

Revisión de la literatura

Enfermedades intersticiales y del parénquima pulmonar y su asociación con enfermedades autoinmunes.

Interstitial and Pulmonary Parenchymal Diseases and Their Association with Autoimmune Disorders.

Andrés Valencia-Higueta^{1,a}, Sara Martínez-Jaramillo^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Andrés Valencia Higueta
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0004-8607-6854>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)
E-mail: andres.valenciahiupb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 08 de noviembre de 2024.

ACEPTADO: 27 de mayo de 2025.

RESUMEN

Las enfermedades intersticiales y del parénquima pulmonar son un grupo diverso de trastornos que afectan el tejido y el espacio alrededor de los alvéolos pulmonares, conocido como intersticio. Estas enfermedades se caracterizan por la inflamación y fibrosis del parénquima pulmonar, lo que puede llevar a una disminución de la capacidad pulmonar y dificultades respiratorias. Una de las características más importante es su asociación con enfermedades autoinmunes, las más comunes son la artritis reumatoide, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren. La inflamación crónica causada por la respuesta autoinmune puede desencadenar procesos fibróticos en el pulmón, lo que lleva a la formación de tejido cicatricial y a la pérdida de la función pulmonar. Además, los tratamientos inmunosupresores utilizados para controlar las enfermedades autoinmunes pueden tener efectos secundarios que afectan los pulmones.

Palabras clave: Enfermedades autoinmunes, enfermedades pulmonares intersticiales, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia sistémica, miositis, vasculitis, síndrome de sjogren, artritis reumatoidea.

ABSTRACT

Interstitial and pulmonary parenchymal diseases comprise a diverse group of disorders that affect the tissue and space surrounding the pulmonary alveoli, known as the interstitium. These diseases are characterized by inflammation and fibrosis of the pulmonary parenchyma, which can lead to reduced lung capacity and respiratory difficulties. One of their most important features is their association with autoimmune diseases, the most common being rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and Sjögren's syndrome. Chronic inflammation caused by the autoimmune response can trigger fibrotic processes in the lungs, leading to the formation of scar tissue and loss of lung function. Additionally, immunosuppressive treatments used to manage autoimmune diseases may have side effects that negatively impact the lungs.

Key words: Autoimmune diseases, interstitial lung diseases, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, myositis, vasculitis, Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis.

Valencia-Higueta A, Martínez-Jaramillo S. Enfermedades intersticiales y del parénquima pulmonar y su asociación con enfermedades autoinmunes. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(2):26-33.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es un término que engloba un grupo diverso de afecciones inflamatorias y fibróticas que afectan al parénquima pulmonar. Estas condiciones se caracterizan por la presencia de infiltrados no infecciosos, principalmente en el intersticio pulmonar y los alvéolos.¹ Existen más de 200 tipos de EPI que pueden clasificarse en varias categorías, entre las que se incluyen las formas idiopáticas, autoinmunes, relacionadas con exposiciones, intersticiales con quistes o relleno de los espacios aéreos, sarcoidosis y enfermedades huérfanas.²

En cuanto a la epidemiología, los datos muestran una variación significativa en la incidencia de la EPI según la edad, el género, la etnia y las regiones geográficas. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), considerada la forma más grave, presenta una incidencia estimada que varía entre 0,9 y 9,3 casos por cada 100.000 personas por año en Europa y América del Norte, y de 3,5 a 13,0 casos por cada 100.000 personas por año en Asia y América del Sur.³⁻⁴ Otras formas de EPI, como la neumonía intersticial no específica idiopática, presentan una incidencia menor, con 0,8 casos por cada 100.000 personas por año, mientras que las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades del tejido conectivo tienen una incidencia de 2,7 a 4,3 casos por cada 100.000 personas por año, y la sarcoidosis de 4,9 casos por cada 100.000 personas por año.⁵⁻⁷

La prevalencia general de la EPI se estima entre 6,3 y 76,0 casos por cada 100.000 personas.⁸ En una revisión sistemática reciente, se observó que la prevalencia de la FPI varía de siete a 1650 casos por cada 100.000 personas. En el caso de los subgrupos de EPI no relacionados con FPI, como las formas autoinmunes, se encontraron variaciones significativas en la prevalencia entre países y en distintos entornos de atención médica dentro de un mismo país.¹

FISIOPATOLOGÍA

La EPI compromete el intersticio, el cual corresponde a una capa de tejido conectivo alrededor de los alvéolos, pero también podría causar alteración de la arquitectura alveolar y de las vías respiratorias.⁹ Es de importancia destacar que las múltiples patologías se pueden superponer en la fisiopatología común de la EPI, que es un factor a repetición.¹⁰ Por ejemplo, histológicamente, la FPI se caracteriza por un depósito excesivo de proteínas de la matriz extracelular, la presencia de focos de fibroblastos y áreas de fibrosis adyacentes en parénquima pulmonar normal, lo que ocurre por una predisposición genética asociada.

