riesgo de desarrollo del linfoma no Hodgkin (LNH), hasta en un 5 %-10 % de los pacientes (Luppi *et al.*, 2021). La presentación radiológica puede ser heterogénea, esto incluye nódulos solitarios o multifocales e infiltrados alveolares bilaterales, también puede presentarse como una EPI con opacidades de vidrio esmerilado (Luppi *et al.*, 2021).

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar pueden detectar una falla ventilatoria restrictiva, caracterizada por una menor CVF, aumento del FEV1, asociada con una disminución de CDMC, incluso en ausencia de síntomas (Roca *et al.*, 2017). En la etapa temprana puede caracterizarse por una reducción del CDMC junto con una CVF preservado, porque CDMC es altamente sensible para predecir la presencia de EPI (Roca *et al.*, 2017).

Cuando se observa una desproporción entre la reducción de CDMC y la estabilidad de la CVF, esta podría deberse a que la inflamación causa engrosamiento de la membrana alveolar lo que reduce el CDMC, mientras que el deterioro de la CVF comienza generalmente más tarde, cuando la fibrosis ya está avanzada (Roca *et al.*, 2017). Además, podría deberse a la presencia de una modificación inicial del árbol vascular que caracteriza una HAP, aunque es rara en el SS (Luppi *et al.*, 2021).

Los pacientes con SS primario también pueden mostrar un patrón obstructivo y restrictivo mixto en las pruebas de función pulmonar, secundario a las vías respiratorias y a la enfermedad parenquimatosa pulmonar (Luppi *et al.*, 2021). Los niveles de oxígeno arterial generalmente se conservan bien, hasta que la enfermedad está avanzada (Luppi *et al.*, 2021).

Estudio imagenológico

Los patrones radiológicos más comunes son NII, NIU y NIL en TACAR (Luppi *et al.*, 2021). Estos incluyen una combinación variable de opacidades en vidrio esmerilado, anomalías reticulares,

consolidación, panal de abejas, quistes, nódulos y también bronquiectasias (Roca *et al.*, 2017). Esta heterogeneidad y complejidad también se refleja en estudios histológicos (Luppi *et al.*, 2021).

La afectación bronquial se observa, tanto en vías respiratorias grandes como pequeñas. Esto incluye bronquiectasias y atrape aéreo, este último probablemente refleja bronquiolitis obliterante constrictiva que frecuentemente acompaña a las bronquiectasias (Luppi *et al.*, 2021).

Los quistes de paredes delgadas con forma regular son consistentes con NIL, por lo general se intercalan en parénquima pulmonar sin gradiente obvio (Luppi *et al.*, 2021). Además, se reconoce la asociación de NIL y amiloidosis en los pacientes con SS, la cual se indica con grandes nódulos irregulares sólidos, caracterizados variablemente por una calcificación en forma extraña (Luppi *et al.*, 2021). Esta relación también produce un mayor riesgo de linfoma pulmonar, cuyo diagnóstico no puede determinarse exclusivamente por radiología (Luppi *et al.*, 2021).

El pronóstico en SS-EPI se asocia con algunas características en la TACAR. Los pacientes con bronquiectasias tienen un mayor riesgo de infección respiratoria y neumonía (Luppi *et al.*, 2021). El grado de compromiso parenquimatoso también implica mayor riesgo de progresión (Luppi *et al.*, 2021).

Histopatología

El patrón más común es NII, consiste en fibrosis intersticial homogénea sin alteración arquitectónica significativa y focos fibroblásticos, el subtipo NII celular es el más común (Luppi *et al.*, 2021). En el patrón de NIU se evidencian cicatrices densas que oscurecen el marco alveolar y alternan con pulmón normal y se combinan con focos fibroblásticos activos (Luppi *et al.*, 2021).

El patrón de panal de abeja, que se define como una ampliación del espacio aéreo incrustado en un pulmón arquitectónicamente anormal, puede estar presente o ausente en la NIU, pero generalmente está ausente en NII (Luppi *et al.*, 2021). Pueden presentar infiltración linfoplasmática intersticial/perivascular, bronquiolitis celular, folículos linfoides a veces con centros germinales y pleuritis (Luppi *et al.*, 2021).

