

Revisión actualizada de enfermedades pulmonares intersticiales en enfermedades autoinmunes

López Ortega Daniela Itzel,^{1*} Zambrano Tobón Gildardo Baldomero²

Updated review Interstitial lung disease in autoimmune disease

Recibido: 7 de Septiembre 2024

Aceptado: 4 de diciembre de 2024

Resumen

Las enfermedades del tejido conectivo (ECT) ocasionan daño orgánico, una forma común se presenta como enfermedad pulmonar intersticial (EPI), puede diagnosticarse simultáneamente a una enfermedad autoinmune o una tras el diagnóstico de otra. La EPI puede presentarse de manera más común en enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas (MSA) o artritis reumatoide (AR).

La patogénesis, progresión y pronóstico de EPI-ECT varía dependiendo de la patología acompañante. En relación con su diagnóstico, es indispensable la tomografía contrastada para evaluación sobre lesiones, gracias a la cual se han determinado diferentes patrones. En la mayoría de enfermedades se asocia al patrón de neumonía intersticial no específica. Su tratamiento varía de acuerdo a la enfermedad de base. El presente trabajo muestra una revisión actualizada sobre el tema.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad, inmunología, diagnóstico.

Abstract

Connective tissue diseases (CTD) cause organ damage as interstitial lung disease (ILD), which can be diagnosed simultaneously or one after the other. ILD are commonly in mixed connective tissue disease, inflammatory myopathies, systemic lupus or rheumatoid arthritis. The pathogenesis, progression and prognosis of ILD in autoimmune diseases depending on the CTD.

Another point is the diagnosis. Contrast tomography is essential for the evaluation of lesions and according to that different patterns have been determined. In most diseases it is associated with the pattern of non-specific interstitial pneumonia.

The management depend on CTD. Therefore, these document shows a updated review.

KEY WORDS

Disease, immunology, diagnosis.

¹ Hospital General de zona número 20, Instituto Mexicano del Seguro Social, México. Correo de contacto: dan.lop.1395@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9535-0051>

² Hospital General de zona número 20, Instituto Mexicano del Seguro Social, México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3043-0645>.

enfermedad cutánea difusa, anomalías capilares ungueales, úlceras digitales, mayor duración de la enfermedad de hipertensión pulmonar, reflujo gastroesofágico, HLA-DRB1*11 con anticuerpos topoisomerasa 1 positivos (Scl-70) y HLA DRB1*301 negativos.^{1,14}

Miositis

Síndrome antisintetasa: Desarrollado en más de 80 % de los casos. Sin embargo, su presentación clínica, patrón tomográfico, evolución y pronóstico varían entre los anticuerpos asociados.¹⁵

Anti-MDA5 positiva: Afección común y con curso progresivo rápido. Tiene predilección en japoneses y chinos, mujer en edad media de 50 años. Tiene pronóstico malo, con defunciones dentro del primer semestre de la enfermedad de 33 al 66%.¹⁶

Patogénesis

En la mayor parte de los casos las EPI se caracterizan por inflamación o fibrosis, por una combinación de estos. En el caso de las enfermedades autoinmunes cada enfermedad puede encontrar diferentes formas de lesión a nivel pulmonar.⁶ Sin embargo, en general el desarrollo de EPI no se conoce bien. En esclerosis y miopatías idiopáticas inflamatorias existen anticuerpos asociados con el desarrollo de EPI.¹⁷ En artritis reumatoide la citrulinación anormal predisponen al desarrollo de autoanticuerpos que se encargan de activar macrófagos especializados y células estromales por lo consecuente liberación de citoquinas, como TNF, interleucina (IL 1, 6 y prostaglandinas).⁶

Manifestaciones clínicas

Se debe anamnesis y exploración física orientando a una enfermedad autoinmune por su asociación, hay que indagar por artralgias, artritis, fenómeno de Raynaud, erupciones cutáneas, xerostomía, xeroftalmia, mialgia, debilidad proximal, signos cutáneos.³ Las ETC/EPI comparten características radiológicas, fisiológicas e incluso histopatológicas.¹⁸