Diversos estudios han señalado variantes comunes con la FPI, destacando la importancia de la proliferación celular. La más asociada, rs35705950, es una de estas señales que se asigna a la región promotora del gen MUC5B.¹¹ Por otro lado, las mutaciones

en la enzima telomerasa se ha asociado a la respuesta de remodelación deteriorada y mayor predisposición a EPI.¹²

Además, múltiples factores ambientales intrínsecos y extrínsecos afectan el microambiente pulmonar y pueden contribuir al desarrollo y progresión de la EPI. En términos de enfermedad autoinmune, las células epiteliales alveolares de tipo 2 (AT2), son afectadas en la patogénesis de la EPI. Las AT2 demuestran inestabilidad genómica, desgaste de telómeros y cambios epigenéticos por la enfermedad autoinmune.

Asimismo, otra célula efectora clave son los miofibroblastos, que durante el proceso de cicatrización de heridas o de inflamación, sufren apoptosis, produciendo la reepitelización. En este sentido, la acumulación de miofibroblastos y la reepitelización alterada son las características patológicas de la EPI.¹³ Otra célula de vital importancia son los macrófagos, que no sólo coordinan el proceso de inflamación, sino que también median la formación de fibrosis. Se ha descrito que estas células promueven la proliferación de fibroblastos, la producción de ferritina y la secreción de IL-18, además de correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.¹⁴⁻¹⁷

Si bien cada modelo de enfermedad es único y tiene sus características fisiopatológicas, en este apartado se puntualizó sobre las condiciones comunes de las principales enfermedades asociadas al tejido conectivo,¹⁸ puesto que cada patología dará su caracterización en la parte histología, patológica y radiológica.¹⁹⁻²⁰

EPI ASOCIADO A ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades del tejido conectivo pueden afectar al intersticio pulmonar, lo que en muchas ocasiones pasa desapercibido. Una revisión sistemática que incluyó 237 artículos determinó que la prevalencia agrupada de EPI fue del 11% en artritis reumatoide (IC del 95%: 7%-15%), del 47 % en esclerosis sistémica (44%-50%), del 41% en miositis inflamatoria idiopática (33%-50 %), del 17% en síndrome de Sjögren primario (12%-21%), del 56% en enfermedad mixta del tejido conectivo (39%-72%) y del 6% en lupus eritematoso sistémico (3%-10%);²¹ por lo que la asociación entre la enfermedad autoinmune y la enfermedad intersticial debe siempre sospecharse para poder diagnosticarlo a tiempo.

Estudios específicos para buscar AR en enfermedad intersticial se han llevado a cabo debido al alto subdiagnóstico. En un metaanálisis se encontró que la modalidad diagnóstica más sensible para estos casos es un TCAR lo que limita el rápido diagnóstico a la patología.²² También se ha definido en una revisión sistemática la prevalencia combinada de EPI-AR es del 18,7 % (IC del 95%: 15,8-21,6).²³

En otra revisión sistemática de la literatura, kamiya *et al* definieron que las dos principales enfermedades autoinmunes sistémicas

subyacentes fueron artritis reumatoide (34,2%) y polimiositis/dermatomiositis (31,9%). También encontraron que había una mortalidad por todas las causas de entre el 30,0 y el 58,3% a los 90 días y la edad en la presentación inicial se asoció significativamente con el desarrollo de EA de enfermedad autoinmune sistémica-EPI con un HR de 1,22 (IC del 95% 1,05-1,50).²⁴ En otro metaanálisis que buscaba la prevalencia y los factores de riesgo de EPI en pacientes con Sjögren primario, se encontró que en 23 estudios con 6.157 pacientes con SSp, la prevalencia combinada de EPI fue del 13%.²⁵⁻²⁶