El patrón NIL se puede asociar con quistes bronquioalveolares, amiloidosis y granulomas. Estos últimos pueden ser discretos y bien formados y no son poco frecuentes en el SS, aunque su presencia debe conducir a una exclusión de la infección o sarcoidosis asociada (Luppi *et al.*, 2021). La infiltración celular puede producir hiperplasia linfoide nodular, cuando la infiltración linfoplasmática es bastante densa el diagnóstico diferencial con linfoma (particularmente del tipo MALT) puede ser difícil y requiere evaluación inmunohistoquímica y a veces molecular (Luppi *et al.*, 2021).

El patrón de NO consiste en tapones intraalveolares de tejido conectivo suelto a veces asociado con fibrina (Luppi *et al.*, 2021). El DAD es inusual en el SS y puede presentarse de nuevo o como una exacerbación aguda de una EPI crónica subyacente (Luppi *et al.*, 2021).

Diagnóstico

El examen clínico se considera una herramienta insensible, la presencia y gravedad de la fatiga, la disnea de esfuerzo y la tos muestran una mala relación con la evidencia objetiva de EPI (Luppi *et al.*, 2021). Los síntomas respiratorios también pueden ser el resultado de factores extrapulmonares, esto incluye limitación vascular pulmonar, afectación cardíaca, limitación musculoesquelética, afectación de la pared torácica, enfermedad articular o debilidad muscular y anemia (Luppi *et al.*, 2021). Al examen físico se pueden evidenciar crépitos finos inspiratorios bibasales (Roca *et al.*, 2017). Las pruebas de función pulmonar son útiles para diagnosticar y tamizar a los pacientes con SS-EPI y muestran una falla ventilatoria restrictiva, caracterizada por una reducción de CDMC y CVF, con un FEV1 normal (Roca *et al.*, 2017).

La TACAR es muy sensible en la detección de anomalías pulmonares incluso en los pacientes asintomáticos. Se evidencian anomalías intersticiales en aproximadamente un tercio de los pacientes con SS (Luppi *et al.*, 2021). Los patrones de la TACAR pueden dividirse en anomalías en las vías respiratorias, fibrosis intersticial y neumonía intersticial linfoide (Luppi *et al.*, 2021).

Pronóstico

La evaluación de la gravedad, la progresión y la respuesta al tratamiento se basan en la integración de cambios sintomáticos, tendencias de la función pulmonar y, en los pacientes seleccionados, la evaluación por TACAR (Roca *et al.*, 2017). En ausencia de una restricción extrapulmonar importante debido a la enfermedad pleural o debilidad muscular, los cambios en la CVF son específicos de EPI (Roca *et al.*, 2017). La progresión de la enfermedad se puede detectar con una disminución de la CVF de $\geq 10\%$ o una disminución en el CDMC de $\geq 15\%$ en 6-12 meses (Roca *et al.*, 2017).

La disminución en la prueba de la distancia de caminata de 6 minutos es un fuerte predictor independiente de mortalidad en pacientes con FPI y EPI (Luppi *et al.*, 2021). La ocurrencia de una desaturación ($\leq 88\%$) durante o al final de la distancia de caminata de 6 minutos y el cambio en la saturación arterial de oxígeno durante una prueba de caminata de 6 minutos se han encontrado como predictores significativos de mortalidad (Luppi *et al.*, 2021). Tanto una línea de base de la prueba de

caminata de 6 minutos menor a 250 metros como una disminución de más de 50 metros desde el inicio a las 24 semanas se asociaron con un aumento significativo de la mortalidad (Luppi *et al.*, 2021). La limitación del ejercicio puede considerarse multifactorial, esto incluye deterioro del intercambio de gas e HAP, disfunción ventilatoria y disfunción muscular (Roca *et al.*, 2017). Los datos sobre el pronóstico de SS-EPI son limitados y heterogéneos, los factores de riesgo asociados con la muerte parecen ser un FEV1 y CVF más bajos, la puntuación en la TACAR, un mayor nivel de PCO2 en muestreo de gas sanguíneo arterial, un mayor número de reticulaciones en TACAR y focos linfoblásticos en biopsia (Luppi *et al.*, 2021).

Los pacientes con niveles más altos en el biomarcador sérico Krebs von den Lungen-6 >800 U/ml mostraron una mayor tasa de mortalidad (Luppi *et al.*, 2021). Por el contrario, la ausencia de panal de abejas y mayores niveles de PO2 se asocian con la supervivencia (Luppi *et al.*, 2021). La afectación digestiva, especialmente la disfunción esofágica, se correlaciona con la aparición de ES-EPI, la dismotilidad esofágica se encuentra hasta el 33.3 % de los pacientes con SS y puede provocar microaspiraciones repetidas de contenido ácido en los pulmones, lo que puede resultar en EPI histológico (Roca *et al.*, 2017).

