

# **Consenso de expertos sobre la enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas**

|                     |    |
|---------------------|----|
| Resumen.....        | 2  |
| Palabras clave..... | 2  |
| Introducción .....  | 3  |
| Métodos .....       | 4  |
| Resultados .....    | 5  |
| Discusión.....      | 7  |
| Referencias.....    | 22 |
| Figura.....         | 30 |
| Tablas.....         | 31 |

## Resumen

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una manifestación frecuente y potencialmente mortal de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). El cribado, diagnóstico y tratamiento precoz con inmunomoduladores y, en algunos casos, antifibróticos, así como un seguimiento adecuado, son fundamentales para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. La complejidad de estas enfermedades, junto con la escasa evidencia sólida que guíe la toma de decisiones clínicas, determina una enorme variabilidad en las directrices de manejo. En este artículo, un grupo de expertos en EAS ha elaborado recomendaciones sobre el cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EPI teniendo en consideración la evidencia más reciente, su experiencia clínica y los resultados de una encuesta realizada a especialistas. Se han incluido esclerosis sistémica, enfermedad de Sjögren, miopatías inflamatorias idiopáticas, vasculitis asociadas a ANCA y lupus eritematoso sistémico.

## Palabras clave

Enfermedades Pulmonares Intersticiales; Esclerodermia Sistémica; Síndrome de Sjögren; Miopatías inflamatorias; Vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA); Consenso

## Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una manifestación frecuente y potencialmente grave de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)<sup>1,2</sup>. Aunque existe mucha heterogeneidad en los estudios, se estima que la prevalencia de EPI en las distintas EAS puede estar alrededor del 47% en la esclerosis sistémica (ES), 41% en las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), 17% en la enfermedad de Sjögren (ESj) o del 6% en el lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>3</sup>. La prevalencia de EPI en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) depende de la región geográfica y de la etnia<sup>4,5</sup>. Según el tipo de VAA y del anticuerpo asociado (MPO o PR3), se ha descrito la presencia de EPI hasta en el 23% de los pacientes con granulomatosis con poliangéitis (GPA) y el 45% de los pacientes con poliangéitis microscópica (PAM)<sup>5</sup>.

El diagnóstico precoz de la EPI asociada a EAS (EPI-EAS) permite disminuir la progresión de la afectación pulmonar mediante el inicio de un tratamiento inmunomodulador asociado en algunos casos con una terapia antifibrótica, lo que ha demostrado mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes<sup>6-10</sup>. Por lo tanto, el cribado, el diagnóstico y el tratamiento temprano, así como un seguimiento adecuado son esenciales para mejorar la calidad de vida y la supervivencia<sup>6-10</sup>. Sin embargo, existe mucha heterogeneidad en las guías de práctica clínica y en las recomendaciones de expertos sobre el manejo de la EPI-EAS<sup>4,5,11-35</sup>.

En este artículo un grupo de expertos ha formulado recomendaciones sobre el cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EPI-EAS, incluyendo ES, de ESj, MII, VAA y LES, a partir de la evidencia más reciente, de su experiencia clínica y de los resultados de una encuesta realizada a especialistas. Por su importancia en medicina interna, también se ha incluido sarcoidosis.

Este consenso tiene la limitación de que aborda enfermedades muy complejas y heterogéneas y que solo incluye preguntas cerradas que no dan lugar a la discusión de matices. Sin embargo, consideramos que puede ser una aproximación útil para el manejo general de las EPI asociadas a EAS.

## Métodos

Se reunió a un comité científico constituido por 12 miembros especialistas en medicina interna con una experiencia en el manejo de las EAS de más de 10 años. Tras una revisión narrativa de la literatura y una evaluación cualitativa, el comité científico elaboró de manera consensuada un cuestionario con aseveraciones cuyas respuestas eran cerradas. Estas preguntas reflejan cuestiones controvertidas sobre el cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EPI-EAS, incluyendo ES, ESj, MII, VAA y LES, además de sarcoidosis.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 1 de julio de 2023 en PubMed e incluyó artículos en español y en inglés de los 5 años previos con los siguientes términos clave: *Interstitial lung diseases; Connective tissue disease-associated interstitial lung disease; Autoimmune associated interstitial lung disease; Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease; Primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease; Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; Myositis; polymyositis; dermatomyositis; Antisynthetase syndrome; myositis síndromes; Systemic lupus erythematosus-associated interstitial lung disease; Sarcoidosis; Drug therapy; Diagnosis; Books and Documents, Guideline, Meta-Analysis, Review, Systematic Review*. Además, se realizó una búsqueda de guías y consensos sobre EPI en las páginas web de las principales sociedades científicas relacionadas con el manejo de las EPI o las EAS: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)<sup>36</sup>, European Federation of Internal Medicine (EFIM)<sup>37</sup>, American College of Physicians (ACP)<sup>38</sup>, Sociedad Española de

Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>39</sup>, European Respiratory Society (ERS)<sup>40</sup>, American Thoracic Society (ATS)<sup>41</sup>, Interstitial Lung Diseases Interdisciplinary Network ILD-IN<sup>42</sup>, Sociedad Española de Reumatología (SER)<sup>43</sup>, European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)<sup>44</sup> y American College of Rheumatology (ACR)<sup>9</sup>.