Por otro lado, Gupta *et al* realizaron un metaanálisis en que buscaban la incidencia y prevalencia de EPI en el mundo, incluyendo 80 artículos y haciendo lectura crítica, encontraron que la mayoría de las estimaciones de EPI relacionadas con enfermedades autoinmunes se realizaron en EPI con AR y ESC con un amplio rango (26,1% a 88,1%).¹ En otra revisión, se buscó la asociación de las vasculitis autoinmunes y su asociación con EPI, la cual fue del 26% de los pacientes con vasculitis autoinmunes; más importante aún, siendo este compromiso asociado a mortalidad entre los grupos con EPI [riesgo relativo (RR) = 2,90; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,77-4,74].²⁷

En otra revisión sistemática de la literatura, se interrogó acerca de la asociación entre mayor mortalidad relacionada con EPI en enfermedad autoinmune, demostrando que la mortalidad por todas las causas de la IPAF-UIP no fue significativamente diferente de la de la FPI, la más grave de todas las EPI, y la edad avanzada se asoció significativamente con una peor mortalidad por todas las causas de la IPAF.²⁸ Por otro lado, hay una evaluación específica para AR en EPI asociada a mortalidad, dicha revisión incluyó 1.256 pacientes con AR y EPI, y observó que la RR de mortalidad para el patrón de NIU de EPI en AR-EPI es mayor en comparación con otros patrones de EPI, sin embargo, hubo una heterogeneidad sustancial.²⁹

PRINCIPALES ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Para comenzar, es importante definir que en 2015 la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y la Sociedad Torácica Americana (ATS) acuñaron el término “neumonía intersticial con características autoinmunes” para describir a algunos pacientes con EPI que no cumplen con los criterios de clasificación de la ACR o EULAR, pero sus características clínicas, autoanticuerpos y hallazgos radiográficos o histopatológicos sugieren un factor autoinmune subyacente de su EPI.³⁰ Se ha propuesto que hasta un 14 % de los pacientes con EPI no cumple los criterios clasificatorios de alguna enfermedad reumatológica.³¹ Por lo que su sospecha diagnóstica debe ser alta y precisa. Ahora bien, la clasificación IPAF incluye tres dominios: Serológico, clínico y

morfológico. Se deben cumplir dos de los tres dominios para cumplir los criterios de IPAF.³⁰ Además, se debe tener claro que el dominio morfológico hace referencia a patrones radiográficos e histopatológicos sugestivos de lesión pulmonar inflamatoria como neumonía intersticial no específica (NSIP), neumonía organizada (OP) o neumonía intersticial linfocítica (LIP), que son comunes en la enfermedad reumatológica. Aún así, es curioso que la neumonía intersticial usual (UIP) no forme parte entre los criterios, siendo esta también muy común.

Por lo tanto, lo que se propone en esta revisión implica la realización de una historia clínica detallada, en la que se empieza por la evaluación del dolor e inflamación en las articulaciones, la rigidez matutina en múltiples articulaciones relacionado a la AR, el fenómeno de Raynaud y otros signos de Ssc, tal y como lo serían los *puffy fingers*, así como erupciones cutáneas sin causa aparente, guiando hacia características cutáneas de LES o de miositis inflamatorias. Por último, siempre se debe indagar por dolor de característica pleurítica. También es importante buscar antecedentes familiares que puedan indicar un envejecimiento acelerado, como el encanecimiento prematuro, la fibrosis pulmonar o hepática, y lo que podría sugerir mutaciones genéticas o telómeros acortados.³²

En definitiva, el paciente con EPI de causa autoinmune se presenta con síntomas de disnea progresiva con el esfuerzo o tos no productiva persistente, además de síntomas pulmonares asociados a otra enfermedad sistémica, como una enfermedad del tejido conectivo cuya característica clínica típica es la tos seca, la cual es común y puede ser particularmente molesta en afecciones que involucran las vías respiratorias.³³ Como síntomas asociados a la vía aérea, se identifican también hemoptisis y sibilancias, así como crépitos en velcro y dolor torácico de característica pleurítica.³⁴

Sin embargo, lo más importante serán entonces las manifestaciones extrapulmonares, las cuales forman una constelación heterogénea de signos y síntomas. En el caso de polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y síndrome antisintetasa (SA), estas son afecciones incluidas entre las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Tanto la PM como la DM pueden presentar un grado importante de debilidad muscular que se desarrolla de forma gradual.³⁵ La presentación clínica de la EPI es variable y puede ir desde asintomática hasta disnea de esfuerzo, intolerancia al ejercicio y tos no productiva. Se pueden escuchar crepitaciones secas bibasales en la auscultación torácica con reducción del movimiento torácico debido a la debilidad de los músculos respiratorio.³⁶