Tratamiento

El régimen terapéutico óptimo todavía no se ha determinado, se debe evaluar la edad y presencia de comorbilidades, progresión y gravedad de la afectación pulmonar, histopatología o patrón TACAR de EPI, actividad y gravedad de otras manifestaciones sistémicas del SS (Luppi *et al.*, 2021). En los pacientes asintomáticos, con EPI leve o no progresiva y sin anomalías significativas en las pruebas de función pulmonar, una estrategia expectante podría ser aceptable, mientras que los glucocorticoides, solos o en combinación con fármacos inmunosupresores, generalmente representan el tratamiento de primera línea en los pacientes con enfermedad progresiva o grave (Luppi *et al.*, 2021).

Los glucocorticoides se utilizan empíricamente en la dosis inicial de 0,5-1 mg/kg de prednisona diariamente (Roca *et al.*, 2017). Los medicamentos inmunosupresores se pueden proponer como tratamiento de primera línea o como terapia de mantenimiento o como ahorradores de esteroides (Luppi *et al.*, 2021).

En enfermedades graves y progresivas, el tratamiento inmunosupresor en combinación con glucocorticoides, puede ser terapia de primera línea (Roca *et al.*, 2017). La ciclofosfamida y MMF se

encuentran entre los fármacos inmunosupresores más se utilizan, pueden reducir la dosis acumulada de esteroides y mejorar la eficacia del tratamiento (Luppi *et al.*, 2021).

La eficacia de la ciclofosfamida se ha evaluado principalmente en ES y en los pacientes con patrón NII, pero solo se han descrito pequeñas series de casos en SS-EPI (Luppi *et al.*, 2021). El MMF se ha propuesto como terapia de primera línea y para mantenimiento, se asoció con estabilidad o mejora de la función pulmonar (Luppi *et al.*, 2021).

Otros inmunosupresores, como AZA, inhibidores de la calcineurina, MTX, se utilizan rara vez (Luppi *et al.*, 2021). El RTX tiene eficacia en el tratamiento de la manifestación sistémica de ETC, en particular la vasculitis y la artritis, pero los datos sobre el tratamiento de EPI en ETC, son limitados y parcialmente contradictorios (Luppi *et al.*, 2021).

Las terapias antifibróticas, como el nintedanib, pueden tener un efecto beneficioso en los pacientes con EPI fibrosante progresivo, incluidos los asociados al SS (Luppi *et al.*, 2021). En los pacientes con SS se ha demostrado que la asociación entre pirfenidona y MMF es segura y la asociación entre un fármaco antifibrótico y un agente inmunosupresor tradicional se ha descrito en los pacientes con ETC-EPI (Luppi *et al.*, 2021).

La terapia conservadora puede estar asociada con el tratamiento farmacológico o puede recomendarse para los pacientes con enfermedad leve y no progresiva o contraindicaciones a fármacos inmunosupresores, incluyen rehabilitación pulmonar, apoyo psicológico y educativo (Luppi *et al.*, 2021). La suplementación con oxígeno puede ser una terapia paliativa importante para mejorar la calidad de vida en los pacientes con enfermedad pulmonar grave, esta reduce los síntomas respiratorios durante las actividades diarias (Luppi *et al.*, 2021). El trasplante de pulmón puede ser una opción en la EPI en etapa final (Luppi *et al.*, 2021).

Enfermedad intersticial pulmonar asociada con medicamentos.

La enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos ocurre cuando la exposición a un medicamento causa inflamación y fibrosis del intersticio pulmonar. Más de 350 medicamentos pueden causarlo y es un diagnóstico de descarte (Skeoch *et al.*, 2018). La EPI inducida por drogas es raro, con una prevalencia de aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con metotrexato, leflunomida, sulfasalazina o inhibidores de FNT-alfa (Fragoulis *et al.*, 2019).