En una segunda fase del proyecto, se escogieron los miembros del panel de expertos, cuya misión fue responder de manera telemática las preguntas redactadas por el comité científico. Los panelistas eran especialistas en medicina interna o neumología y fueron seleccionados por los miembros del comité siguiendo criterios de experiencia y grado de conocimiento o relación con las EAS y las EPI en su ámbito profesional. Todos eran miembros de grupos de trabajo de sociedades científicas de neumología o medicina interna relacionadas con las EAS o las EPI.

Una pregunta se consideró consensuada si era votada por más del 75% de los panelistas con el objetivo de reflejar un acuerdo significativo y realista, para no bloquear el avance del consenso por desacuerdos menores. Teniendo en cuenta la evidencia científica, las cuestiones consensuadas y su propia experiencia clínica, el comité científico redactó recomendaciones de manejo de la EPI-EAS.

## Resultados

La invitación se envió a 40 expertos en EAS, especialistas en medicina interna o neumología. Respondieron 25 expertos, 18 de ellos de medicina interna y 7 de neumología. El 48% tenía una edad comprendida entre 40 y 50 años y el 20% tenía más de 50 años. El 72% pertenecía a la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y al Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). El 84% trabajaba en la sanidad pública y el 12% en la sanidad pública y privada. El 70% contaba con más de 10 años de ejercicio como especialista tratando pacientes con EAS. El 92% atendía a más de 20 pacientes con EAS al mes.

### *Aspectos generales (Tabla 1-3)*

Los panelistas consideraron que el cribado de EPI debe incluir como mínimo anamnesis y auscultación pulmonar, radiografía de tórax y pruebas de función respiratoria (PFR) completas (espirometría, volúmenes pulmonares y DLCO). El 68% consideró necesario también una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Tras el diagnóstico, la monitorización generalmente debe incluir PFR completas, TCAR en caso de empeoramiento clínico o funcional, y el test de los 6 minutos (T6M). El seguimiento se debe realizar cada 3-6 meses durante el primer año y posteriormente con menor frecuencia si la EPI está estable.

### *Enfermedad pulmonar intersticial-esclerosis sistémica (Tabla 4)*

Se recomienda hacer un cribado periódico de EPI a todos los pacientes con ES. En caso de EPI, se debe iniciar tratamiento en los pacientes con EPI extensa o con EPI limitada (según criterios de Wells 2008) pero con factores de riesgo de progresión. En el tratamiento de primera línea se sugiere el uso de micofenolato mofetilo (MMF) o ácido micofenólico.

### *Enfermedad pulmonar intersticial-enfermedad de Sjögren (Tabla 5)*

Según el resultado de la encuesta, se puede considerar la necesidad de realizar un cribado inicial de todos los pacientes con SSj (incluso si son asintomáticos) con pruebas funcionales respiratorias y pruebas de imagen poco invasivas como la ecografía pulmonar. En caso de EPI asociada a SSj (EPI-SSj), se debe iniciar tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador en los pacientes con afectación pulmonar moderada/grave según el ESSDAI. En el tratamiento de primera línea se recomienda el uso de MMF o ácido micofenólico y glucocorticoides.

En aquellos pacientes que siguen un tratamiento adecuado con un inmunosupresor/inmunomodulador y se observa una progresión de la EPI, se puede plantear añadir otro inmunosupresor/inmunomodulador (fundamentalmente ciclofosfamida y rituximab), añadir nintedanib o sustituir por otro inmunosupresor/inmunomodulador.

#### *Enfermedad pulmonar intersticial-miopatías inflamatorias idiopáticas (Tabla 6)*

No hubo consenso sobre cuándo hacer un cribado a los pacientes con MII. En aquellos pacientes con EPI-MII (EPI-MII) que siguen un tratamiento adecuado con un inmunosupresor/inmunomodulador y se observa una progresión de la EPI, se puede considerar: añadir otro inmunosupresor/inmunomodulador, añadir nintedanib y/o sustituir por otro inmunosupresor/inmunomodulador.