Por otro lado, en otras enfermedades autoinmunes es mucho más complejo el diagnóstico, tal y como ocurre con el síndrome de Sjögren, donde históricamente la EPI se describe como una manifestación tardía en conjunto con síntomas secos propios de la enfermedad.³⁷ En otro contexto, pacientes con AR de edad avan-

zada con títulos elevados de factor reumatoide y/o anticuerpos anti-CCP, existe alto riesgo de presentar EPI, por lo que su sospecha diagnóstica es clave.³⁸ De forma similar, sobre el espectro de las vasculitis se deben de identificar las cinco presentaciones principales de afectación pulmonar, que son la inflamación granulomatosa necrosante, la inflamación traqueobronquial, la capilaritis pulmonar que se manifiesta como hemorragia alveolar difusa, la enfermedad pulmonar intersticial y el asma.³⁹

Por último, se debe reconocer que la EPI puede ser la manifestación inicial de una ETC, por lo que es posible que los pacientes con EPI manifiesten una ETC definida en un momento posterior.⁴⁰ El seguimiento en estos pacientes es realmente importante, ya que frente a una EPI, deben ser evaluados rutinariamente para detectar la presencia de síntomas y signos de ETC, con lo que se debe realizar una reevaluación en cada visita y durante el seguimiento, incluso en el caso de un diagnóstico altamente confiable de EPI.⁴¹

ENFOQUE DIAGNOSTICO

En asociación con lupus eritematoso sistémico

El análisis de la neumonía intersticial relacionada con LES revela que la forma crónica es la más frecuente. Se pueden encontrar patrones radiológicos e histológicos de esta condición, los cuales pueden ser difíciles de clasificar. Es por esto que resulta de vital importancia la tomografía computarizada de alta resolución y la biopsia pulmonar, con las que se puede llegar a un diagnóstico correcto.⁴²

Se ha observado que el patrón más común en las tomografías es la neumonía intersticial no específica. Esta es una forma de neumonía intersticial idiopática que afecta principalmente a mujeres no fumadoras de entre 40 y 60 años, con una prevalencia de entre uno y nueve por cada 100.000 personas. Esta enfermedad puede estar asociada a condiciones secundarias como enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH, enfermedad relacionada con IgG4, trasplante de médula ósea, exposición a toxinas y fármacos o puede ser idiopática. En cuanto al tratamiento, se ha demostrado que los corticosteroides e inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato de mofetilo, resultan ser beneficiosos para estos pacientes.⁴³ Con base a lo anterior, se resalta la importancia de un enfoque diagnóstico multidisciplinario para las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, principalmente y debido a que su enfoque resulta importante para lograr un diagnóstico preciso.⁴²

En asociación con artritis reumatoide

Se han encontrado factores de riesgo significativos como lo son el sexo masculino, edad avanzada, historial de tabaquismo, presencia

de comorbilidades pulmonares, una duración prolongada de la artritis reumatoide y seropositividad para el factor reumatoide,⁴⁴ los cuales son factores de gran importancia que van de la mano con biomarcadores inflamatorios que podrían ser de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide. Entre estos biomarcadores se incluyen la actividad de la enfermedad medida mediante el índice DAS28, así como niveles elevados de Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados, Interleucina-18, Proteína Quimioatrayente de Monocitos-1 y Factor Derivado de Células Estromales-1. Estos marcadores han mostrado una asociación significativa con la presencia y progresión de la enfermedad, lo que sugiere que podrían desempeñar un papel crucial en la gestión clínica de esta. La identificación de estos biomarcadores no solo facilita un diagnóstico más preciso, sino que también permite una mejor evaluación del pronóstico y la progresión de la enfermedad, lo que podría conducir a tratamientos más personalizados y efectivos para los pacientes afectados.⁴⁵

Por otro lado, nos podemos guiar del perfil proteómico, utilizando tecnología basada en aptámeros, el cual permite identificar firmas moleculares que están asociadas con la presencia y severidad de la enfermedad pulmonar intersticial relacionada con la artritis reumatoide (RA-ILD).⁴⁶

Los resultados del estudio revelaron firmas moleculares específicas que están fuertemente asociadas con la presencia y severidad de RA-ILD. Estas firmas ofrecen información valiosa sobre vías patológicas que no habían sido exploradas previamente, lo que podría mejorar significativamente el diagnóstico no invasivo y abrir nuevas posibilidades terapéuticas, además de ofrecer nuevas oportunidades para el tratamiento personalizado de los pacientes afectados, mejorando la calidad de vida de los mismos.⁴⁶