Hay diversas familias de medicamentos relacionadas con EPI, como los quimioterapéuticos, entre ellos la bleomicina, gemcitabina, terapias dirigidas por el receptor de factor de crecimiento epidérmico,

inhibidores de mTOR e inhibidores del *checkpoint* inmune, también antibióticos como la nitrofurantoina y la daptomicina, antiarrítmicos como la amiodarona, pero bajo la premisa de la EPI-ETC, es importante destacar el papel de los FARME (Skeoch *et al.*, 2018).

Los FARME se utilizan ampliamente en la AR y otras ETC con MTX como tratamiento de primera línea (Fragoulis *et al.*, 2019). Este es el medicamento que se sospecha con mayor frecuencia para causar toxicidad pulmonar, principalmente en los primeros 6-12 meses desde el inicio del tratamiento (Fragoulis *et al.*, 2019).

El patrón radiológico de la neumonitis inducida por MTX se asemeja típicamente al patrón de neumonitis hipersensibilidad con nódulos centrilobulres difusos y opacidades de vidrio esmerilado. Otros patrones radiológicos de EPI son poco comunes (Fragoulis *et al.*, 2019). La EPI inducida por MTX tiene un tiempo y una velocidad variable de inicio y no depende aparentemente de la dosis (Skeoch *et al.*, 2018).

Agentes biológicos como los inhibidores del FNT-alfa también están asociados con la toxicidad pulmonar, los factores de riesgo de lesiones pulmonares son la edad avanzada, la terapia inmunosupresora concomitante y EPI preexistente (Fragoulis *et al.*, 2019). Además, se han evidenciado datos de EPI en el tratamiento con tocilizumab y rituximab (Skeoch *et al.*, 2018).

La EPI asociada con leflunomida se relaciona con el uso de dosis altas de carga y bajo peso corporal, así como el tabaquismo y uso previo de MTX (Skeoch *et al.*, 2018).

La fisiopatología no está del todo clara y depende del medicamento culpable, pero se han evidenciado ciertos factores de riesgo en común como la edad avanzada en el tratamiento con bleomicina, gemcitabina, agentes dirigidos a EGFR, leflunomida, MTX, amiodarona y nitrofurantoína (Skeoch *et al.*, 2018). La enfermedad pulmonar preexistente, como la fibrosis pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente, bronquiectasias y asbestosis (Skeoch *et al.*, 2018).

Los fumadores tienen un mayor riesgo en el tratamiento con gemcitabina, agentes dirigidos por EGFR y metotrexate (Skeoch *et al.*, 2018). El sexo masculino se ha notificado como un factor de riesgo en algunos estudios posteriores al tratamiento con inhibidores de EGFR, pemetrexed, metotrexato y amiodarona (Skeoch *et al.*, 2018). Otros factores de riesgo potencial incluyen susceptibilidad genética, mayor consumo de alcohol, disfunción renal y diabetes (Skeoch *et al.*, 2018).

El diagnóstico es de descarte y como en otras intersticiopatías pulmonares, hay hallazgos en la TACAR (como el vidrio esmerilado, pavimento loco, entre otros) que producen patrones que semejan NO y NII que pueden ayudarnos al diagnóstico, así como pruebas de función pulmonar con

disminución del CDMC, la CVF y un patrón restrictivo (Skeoch *et al.*, 2018). El tratamiento más usado son los glucocorticoides, pero faltan estudios para brindar recomendaciones como indicación estandarizada (Skeoch *et al.*, 2018).

Neumonía Intersticial con características autoinmunes

La EPI es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por inflamación o fibrosis de los pulmones; hay varios casos que son reconocidos como EPI inclasificable, debido a la incapacidad de llegar a un diagnóstico definitivo. Algunos de ellos muestran manifestaciones autoinmunes que no cumplen con los criterios de clasificación de una ETC determinada, en los últimos años se ha implementado el término de neumonía intersticial con características autoinmunes (NICAI) para este subconjunto en particular (Ferri *et al.*, 2016).

La NICAI es una clasificación de investigación propuesta por la Sociedad Respiratoria Europea/Grupo de Trabajo de la Sociedad Torácica Americana sobre formas indiferenciadas de enfermedad intersticial asociada con la enfermedad del tejido conectivo, como un paso inicial para definir, identificar y estudiar uniformemente a los pacientes con EPI que tienen características de autoinmunidad, pero que no tienen una enfermedad de tejido conectivo caracterizable (Graney *et al.*, 2019). Antes del diagnóstico de NICAI hay requisitos que se deben cumplir, por ejemplo, las personas deben tener pruebas de neumonía intersticial por imágenes (TACAR) o por biopsia pulmonar quirúrgica; las causas conocidas de neumonía intersticial deben haber sido excluidas después de una evaluación clínica exhaustiva y los pacientes no cumplen con los criterios para un ETC caracterizable (Graney *et al.*, 2019).