Disnea es el síntoma principal⁸ aunque pueden presentarse otros síntomas como los cuales no son síntomas diferenciadores entre otras patologías.^{8,18}

Aunque a la mayoría de pacientes con EPI por ETC se diagnóstico ETC antes de se presenten síntomas respiratorios.⁸

En el caso de AR ha sido asociado con aumento de riesgo en pacientes con moderada-alta actividad de la enfermedad definido por el DAS28 y tienen como riesgos el sexo, tabaquismo duración AR y el estado serológico.¹⁹

En esclerosis sistémica la EPI se ha incluido en los criterios de ACR y EULAR, en conjunto con la hipertensión pulmonar que se encuentran en el mismo ítem. (Hoogen) En conjunto con otras manifestaciones asociadas como engrosamiento de la piel, edema de dedos, úlceras en dedos o cicatrices, telangiectasias, patrón capilar anormal en el pliegue ungueal, fenómeno de Raynaud, autoanticuerpos relacionados con la enfermedad.²⁰ La mayoría de los pacientes experimentan un declive de la función pulmonar, pero sin embargo otros pacientes progresan de manera rápida.²¹

Serología

Es necesario la determinación de autoanticuerpos, algunos perfiles de autoanticuerpos son característicos o altamente ligados particularmente a una ETC. Además paneles de autoanticuerpos más extendidos como el es el caso de autoanticuerpos específicos de miositis han ayudado a la identificación más certera de las patologías asociadas a EPI.¹

Estudios de imagen

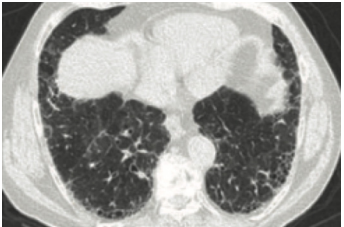
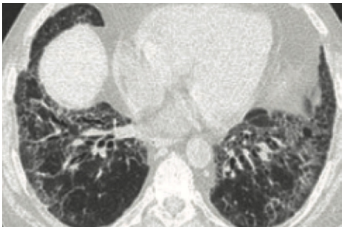
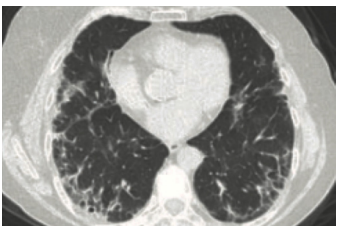
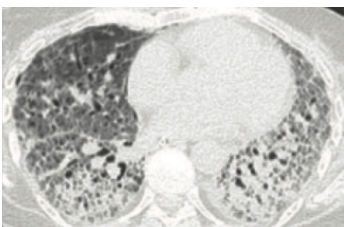
La radiografía de tórax tiene una sensibilidad de 63 % y especificidad de 93 % para EPI.²² Sin embargo, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), es fundamental para confirmar el diagnóstico y proporcionar una clasificación radiológica del patrón de la enfermedad. Tiene una sensibilidad de 91 % y especificidad de 71 %, por lo que se debe realizar un estudio con no más 1.5 mm por corte, para la visualización adecuada de daño en pequeñas vías respiratorias.²³

La combinación de hallazgos parenquimales junto con signos de fibrosis y su distribución de hallazgos puede definir patrones distintivos. Se divide en los siguientes patrones que son:

- Neumonía intersticial usual (NIU) UIP
- Neumonía intersticial no específica (NINE) UIP
- Neumonía organizada (NO)
- Neumonía intersticial linfocítica (NIL)
- Daño alveolar difuso (DAD)
- Neumonía intersticial descamativa (NID)
- Bronquiolitis respiratoria con enfermedad intersticial pulmonar (BR-EPI)
- Neumonía linfocítica
- Neumonía intersticial aguda (NIA)