En asociación con Sjogren

Con una prevalencia estimada del 20% según diversos estudios, también se puede manifestar con distintos patrones en la tomografía computarizada de alta resolución, siendo el más frecuente la neumonía intersticial no específica (NSIP), seguida por la neumonía intersticial usual. Este diagnóstico puede ser complicado, especialmente en pacientes que son seronegativos o que presentan síntomas leves de Sicca. Es recomendado realizar una evaluación diagnóstica exhaustiva, que puede incluir biopsias de glándulas salivales menores y, en algunos casos, biopsias pulmonares.⁴⁷

La EPI y el síndrome de Sjögren primario pueden verse influenciados por varios factores, entre estos la edad avanzada, la presencia del fenómeno de Raynaud y el compromiso esofágico. Todos son factores que se han asociado con el inicio y la progresión de la enfermedad. Además, un desequilibrio en las células inmunitarias Th1 y Th2, así como la positividad para los anticuerpos anti-SSB

y anti-Ro52, también se correlacionan con la presencia de enfermedad pulmonar intersticial en estos pacientes.⁴⁸

Por último, es importante resaltar la utilidad de biomarcadores como una forma innovadora de enfocar un paciente con EPI y enfermedad autoinmune. Un estudio reciente demostró el excelente valor diagnóstico de la KL-6 para detectar la enfermedad pulmonar intersticial. KL-6 es un biomarcador confiable de fibrosis pulmonar en diversas enfermedades que van desde las idiopáticas hasta las autoinmunes, con una sensibilidad (69,4%) y especificidad (80,4%).⁴⁹ También se han usado otros marcadores relacionados con patologías específicas como la ES. En un estudio reciente se mencionaba el uso de un perfil discriminante que consistió en cuatro aminoácidos (AA) y tres metabolitos de purina. La L-tirosina, el L-triptófano y la 1-metiladenosina La L-leucina, la L-isoleucina, la xantosina y el monofosfato de adenosina diferenciaron entre la EPI-ES progresiva y estable.⁵⁰ Por otro lado, hay marcadores excepcionales para otras patologías como es el caso del anti-MDA5 en la enfermedad pulmonar intersticial en dermatomiositis.⁵¹

Tratamiento de las principales EPI asociadas a enfermedad autoinmune

Debido a la amplia variación en las manifestaciones de la enfermedad autoinmune, no existe una estrategia de tratamiento adecuada para cada posible caso clínico; por ejemplo, una enfermedad leve estable puede no necesitar tratamiento. Entre las pautas generales de manejo se tienen el uso de oxígeno suplementario en pacientes con hipoxemia en reposo y el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico asintomática.⁵² De manera común, el enfoque para la EPI crónica tiene limitaciones de los datos disponibles, basándose usualmente en series de casos y extrapolación de la literatura en EPI asociada a esclerodermia y otras EPI como la FPI, que pueden ser mucho más comunes.⁵³⁻⁵⁴ Dadas las marcadas diferencias en las manifestaciones de la EPI en varias enfermedades autoinmunes, esta práctica no es ideal, por lo que se recomienda analizar cada inmunosupresor en la patología específica asociada a EPI.⁵⁵

En el caso de la ES, el tratamiento con monoterapia con corticosteroides en dosis moderadas a altas resultó en la estabilización de la función pulmonar durante un período de seguimiento medio de más de 10 años. También algunos estudios pequeños no controlados han demostrado que azatioprina es prometedor en el tratamiento en pacientes con deterioro respiratorio progresivo mientras toman ciclofosfamida.⁴⁷ También sobre la terapia biológica, rituximab ha sido útil y, sobre los antifibrinolíticos, el nintendanib ha sido aprobado para estas situaciones.⁵⁶

Para la artritis reumatoide se deben elegir biológicos como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME),

además de considerar agentes como inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) como rituximab, abatacept o tocilizumab.⁵⁷

Para el manejo del síndrome antisintetasa con compromiso pulmonar el enfoque es similar a otras patologías autoinmunes, en las que se suele usar corticosteroides, micofenolato, azatioprina e inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina. También tiene buena evidencia rituximab y ciclofosfamida.