Los criterios de clasificación se organizan en tres dominios; un dominio clínico que consta de características extratorácicas específicas; un dominio serológico que consiste en autoanticuerpos circulantes específicos y un dominio morfológico que consiste en características específicas de imágenes torácicas, rasgos histopatológicos o rasgos fisiológicos pulmonares (Graney *et al.*, 2019). Para clasificarse como NICAI, el individuo debe cumplir con todos los requisitos previos y tener al menos una característica de al menos dos de los tres dominios (Graney *et al.* 2019).

El dominio clínico consiste en características extratorácicas que sugieren una ETC subyacente, pero por sí solos ninguno es diagnóstico de un CTD específico (Graney *et al.* 2019). Las características incluyen manos de mecánicas, ulceración digital de la punta, artritis inflamatoria o rigidez articular matutina poliarticular que dura más de sesenta minutos, palmar telangiectasia, fenómeno de Raynaud, edema digital inexplicable y signo de Gottron (Graney *et al.*, 2019).

El dominio serológico consiste en autoanticuerpos que están asociados con ETC y excluyen marcadores no específicos de inflamación como la tasa de sedimentación de eritrocitos o la proteína reactiva C (Graney *et al.*, 2019). Los autoanticuerpos por sí solos no parecen afectar el pronóstico o

el manejo en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática típica y sin manifestación extrapulmonar (Cottin, 2016)

Para los anticuerpos menos específicos-anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR)– se requieren títulos suficientemente altos para cumplir con los criterios de dominio serológico (Graney *et al.*, 2019).

Las pruebas inmunológicas desempeñan un papel importante en la detección de una ETC potencialmente no reconocida en los pacientes con EPI, especialmente cuando otras características dermatológicas, artríticas o miopáticas son sutiles o ausentes (Jee *et al.*, 2017). El dominio morfológico consta de 3 subdominios, patrones radiográficos por TACAR, características histopatológicas de la biopsia quirúrgica y compromiso multicompartimental torácico (pleura, pericardio, vía área respiratoria o vasculopatía pulmonar) (Graney *et al.* 2019).

Diferenciar la EPI asociada con ETC (EPI-ETC) de una NII, particularmente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), es importante porque la EPI-ETC tiene un pronóstico más favorable y las opciones terapéuticas disponibles difieren significativamente entre ambas (Graney *et al.*, 2019). La NICAI como clasificación todavía se encuentra en estudio, pero se ha evidenciado que este patrón de enfermedad tiene mejor pronóstico que NII, por lo que es un campo de interés en auge (Graney *et al.*, 2019).

Conclusiones

Las ETC son desórdenes que se caracterizan por daño mediado por autoinmunidad y la presencia de anticuerpos en la circulación, pueden comprometer varios órganos, dentro de ellos el compromiso pulmonar puede presentarse, desde asintomático o una disnea crónica progresiva hasta insuficiencia respiratoria. La EPI podría ser la primera manifestación de una ETC o presentarse de una forma tardía. Las EPI se caracterizan por inflamación y alteración del intersticio pulmonar, produciendo fibrosis y compromiso del intercambio gaseoso. Una característica común en ETC-EPI es que la presentación inicial a una edad tardía (mayores de 65 años) y una evolución crónica/prolongada implica a una enfermedad más agresiva y con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad.

Por medio de TACAR se puede establecer el patrón imagenológico de EPI y este tiene por lo general correlación histopatológica, con lo que se podría definir la gravedad y el pronóstico y si el paciente se podría beneficiar de tratamiento antiinflamatorio o antifibrótico o ambos.

Las pruebas de función pulmonar son útiles para valorar el estadio clínico y la progresión de la enfermedad y, a la vez, definir en algunos pacientes la conducta clínica, tanto inmunosupresora como la opción de trasplante pulmonar. La rehabilitación pulmonar puede mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, hay que valorar la necesidad de oxígeno suplementario en cada paciente.