Tabla 2

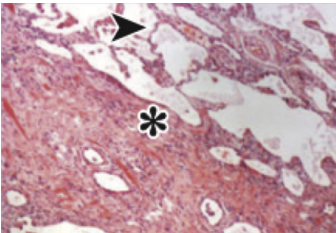
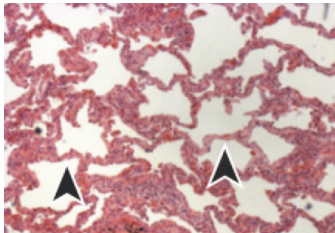
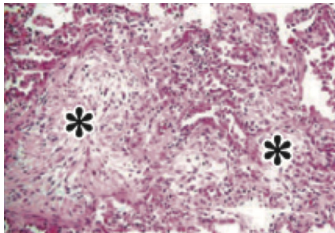
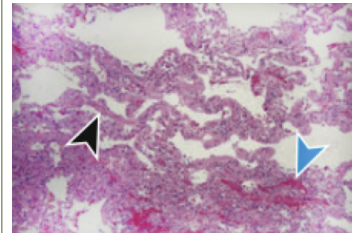
Características radiológicas de patrones fibróticos específicos

Patrón	ETC asociada	Características	Imagen en tomografía
Neumonía intersticial usual	Artritis reumatoide, esclerosis sistémica	Anomalías reticulares y panales en un predominio basal y periférico. Reticulación basal subpleural y panalización con bronquiectasias por tracción asociadas	
Neumonía intersticial no específica	Esclerosis sistémica, artritis reumatoide, miopatías inflamatorias idiopáticas	Opacidades en vidrio esmerilado bronquiectasias por tracción, pérdida de volumen lobar y anomalías reticulares no septales presentes en zonas pulmonares inferiores y periféricas	
Neumonía organizada	IIM, AR, vasculitis	Consolidación irregular, multifocal. Signo de atolón (opacidad central de vidrio esmerilado con un anillo de consolidación circundante)	
Daño alveolar difuso	IIM (especialmente MDA5+)	La fase exudativa muestra un cambio generalizado en vidrio esmerilado dependiente e irregular. La fase de organización muestra una consolidación generalizada en una distribución dependiente con bronquiectasias por tracción y, a menudo, destrucción quística del pulmón	

Fuente: Toby M. Interstitial Lung Disease A Review. 2024 JAMA. DOI:10.1001/jama.2024.3669

Tabla 3

Características de los patrones histológicos de EPI más comunes

Neumonía intersticial usual (NIU)	Neumonía intersticial no específica (NINE)	Neumonía organizada (NO)	Daño alveolar difuso (DAD)
EPI-reumatoide, esclerosis	Esclerosis, artritis reumatoide	IIM, AR, vasculitis	IIM (especialmente MDA5+)
			
Fibrosis parcheada con heterogeneidad espacial y temporal. Distribución predominantemente subpleural de la fibrosis. Quistes en forma de panal revestidos por epitelio hiperplásico. Focos fibroblásticos dispersos	Inflamación y/o fibrosis dentro de la pared alveolar. Preservación relativa de la arquitectura pulmonar. Distribución homogénea del cambio en todo el pulmón.	Relleno irregular de conductos alveolares y alvéolos con tejido conectivo fibroso laxo (cuerpos de Mason) Infiltrado celular inflamatorio leve asociado. Preservación de la arquitectura alveolar.	La fase exudativa muestra edema alveolar, membranas hialinas, denudación de la membrana basal alveolar. La fase de organización muestra fibrosis laxa dentro de los septos alveolares e hiperplasia del epitelio alveolar tipo II

Fuente: Toby M. Interstitial Lung Disease A Review. 2024 JAMA. DOI:10.1001/jama.2024.3669

Tratamiento

Anteriormente existía mucha controversia para toma de decisiones sobre manejo de cada EPI ETC. La decisión de iniciar o escalar la terapia debe tomarse en cuenta la probabilidad de progresión, gravedad, sintomatología y manifestaciones extratorácicas. Con el objetivo ha sido lograr estabilidad y prevenir progresión y con ello mejorar la morbi mortalidad.²⁴

Actualmente la terapia con medicamentos implica desde terapia inmunosupresora y/o antifibrótica pero también oxigenoterapia ante hipoxemia en reposo y tratamiento de la enfermedad asintomática por reflujo gastroesofágico.²⁵ Con respecto a la terapia inmunosupresora, se han realizado revisiones de estudios en los que han incluido ciclofosfamida contra placebo y estudios en los que se comparaba contra micofenolato en los que se ha observado mejora clínica en disnea con uso de ciclofosfamida.²⁶ Se han revisado otros estudios que comparan rituximab contra ciclofosfamida donde no han encontrado superioridad, pero si con aumento de cvf a las 24 semanas y mejoría en calidad de vida.²⁷