Sobre las vasculitis el manejo se basa principalmente en ciclofosfamida combinado con glucocorticoides a altas dosis. También hay regímenes basados en rituximab y también se han propuesto nuevas moléculas como el avacopan.⁵⁸

En definitiva, el manejo de cada patología es bastante complejo y requiere de apoyo de un centro de referencia para evaluar cual terapia es la adecuada en el enfoque del paciente con EPI de causa autoinmune, siendo este un espectro complejo con diferentes propuestas terapéuticas, desde manejo con esteroides y ahorradores de esteroides diversos, hasta la posibilidad de trasplante de pulmón.⁵⁹

CONCLUSIONES

La EPI es una condición compleja que puede afectar la capa del intersticio alrededor de los alveolos generando alteraciones en las vías respiratorias, por lo que es fundamental entender de una manera más detallada las patologías que como consecuencia desarrolla la enfermedad. Se ha demostrado que hay una interacción de factores genéticos como las variantes en el gen MUC5B, mutaciones en las enzimas telomerasa y factores ambientales que pueden llegar a desencadenar alteraciones en el microambiente pulmonar, las cuales pueden llegar a contribuir significativamente al desarrollo y progresión de la enfermedad. Con base a lo anterior se puede demostrar la importancia de una evaluación integral en pacientes con enfermedades autoinmunes, siendo TCAR, la imagen más importante para el diagnóstico temprano permitiendo un manejo más efectivo.

El manejo de estas patologías representa un desafío significativo debido a la amplia variación de manifestaciones clínicas y respuestas al tratamiento. No existe una estrategia única que pueda ser utilizada debido a que en algunos casos no se requerirá tratamiento, tal y como ocurre en las enfermedades leves. Es por esto que se debe evaluar al paciente de forma individual. En el caso de la esclerosis sistémica, la monoterapia con corticosteroides ha mostrado estabilizar la función pulmonar a largo plazo; y tratamientos como la azatioprina y el rituximab han demostrado ser prometedores. Para la artritis reumatoide, se recomiendan FAME biológicos, y para el síndrome antisintetasa con compromiso pulmonar, se utilizan corticosteroides y otros inmunosupresores. El manejo de las vasculitis incluye la ciclofosfamida combinada con glucocorticoides.

En definitiva, el tratamiento de la EPI en enfermedades autoinmunes es complejo y requiere el apoyo de centros de referencia para determinar la terapia más adecuada, abarcando desde el uso de esteroides y ahorradores de esteroides hasta la posibilidad de trasplante de pulmón. Cabe resaltar la importancia de contar con un manejo multidisciplinario para proporcionar una atención integral y de alta calidad a los pacientes, lo cual implica la colaboración de profesionales de diversas especialidades médicas y de la salud, quienes deben trabajar de forma integrada para abordar las complejidades de las enfermedades y las necesidades individuales de los pacientes.

REFERENCIAS

- Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res.* 2023; 10(1):e001291. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001291.
- Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet.* 2022; 400(10354):769-786. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2.
- Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, Patel H, Kreuter M. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021; 22(1):197. DOI: 10.1186/s12931-021-01791-z.
- Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, *Et al.* Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 2017; 50(2):1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
- Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, Swigris JJ. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol.* 2019 Apr;46(4):360-369. DOI: 10.3899/jrheum.171315. Epub 2018 Nov 15. Erratum in: *J Rheumatol.* 2019; 46(2):218. DOI: 10.3899/jrheum.171315.C1.
- Li Q, Wallace L, Patnaik P, Alves M, Gahlemann M, Kohlbrenner V, Raabe C, Wang JR, Garry EM. Disease frequency, patient characteristics, comorbidity outcomes and immunosuppressive therapy in systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a US cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60(4):1915-1925. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa547.
- Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(4):460-469. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
- Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv Ther.* 2021; 38(7):4100-4114. DOI: 10.1007/s12325-021-01786-8
- 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.
- Korsten P, Konig MF, Tampe B, Mirsaeidi M. Editorial: Interstitial Lung Disease in the Context of Systemic Disease: Pathophysiology, Treatment and Outcomes. *Front Med (Lausanne).* 2021; 7:644075. DOI: 10.3389/fmed.2020.644075.
- Thomas Koudstaal, Marlies S. Wijsenbeek. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse medicale.* 2023; 5:(3). DOI: 10.1016/j.lpm.2023.104166
- Cerro Chiang G, Parimon T. Understanding Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Disease (CTD-ILD): Genetics, Cellular Pathophysiology, and Biologic Drivers. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3):2405. DOI: 10.3390/ijms24032405.
- Spagnolo P, Cordier JF, Cottin V. Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung. *Eur Respir J.* 2016; 47(5):1535-58. DOI: 10.1183/13993003.00829-2015.
- Tseng CC, Sung YW, Chen KY, Wang PY, Yen CY, Sung WY, Wu CC, *Et al.* The Role of Macrophages in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: Focusing on Molecular Mechanisms and Potential Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(15):11995. DOI: 10.3390/ijms241511995.
- Moreira AC, Silva T, Mesquita G, Gomes AC, Bento CM, Neves JV, *et al.* H-Ferritin Produced by Myeloid Cells Is Released to the Circulation and Plays a Major Role in Liver Iron Distribution during Infection. *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1):269. DOI: 10.3390/ijms23010269.
- Hofbauer D, Mougiakakos D, Broggin L, Zaiss M, Büttner-Herold M, Bach C, *et al.* β 2-microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression. *Immunity.* 2021; 54(8):1772-1787.e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.002.
- Yang Y, Yin G, Hao J, Xie Q, Liu Y. Serum Interleukin-18 Level is Associated With Disease Activity and Interstitial Lung Disease in Patients With Dermatomyositis. *Arch Rheumatol.* 2017; 32(3):181-188. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6175.
- Peredo RA, Mehta V, Beegle S. Interstitial lung disease associated with connective tissue diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Cham: Springer International Publishing; 2021; 1304:73-94. DOI: 10.1007/978-3-030-68748-9_5
- H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, *et al.* Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *Eur J Radiol Open.* 2020; 8:100311. DOI: 10.1016/j.ejro.2020.100311.
- Hernandez-Gonzalez F, Pietrocola F, Cameli P, Bargagli E, Prieto-González S, Cruz T, *et al.* Exploring the Interplay between Cellular Senescence, Immunity, and Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Challenges and Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(14):7554. DOI: 10.3390/ijms25147554.
- Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, Johannson KA, Ryerson CJ. Prevalence, imaging patterns