La AR-EPI clínicamente significativa se identifica hasta en 2 %-10 % de los pacientes con AR, se relaciona con tabaquismo y la citrulinación proteica que implica a daño intersticial, el patrón más común de EPI es NII. Los hallazgos tomográficos de reticulación y el panal de abeja (NIU) eran los mayores indicadores pronósticos de enfermedades progresivas y terminales

La ES-EPI se relaciona con el HLAB1*11 y anticuerpos antitopoisomerasa 1, fisiopatológicamente se ha evidenciado un componente vascular y autoinflamatorio en el mecanismo de daño intersticial. El compromiso esofágico también promueve el daño intersticial pulmonar por broncoaspiración crónica. El LES-EPI es inusual, a pesar de que el anti-dsDNA habla de actividad de LES, no se relaciona directamente con el compromiso pulmonar intersticial. Las manifestaciones pulmonares en LES pueden comprometer tanto la vía respiratoria, el parénquima pulmonar, la pleura y la pared torácica. La neumonitis aguda se presenta en el 1 % al 4 % de los pacientes, con una alta mortalidad de hasta el 50 % en el entorno agudo.

En la MAI-EPI, el concepto nuevo de MT se refiere a la asociación de miositis con características de enfermedad del tejido conectivo traslapado y es ahora el subgrupo de MAI más frecuente, se considera la PM-EPI como una manifestación rara. Se ha identificado que el haplotipo HLA 8.1 es un factor de

riesgo de miositis, además MAE-EPI está asociada con factores ambientales como la exposición a la radiación UV e infecciones.

En VAA-EPI, la prevalencia de EPI es mayor en PAM, en esta patología la HAD tiene un componente clínico muy importante, tanto para el diagnóstico como en el pronóstico. Con la GEP se hace evidente que un paciente previamente conocido asmático con deterioro pulmonar progresivo se debe descartar autoinmunidad más allá del componente alérgico, sobre todo cuando se evidencia daño importante por medio de TACAR.

El SS-EPI se considera la complicación pulmonar más grave de SS aumenta la morbimortalidad y tiene una prevalencia de alrededor del 20 % en SS. La gravedad y la extensión del SS-EPI no se correlacionan con la gravedad de las manifestaciones extrapulmonares del SS. Es necesario recordar que los pacientes con SS tienen mayor riesgo de LNH y este puede evidenciarse por medio de TACAR y el diagnóstico diferencial entre LNH y la EPI puede ser difícil. En SS también puede tener compromiso esofágico y producir broncoaspiración crónica

Es importante destacar que algunos medicamentos inmunosupresores, como el MTX, pueden provocar toxicidad pulmonar, por lo que no se deben obviar en el diagnóstico diferencial. El concepto nuevo de clasificación de NICAI comprende una nueva rama de abordaje clínico y terapéutico en EPI, está pendiente su validación, pero permite tener una nueva herramienta para el manejo general de EPI.

Bibliografía

- Alba, M. A., Flores-Suárez, L. F., Henderson, A. G., Xiao, H., Hu, P., Nachman, P. H., Falk, R. J. y Charles Jennette, J. (2017). Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmunity reviews*, 16(7), 722–729. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.008>
- Amarnani, R., Yeoh, S. A., Denny, E. K. y Wincup, C. (2021). Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in medicine*, 7, 610257. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.610257>
- Atzeni, Fabiola *et al.* (2018). Interstitial Lung Disease in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14(1), 69–82. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1411190>.
- Barba, T., Fort, R., Cottin, V., Provencher, S., Durieu, I., Jardel, S., Hot, A., Reynaud, Q. y Lega, J. C. (2019). Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 18(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.013>
- Barnes, H., Holland, A. E., Westall, G. P., Goh, N. S. y Glaspole, I. N. (2018). Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. The Cochrane database of systematic reviews, 1(1), CD010908. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010908.pub2>
- Bendstrup, E., Møller, J., Kronborg-White, S., Prior, T. S. y Hyldgaard, C. (2019). Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *Journal of clinical medicine*, 8(12), 2038. <https://doi.org/10.3390/jcm8122038>.
- Betteridge, Z. y McHugh, N. (2016). Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *Journal of internal medicine*, 280(1), 8–23. <https://doi.org/10.1111/joim.12451>
- Brito, Y., Glassberg, M. K. y Ascherman, D. P. (2017). Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Current rheumatology reports*, 19(12), 79. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0701-5>
- Chen, Y., Wang, Y., Chen, X., Liang, H. y Yang, X. (2020). Association of Interstitial Lung Disease With Clinical Characteristics of Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of rheumatology*, 35(2), 239–246. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2020.7583>
-