Esclerosis sistémica

Se ha considerado que el tratamiento debería guiarse por clínica en especial disnea, presencia de hipertensión pulmonar, contribución de reglajo, valores de pruebas de función pulmonar, capacidad vital forzada, grado de afectación de EPI o fibrosis en la tomografía computarizada.²⁸

El tratamiento que se prescribe es el de inmunosupresión en las últimas actualizaciones ciclofosfamida debe ser considerada a pesar de toxicidad que deberá tomarse en cuenta,²⁹ ya que evaluaron dos ensayos. El primer ensayo Estudio Pulmo de Escleroderma (sls) en el que demostró que ciclofosfamida mejoró volúmenes pulmonares, puntuación de disnea y calidad de vida durante 12 meses con comparación con placebo.³⁰ *El segundo ensayo evaluó ciclofosfamida en comparación con placebo con igual mejor de cvf DE 4.2 % a favor de ciclofosfamida.*³¹

Sin embargo, se han comparado otros fármacos como ácido micofenólico contra ciclofosfamida. En un estudio comparó sistemáticamente la eficacia y los efectos adversos de dichos fármacos en pacientes con EPI relacionada con esclerosis sistémica en el que concluyeron que hay mejora de capacidad vital forzada (cvf) y capacidad de difusión de monóxido de carbono comparable pero se ha preferido en mayor parte micofenolato por ocurrencia de efectos adversos.³²

En el caso del uso de nintedanib se ha demostrado la disminución de tasa anual de la cvf.^{33,34} aunque se menciona que no se sabe con claridad en que momento de la enfermedad se debe indicar.³⁴

Artritis reumatoide

Su manejo se ha basado en opinión de expertos utilizando estudios observacionales. (Higuero) y no hay guía de sociedades científicas con inicio o aumento de tratamiento. Tampoco hay ensayos específicos para evaluar el tratamiento. Hay algunos estudios en los que se ha intentado discernir entre que inmunosupresor podría tener mayores beneficios en los que se ha incluido azatioprina, micofenolato o rituximab donde han encontrado mejoría en cvf y capacidad de difusión de los pulmones para el porcentaje de monóxido de carbono (DLCO) pero la elección del agente inmunosupresor afecta la trayectoria de la función pulmonar en la inmunosupresión.³⁵

En otros estudios han evaluado rituximab, un estudio observacional retrospectivo longitudinal que comenzaron tratamiento por EPI progresiva se encontró mejoría en DLCO y cvf.³⁶ Nintedanib se ha estudiado su efecto en AR como el ensayo INBUILD en el que se observó la disminución de FVC.³⁷

Introducción

Las enfermedades de tejido conectivo (ETC) incluyen una variedad de enfermedades con repercusión al sistema inmune que ocasiona daño orgánico, representan una de las causas más comunes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI).¹ La EPI involucra intersticio, vía aérea, pleura, vasculatura pulmonar y pared torácica.^{2,3} La EPI puede ocurrir en todas las enfermedades autoinmunes, puede ser la primera manifestación de una ETC^{4,5} y se puede diagnosticar simultáneamente con la ETC o posterior de que se haga el diagnóstico de ETC, siendo posible que la EPI sea la manifestación inicial o ser una enfermedad pulmonar con características autoinmunes.⁶ por lo que al momento del diagnóstico de EPI debería evaluarse la enfermedad del tejido conectivo, como viceversa.

La ETC/EPI se define como evidencia de EPI demostrada por tomografía computada en el contexto de una ETC establecida por lo que es necesario descartar alguna enfermedad pulmonar parenquimatosa de la ETC como:⁷

- Enfermedad pulmonar inducida por fármacos
- Malignidad
- Enfermedades pulmonares idiopáticas
- Otras enfermedades intersticiales

Las ETC/EPI son más comunes en artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica (ES), miopatías inflamatorias (MSA).^{4,7} Aunque ocurren en otras ETC como síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo,⁶ cada una con predisposición de diferentes patrones.