- and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023; 32(167):220210. DOI: 10.1183/16000617.0210-2022.
22. Garrote-Corral S, Silva-Fernández L, Seoane-Mato D, Guerra-Rodríguez M, Aburto M, Castañeda S, Valenzuela C, Narváez J. Screening of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022; 18(10):587-596. DOI: 10.1016/j.reumae.2021.07.002.
23. Wang HF, Wang YY, Li ZY, He PJ, Liu S, Li QS. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2024; 56(1):2332406. DOI: 10.1080/07853890.2024.2332406.
24. Kamiya H, Panlaqui OM. A systematic review of the incidence, risk factors and prognosis of acute exacerbation of systemic autoimmune disease-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1):150. DOI: 10.1186/s12890-021-01502-w.
25. He C, Chen Z, Liu S, Chen H, Zhang F. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020; 23(8):1009-1018. DOI: 10.1111/1756-185X.13881.
26. Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, Sambataro D, Torrisi SE, Quartuccio L, Vancheri C, Baldini C, Matucci Cerinic M. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(2):102447. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102447.
27. Zhou P, Ma J, Wang G. Impact of interstitial lung disease on mortality in ANCA-associated vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2021; 18:1479973121994562. DOI: 10.1177/1479973121994562.
28. Kamiya H, Panlaqui OM. Systematic review and meta-analysis of the prognosis and prognostic factors of interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMJ Open.* 2019 Dec 11;9(12):e031444. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031444.
29. Singh N, Varghese J, England BR, Solomon JJ, Michaud K, Mikuls TR, Healy HS, Kimpston EM, Schweizer ML. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49(3):358-365. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.005.
30. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranell J, Corte TJ, du Bois RM, *et al.* Declaración oficial de investigación de la European Respiratory Society/American Thoracic Society: neumonía intersticial con características autoinmunes. *Eur Respir J.* 2015; 46 (4):976-987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015
31. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, *et al.* Caracterización de pacientes con neumonía intersticial con características autoinmunes. *Eur Respir J.* 2016; 47 (6):1767-1775. DOI: 10.1183/13993003.01565-2015.
32. Joerns EK, Adams TN, Sparks JA, Newton CA, Bermas B, Karp D, Makris UE. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: What the Rheumatologist Needs to Know. *Curr Rheumatol Rep.* 2022; 24(6):213-226. DOI: 10.1007/s11926-022-01072-8.
33. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020; 55(1):1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019. Erratum in: *Eur Respir J.* 2020; 56(5):1951136. DOI: 10.1183/13993003.51136-2019..
34. Jaula H, Mattila L, Lappi-Blanco E, Salonen J, Vähäniikkilä H, Ahvenjärvi L, Moilanen JS, Kuismin O, Harju T, Kaarteenaho R. Clinical, radiological and histopathological features of patients with familial pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2024; 25(1):239. DOI: 10.1186/s12931-024-02864-5.
35. Palmucci S, Di Mari A, Cancemi G, Pennisi I, Mauro LA, Sambataro G, Sambataro *Et al.* Clinical and Radiological Features of Interstitial Lung Diseases Associated with Polymyositis and Dermatomyositis. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(12):1757. DOI: 10.3390/medicina58121757.
36. Vojinovic T., Cavazzana I., Ceruti P., Fredi M., Modena D., Berlendis M., Franceschini F. Predictive Features and Clinical Presentation of Interstitial Lung Disease in Inflammatory Myositis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021;60:87-94. DOI: 10.1007/s12016-020-08814-5.
37. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 Suppl 126(4):291-300.
38. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev.* 2022; 21(5):103056. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103056.
39. Sacoto G, Boukhilal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med.* 2020; 49(3):104039. DOI: 10.1016/j.lpm.2020.104039.
40. Sato T, Fujita J, Yamadori I, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, Bandoh S, Tokuda M, Ishida T. Non-specific interstitial pneumonia; as the first clinical presentation of various collagen vascular disorders. *Rheumatol Int.* 2006; 26(6):551-5. DOI: 10.1007/s00296-005-0028-9
41. Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, Nicholson AG, Renzoni EA. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies. *Eur Respir Rev.* 2021; 30(162):210177. DOI: 10.1183/16000617.0177-2021.
42. Enomoto N, Egashira R, Tabata K, Hashisako M, Kitani M, Waseda , *et al.* Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study. *Sci Rep.* 2019; 9(1):7355. DOI: 10.1038/s41598-019-43782-7.
43. Lee SH, Park MS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, *et al.* Factors affecting treatment outcome in patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: a nationwide cohort study. *Respir Res.* 2017; 18(1):204. DOI: 10.1186/s12931-017-0686-7.