-
- Cottin V. (2013). Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 22(129), 273–280. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003013>
- Cottin V. (2016). Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 21(2), 245–258. <https://doi.org/10.1111/resp.12588>
- Di Bartolomeo, S., Alunno, A. y Carubbi, F. (2021). Respiratory Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(3), 276. <https://doi.org/10.3390/ph14030276>
- Doyle, T. J. y Dellaripa, P. F. (2017). Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*, 152(6), 1283–1295. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.015>
- Doyle, Tracy J. *et al.* (2018). Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Antisynthetase Syndrome: A Multicenter Retrospective Case Review. *Journal of Rheumatology* 45(6), 841–50.
- England, B. R. y Hershberger, D. (2020). Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Current opinion in rheumatology*, 32(3), 255–263. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000703>
- Ferri, C., Manfredi, A., Sebastiani, M., Colaci, M., Giuggioli, D., Vacchi, C., Della Casa, G., Cerri, S., Torricelli, P. y Luppi, F. (2016). Interstitial pneumonia with autoimmune features and undifferentiated connective tissue disease: Our interdisciplinary rheumatology-pneumology experience, and review of the literature. *Autoimmunity reviews*, 15(1), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.09.003>
- Fragoulis, G. E., Nikiphorou, E., Larsen, J., Korsten, P. y Conway, R. (2019). Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Frontiers in medicine*, 6, 238. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00238>
- Giacomelli, R., Liakouli, V., Berardicurti, O., Ruscitti, P., Di Benedetto, P., Carubbi, F., Guggino, G., Di Bartolomeo, S., Ciccia, F., Triolo, G. y Cipriani, P. (2017). Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatology international*, 37(6), 853–863. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3636-7>
-

-
- Graney, B. A. y Fischer, A. (2019). Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(5), 525–533. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-565CME>
- Ha, Y. J., Lee, Y. J. y Kang, E. H. (2018). Lung Involvements in Rheumatic Diseases: Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *BioMed research international*, 2018, 6930297. <https://doi.org/10.1155/2018/6930297>
- Hannah, J. R. y D'Cruz, D. P. (2019). Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 40(2), 227–234. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685537>
- Hernández-González, F., Prieto-González, S., Brito-Zeron, P., Cuerpo, S., Sanchez, M., Ramírez, J., Agustí, C., Lucena, C. M., Paradelo, M., Grafia, I., Espinosa, G. y Sellares, J. (2020). Impact of a systematic evaluation of connective tissue disease on diagnosis approach in patients with interstitial lung diseases. *Medicine*, 99(4), e18589. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018589>
- Jee, A. S., Adelstein, S., Bleasel, J., Keir, G. J., Nguyen, M., Sahhar, J., Youssef, P. y Corte, T. J. (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. <https://doi.org/10.3390/jcm6050051>
- Kawano-Dourado, L. y Lee, J. S. (2021). Management of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinics in chest medicine*, 42(2), 295–310. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.010>
- Kelly, B. T. y Moua, T. (2018). Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 23(6), 600–605. <https://doi.org/10.1111/resp.13254>
- Kim, Eunice J., Harold R. Collard, and Talmadge E. King. 2009. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern. *Chest* 136(5): 1397–1405. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0444>.
- Koo, S. M. y 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. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.212>
-

-
- Koo, S. M., Kim, S. Y., Choi, S. M., Lee, H. K. y Korean Interstitial Lung Diseases Study Group (2019). Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 5. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 82(4), 285–297. <https://doi.org/10.4046/trd.2019.0009>
- Kowal-Bielecka, Otylia *et al.* (2017). Update of Eular Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76(8): 1327 LP – 1339. <http://ard.bmj.com/content/76/8/1327.abstract>.
- Lucchino, B., Di Paolo, M., Gioia, C., Vomero, M., Diacinti, D., Mollica, C., Alessandri, C., Diacinti, D., Palange, P. y Di Franco, M. (2020). Identification of Subclinical Lung Involvement in ACPA-Positive Subjects through Functional Assessment and Serum Biomarkers. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 5162. <https://doi.org/10.3390/ijms21145162>
- Luppi, F., Sebastiani, M., Silva, M., Sverzellati, N., Cavazza, A., Salvarani, C. y Manfredi, A. (2020). Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clinical and experimental rheumatology*, 38 Suppl 126(4), 291–300.
- Mathai, S. C. y Danoff, S. K. (2016). Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 352, h6819. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6819>
- Meyer K. C. Mathai, S. C. y Danoff, S. K. (2016). Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 352, h6819. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6819>
- Mittoo, S. y Fell, C. D. (2014). Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 35(2), 249–254. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371537>
- Montesi, S. B., Fisher, J. H., Martínez, F. J., Selman, M., Pardo, A. y Johansson, K. A. (2020). Update in Interstitial Lung Disease 2019. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(4), 500–507. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0360UP>
- Oldham, Justin M. *et al.* (2016). Characterisation of Patients with Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *European Respiratory Journal*, 47(6), 1767–75. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01565-2015>.
- Oliveira, R. P., Ribeiro, R., Melo, L., Grima, B., Oliveira, S. y Alves, J. D. (2020). Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Pulmonology*, S2531-0437(20)30004-0. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.01.004>
-