Epidemiología

Los datos epidemiológicos tienen una amplia variedad en incidencia por edad, sexo, origen étnico y las regiones geográficas, su prevalencia general se estima en 63 a 76 casos por 100 000 personas.⁴ El estudio Global Burden of Disease estimó que aproximadamente 654 841 pacientes en Estados Unidos en 2019 tenía EPI en la población en general, por lo que se calcula una prevalencia de 179.7 por 100 000 en hombres y 218.9 por 100 000 en mujeres.⁸ En el caso de ETC/EPI es aproximadamente 15 % de las EPI⁸ la prevalencia varía de acuerdo a la enfermedad subyacente, como se muestra a continuación:⁷⁻⁹

Artritis reumatoide

Afectación pulmonar se encuentra en promedio de 7.7-67 %, con casos subclínicos o no clínicamente significativos.^{7,8} La afectación pulmonar puede prever a la enfermedad articular en 20 % de los casos.⁷ Tiene una incidencia acumular de 6.8 % y con riesgo de por vida de 7.7 %.⁷ Ocurre con más frecuencia en los hombres, con proporción 2:1 hombre a mujer, antecedente de tabaquismo, suele ocurrir entre la quinta y sexta década de la vida.^{5,10}

Esclerosis sistémica

Es una enfermedad rara con incidencia de 10 a 50 casos por millón, prevalencia de 40 a 340 casos por millón.¹² La afectación pulmonar es más común que en otras patologías con afectación pulmonar en autopsias de 90 % y 80 % en TAC de tórax, pero 30-40 % de los pacientes serán clínicamente significativos.^{1,13} Tiene tasa de supervivencia de un año de 68% y a dos años de 47 %.¹⁰ Los factores de riesgo asociados sexo masculino, raza afroamericana,

Tabla 1

Prevalencia detectable y clínicamente significativa de epi en enfermedades reumáticas^{7,8,9}

Enfermedad	Prevalencia
Esclerosis sistémica (SSc)	90 %
Artritis reumatoide (AR)	19-67 %
Miopatia idiopática inflamatoria (IIM) idiopática	36-45 %
Miopatia inflamatoria: síndrome antisintetasa	80 %
Lupus eritematoso sistémico (LES)	30 %
Síndrome de Sjögren	10-30 %
Enfermedad mixta del tejido conectivo	20-85 %

Fuente: Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Eur Respir J. 2002;19(5):794-6. Toby M. Interstitial Lung Disease A Review. 2024 JAMA. DOI:10.1001/jama.2024.3669. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. Clin Rheumatol [Internet]. 2021;40(4):1211-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05320-z>

Miositis inflamatoria idiopática

Los glucocorticoides son la terapia inicial. Se han manejado de acuerdo a estudios observacionales, en los que se ha incluido el uso de azatioprina o micofenolato, ciclosporina A, rituximab.^{24,38} Aun no hay un algún tratamiento establecido, pero se han sugerido manejo de acuerdo a gravedad de enfermedad tomando en cuenta síntomas clínicos, funciones pulmonares y hallazgos de la TAC. Por otro lado evaluar pruebas serológicas como anti- mDA5, proteína C reactiva y cvf baja. Además de la forma de EPI (agua o crónica), fenotipos clínicos basados en el estado de mSA (anticuerpos anti- mDA5 positivos o anticuerpo anti-ARS positivos).

Trasplante de pulmón

Se debe considerar en caso de que sea grave y progresiva sin respuesta al tratamiento adecuado. Aunque se ha demostrado que no existe diferencia en la supervivencia o la disfunción del aloinjerto en comparación con otros pacientes. También se debe tomar en cuenta con manifestaciones extrapulmonares ya que puede afectar el resultado.³⁹

Exacerbación aguda

Aunque no existe una definición bien establecida, se ha definido como un empeoramiento respiratorio agudo y clínicamente significativo caracterizado por una nueva anomalía alveolar generalizada menor a un mes de duración con una nueva opacidad bilateral de vidrio esmerilado y/o consolidación superpuesta a un patrón de fondo de ILD, ante un diagnóstico conocido o concurrente de enfermedad reumática.⁴⁰ Cabe mencionar que los factores predisponentes son las infecciones, reflujo gastroesofágico, microaspiración, cirugía, bronscopia, contaminación del aire.⁴⁰