44. Wang HF, Wang YY, Li ZY, He PJ, Liu S, Li QS. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2024; 56(1):2332406. DOI: 10.1080/07853890.2024.2332406.
45. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Lisbona-Montañez JM, Redondo-Rodríguez R, Manrique-Arija S, Rioja J, *et al*. Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(7):6800. DOI: 10.3390/ijms24076800.
46. Wu X, Jeong Y, Poli de Friás S, Easthausen I, Hoffman K, Oromendia C, *et al*. Serum proteomic profiling of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease with a comparison to idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2022; 77(10):1041-1044. DOI: 10.1136/thorax-2021-217822.
47. Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, Sambataro D, Torrisi SE, Quartuccio L, *et al*. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(2):102447. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102447.
48. Shi L, Wang J, Guo HX, Han XL, Tang YP, Liu GY. Circulating Th2 cell reduction and Th1/Th2 imbalance are correlated with primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24(1):121. DOI: 10.1186/s13075-022-02811-z.
49. d'Alessandro M, Cameli P, Cotton CV, Lamb JA, Bergantini L, Gangi S, Sugden S, Spencer LG, Frediani B, New RP, Chinoy H, Bargagli E, Conticini E. Panel of serum biomarkers for differential diagnosis of idiopathic interstitial lung disease and interstitial lung disease-secondary to systemic autoimmune rheumatic disease. *PLoS One*. 2024; 19(10):e0311357. DOI: 10.1371/journal.pone.0311357.
50. Meier C, Freiburghaus K, Bovet C, Schniering J, Allanore Y, Distler O, Nakas C, Maurer B. Serum metabolites as biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2020; 10(1):21912. DOI: 10.1038/s41598-020-78951-6.
51. 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; 60(2):293-304. DOI: 10.1007/s12016-020-08822-5.
52. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016; 352:h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
53. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, Roberts C, Desai S, Herrick AL, McHugh NJ, Foley NM, Pearson SB, Emery P, Veale DJ, Denton CP, Wells AU, Black CM, du Bois RM. 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 Dec; 54(12):3962-70. DOI: 10.1002/art.22204.
54. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, *et al*; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006; 354(25):2655-66. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
55. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(3):304-320. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1
56. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, *et al*; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(6):788-824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
57. Wilson TM, Solomon JJ, Demoruelle MK. Treatment approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2022; 65:102245. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102245.
58. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet*. 2024; 403(10427):683-698. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1.
59. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022; 18(2):85-96. DOI: 10.1038/s41584-021-00721-z.