-
- Perelas, Apostolos, Richard M. Silver, Andrea V. Arrossi, and Kristin B. Highland. (2020). Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(3), 304–20. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1)
- Roca, F., Dominique, S., Schmidt, J., Smail, A., Duhaut, P., Lévesque, H. y Marie, I. (2017). Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*, 16(1), 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.017>
- Ryerson, C. J. y Collard, H. R. (2013). Update on the diagnosis and classification of ILD. *Current opinion in pulmonary medicine*, 19(5), 453–459. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328363f48d>
- Schmidt J. (2018). Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *Journal of neuromuscular diseases*, 5(2), 109–129. <https://doi.org/10.3233/JND-180308>
- Sebastiani, M., Manfredi, A., Vacchi, C., Cassone, G., Faverio, P., Cavazza, A., Sverzellati, N., Salvarani, C. y Luppi, F. (2020). Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clinical and experimental rheumatology*, 38 Suppl 124(2), 221–231.
- Senécal, J. L., Raynauld, J. P. y Troyanov, Y. (2017). Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N. J.)*, 69(5), 878–884. <https://doi.org/10.1002/art.40063>
- Shapple, C., Paik, J. J. y Saketkoo, L. A. (2019). Myositis-Related Interstitial Lung Diseases: Diagnostic Features, Treatment, and Complications. *Current treatment options in rheumatology*, 5(1), 56–83. <https://doi.org/10.1007/s40674-018-0110-6>
- Skeoch, S., Weatherley, N., Swift, A. J., Oldroyd, A., Johns, C., Hayton, C., Giollo, A., Wild, J. M., Waterton, J. C., Buch, M., Linton, K., Bruce, I. N., Leonard, C., Bianchi, S. y Chaudhuri, N. (2018). Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 7(10), 356. <https://doi.org/10.3390/jcm7100356>
- Solomon, J. J., Chung, J. H., Cosgrove, G. P., Demoruelle, M. K., Fernández-Pérez, E. R., Fischer, A., Frankel, S. K., Hobbs, S. B., Huie, T. J., Ketzer, J., Mannina, A., Olson, A. L., Russell, G., Tsuchiya, Y., Yunt, Z. X., Zelarney, P. T., Brown, K. K. y Swigris, J. J. (2016). Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *The European respiratory journal*, 47(2), 588–596. <https://doi.org/10.1183/13993003.00357-2015>
-

-
- Spagnolo, P., Lee, J. S., Sverzellati, N., Rossi, G. y Cottin, V. (2018). The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N. J.)*, 70(10), 1544–1554. <https://doi.org/10.1002/art.40574>
- Tselios, K. y Urowitz, M. B. (2017). Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Current rheumatology reviews*, 13(3), 206–218. <https://doi.org/10.2174/1573397113666170704102444>
- Wu, E. K., Ambrosini, R. D., Kottmann, R. M., Ritchlin, C. T., Schwarz, E. M. y Rahimi, H. (2019). Reinterpreting Evidence of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease to Understand Etiology. *Current rheumatology reviews*, 15(4), 277–289. <https://doi.org/10.2174/1573397115666190116102451>
- Yıldırım, F., Türk, M., Bitik, B., Erbaş, G., Köktürk, N., Haznedaroğlu, Ş. y Türkteş, H. (2019). Comparison of clinical courses and mortality of connective tissue disease-associated interstitial pneumonias and chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 35(6), 365–372. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12066>
-