Conclusiones

En este artículo de revisión se evaluaron en diferentes secciones la asociación de EPI-ETC con una revisión actualizada sobre epidemiología, manifestaciones clínicas, estudios de imagen. Para generar un diagnóstico y manejo oportuno, así como disminuir la progresión de enfermedad, teniendo en cuenta que dicha patología amerita un manejo integral. Todo lo anterior con objetivo de mejorar la calidad de vida.

Financiamiento

Declaramos que no tenemos apoyo de financiamiento.

Conflicto de interés

Declaramos que no tenemos conflicto de interés.

Referencias

1. Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, Nicholson AG, Renzoni EA. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies. *Eur Respir. Rev* 2021;30(162) DOI: 10.1183/16000617.0177-2021. Consultado el 25 de abril de 2024.
2. European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the I. American Thoracic Society. Consultado el 26 de abril de 2024.

3. Jee A, Sheeshy R, Hospkins P, Corte t, Grainge C, Troy L, Symons K, Spencer L, Reynolds P. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia New Zealand. 2020Respirology. Consultado el 27 de abril de 2024.
4. Wijssenbeek ;, Suzui A, Maher TM. Interstitial lung diseases. Lancet. 2022; 400 (10354): 769-786. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2. Consultado el 29 de abril de 2024.
5. Carrol M, Kanne J, et al. Uptdate on Interstitial Pneumonias. Clin Chest Med. 2023; Volume 0, Issue 0: 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.08.015>. Consultado el 30 de abril de 2024.
6. Jeganathan N, Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. Lung. 2020;198(5):735-759. doi: 10.1007/s00408-020-00383-w. Consultado el 3 de mayo de 2024.
7. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Eur Respir J. 2002;19(5):794–6. Consultado el 5 de mayo de 2024.
8. Toby M. Interstitial Lung Disease A Review. 2024 JAMA. DOI:10.1001/jama.2024.3669. Consultado el 5 de mayo de 2024.
9. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. Clin Rheumatol [Internet]. 2021;40(4):1211–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05320-z>. Consultado el 6 de mayo de 2024.
10. Shaw M, Collins B et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. 2015; 24: 1-16. DOI: 10.1183/09059180.00008014. Consultado el 10 de mayo de 2024.
11. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med. 2020 Mar;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1. Consultado el 13 de mayo de 2024.
12. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018; **32**: 223–40. Consultado el 15 de mayo de 2024.
13. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease. Arch Rheumatol 2018; **33**: 322–27. Consultado el 16 de mayo de 2024.
14. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med [Internet]. 2020;8(3):304–20. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1). Consultado el 17 de mayo de 2024.
15. Vu TTT, Brown KK, Solomon JJ. Myositis-associated interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2023 Sep 1;29(5):427-435. doi: 10.1097/MCP.0000000000001000. Consultado el 18 de mayo de 2024.
16. Wu W, Guo L, Fu Y, Wang K, Zhang D, Xu W, Chen Z, Ye S. Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5 Positive Dermatomyositis. Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Apr;60(2):293-304. doi: 10.1007/s12016-020-08822-5. Consultado el 19 de mayo de 2024.
17. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. Ther Adv Musculoskelet Dis. Published online July 27, 2021. doi:10.1177/1759720X211032457. Consultado el 19 de mayo de 2024.
18. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, Lee AS, Lee JS, Matteson EL, Yi ES, Ryu JH. Enfermedad pulmonar intersticial y otras manifestaciones pulmonares en enfermedades del tejido conectivo. Mayo Clin Proc. 2019 Feb;94(2):309-325. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002. Consultado el 23 de mayo de 2024.

19. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019;71(9):1472–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.40904>. Consultado el 23 de mayo de 2024.
20. Van den Hoogen F, Khanna D, Franssen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424. Consultado el 24 de mayo de 2024.
21. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleakis A, Lee JS, Bonella F, Bouros D, Hoffmann-Vold AM, Crestani B, Matteson EL. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):143–150. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217230. Consultado el 24 de mayo de 2024.
22. Ghodrati S, Pugashetti JV, Kadoch MA, Ghasemiesfe A, Oldham JM. Diagnostic accuracy of chest radiography for detecting fibrotic interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(11):1934–1937. doi:10.1513/AnnalsATS.202112-1377RL. Consultado el 25 de mayo de 2024.
23. Hobbs S, Chung JH, Leb J, et al. Practical imaging interpretation in patients suspected of having idiopathic pulmonary fibrosis: official recommendations from the Radiology Working Group of the Pulmonary Fibrosis Foundation. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2021; 3: e200279. doi:10.1148/ryct.2021200279. Consultado el 25 de mayo de 2024.
24. Higuero Sevilla JP, Memon A, Hinchcliff M. Learnings from clinical trials in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther*. 2023 Jul 8;25(1):118. doi: 10.1186/s13075-023-03090-y. Erratum in: *Arthritis Res Ther*. 2023 Jul 27;25(1):132. doi: 10.1186/s13075-023-03123-6. Consultado el 25 de mayo de 2024.
25. Mathai S, Danoff S. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue, 2018 thbmj. DOI :352:h6819 doi: 10.1136/bmj.h6819. Consultado el 25 de mayo de 2024.
26. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 3;1(1):CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2. Consultado el 27 de mayo de 2024.
27. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, Hoyles RK, Parfrey H, Renzoni EA, Kokosi M, Wells AU, Ashby D, Szigeti M, Molyneaux PL; RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023 Jan;11(1):45–54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9. Consultado el 27 de mayo de 2024.
28. Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Saggar R, Steen VD, Strek ME, Bernstein EJ, Bhatt N, Castelino FV, Chung L, Domsic RT, Flaherty KR, Gupta N, Kahaleh B, Martinez FJ, Morrow LE, Moua T, Patel N, Shlobin OA, Southern BD, Volkmann ER, Khanna D. Consenso experto sobre el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica. *Respir Res*. 2023 Jan 9;24(1):6. doi: 10.1186/s12931-022-02292-3. Consultado el 28 de mayo de 2024.

29. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:620–8. Consultado el 29 de mayo de 2024.
30. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66. doi:10.1056/NEJMoa055120. Consultado el 29 de mayo de 2024.
31. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962–70. doi:10.1002/art.22204. Consultado el 29 de mayo de 2024.
32. Ma X, Tang R, Luo M, Zeng Z, Shi Y, Tang B, Xiao R. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8):3185–3193. doi: 10.1007/s10067-021-05794-5. Consultado el 30 de mayo de 2024.
33. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghunath G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Consultado el 30 de mayo de 2024.
34. Lui JK, Bosch NA, Gillmeyer KR, Reardon CC. Novel Therapeutic Approaches for Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 15;202(6):878–880. doi: 10.1164/rccm.202002-0307RR. Consultado el 31 de mayo de 2024.
35. Matson SM, Baqir M, Moua T, Maril M, Kent J, Iannazzo NS, Boente RD, Donatelli JM, Dai J, Diaz FJ, Demoruelle MK, Hamblin MB, Mathai SK, Ryu JH, Pope K, Walker CM, Lee JS. Treatment Outcomes for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Real-World, Multisite Study of the Impact of Immunosuppression on Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2023 Apr;163(4):861–869. doi: 10.1016/j.chest.2022.11.035. Consultado el 10 de junio de 2024.
36. Narváez J, Robles-Pérez A, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, Alegre JJ, Nolla JM. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Oct;50(5):902–910. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.008. Consultado el 25 de junio de 2024.
37. Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, Kolb M. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clin Rheumatol*. 2023 Sep;42(9):2311–2319. doi: 10.1007/s10067-023-06623-7. Consultado el 25 de junio de 2024.
38. Fujisawa T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 3;57(4):347. doi: 10.3390/medicina57040347. Consultado el 25 de julio de 2024.
39. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1349–79. Consultado el 25 de julio de 2024.
40. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Feb;18(2):85–96. doi: 10.1038/s41584-021-00721-z. Consultado el 5 de agosto de 2024.