#### *Enfermedad pulmonar intersticial-vasculitis asociada a ANCA (Tabla 7)*

No hubo consenso sobre cuándo hacer un cribado a los pacientes con VAA. El tratamiento de los pacientes que presentan vasculitis sistémica se basa en las directrices para el tratamiento de la propia VAA. En el caso de EPI-VAA, se puede considerar prolongar la pauta de mantenimiento de la remisión de la VAA para prevenir la progresión de la EPI. Por otra parte, se recomienda solicitar ANCA en el cribado inicial de todos los pacientes con EPI sin causa establecida.

#### *Enfermedad pulmonar intersticial-lupus eritematoso sistémico (Tabla 8)*

Se recomienda hacer un cribado de EPI a los pacientes con LES con síntomas o signos respiratorios. En el tratamiento de la EPI-LES dependiendo de la gravedad se puede considerar el uso de glucocorticoides, MMF o ácido micofenólico, rituximab o ciclofosfamida.

### *Sarcoidosis (Tabla 8)*

Finalmente, en el tratamiento de pacientes con sarcoidosis fibrótica pulmonar, los panelistas votaron que se puede considerar el uso de inmunosupresores/inmunomoduladores asociados a antifibróticos.

## Discusión

### *Aspectos generales*

La EPI es una complicación frecuente de las EAS y tiene un impacto significativo en la morbilidad y la mortalidad<sup>45</sup>. El desarrollo de EPI en pacientes con EAS se asocia con una supervivencia global inferior a la de los pacientes con EAS sin EPI en todos los grupos de edad<sup>45</sup>. Los factores de riesgo para el desarrollo de EPI dependen de cada EA (**Tabla 1**)<sup>3,46-48</sup>. En caso de manifestarse, la EPI suele desarrollarse habitualmente en los 5 primeros años de la EAS<sup>6</sup>, aunque puede aparecer en el curso de evolutivo de estas enfermedades de forma más tardía. Los síntomas pueden incluir disnea de esfuerzo o en reposo y tos seca, aunque muchos pacientes pueden estar inicialmente asintomáticos durante meses o incluso años<sup>6,49</sup>. En consecuencia, la EPI se diagnostica a menudo tras un cribado o de forma casual con una radiografía de tórax o una tomografía computarizada (TC) que se realiza por otro motivo<sup>6,50</sup>. Durante la exploración física, es frecuente la presencia de crepitantes secos, especialmente al final de la inspiración<sup>6,49</sup>. El curso de la EPI es muy variable. Lo más frecuente es que siga un curso subagudo o crónico, si bien también puede ser rápidamente progresivo como ocurre de forma típica en algunos pacientes con dermatomiositis amiopática asociada a anticuerpos anti-MDA5<sup>50</sup>.

Las recomendaciones sobre cuándo y qué pruebas realizar para el cribado de EPI en pacientes con EAS se limitan a consensos de expertos<sup>50</sup>. El cribado se debe realizar a todos los pacientes con ES o síndrome antisintetasa y es menos aclarado en casos de LES o ESj, salvo que haya algún indicio clínico o radiológico. En cualquier caso, en la evaluación de pacientes con una EAS confirmada es necesario mantener un alto nivel de sospecha clínica de EPI<sup>50</sup>. Es crucial preguntar en la consulta de forma rutinaria sobre sintomatología respiratoria junto con una exploración física completa, que incluya de forma obligada, una auscultación cardiopulmonar para detectar hallazgos patológicos. Los panelistas consideraron que, de manera general, el cribado debe incluir como mínimo y obligado: anamnesis y auscultación pulmonar, PFR completas con espirometría con volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), y radiografía de tórax. También de manera mayoritaria (68%) se sugirió la realización de una TCAR. Consideramos que la realización de la TCAR sería un indicativo de una práctica clínica de calidad, por lo que sorprende que no sea una opción para un mayor porcentaje de expertos. Los cambios significativos en las PFR con frecuencia se observan ya en una fase avanzada de la EPI. Así pues, puede ser razonable el uso de TCAR en el cribado de los pacientes con EAS, especialmente en aquellos con alto riesgo de EPI independientemente de sus síntomas<sup>9,50</sup>. En pacientes con ES, se debe realizar el cribado con TCAR en todos los subtipos debido la alta prevalencia de EPI asociada a esta patología<sup>50</sup>.

La clave para el diagnóstico de la EPI es la TCAR torácica con una anchura de corte estrecha (2 mm)<sup>6,9,10,50</sup>. Si no se ha realizado durante el cribado, debe de hacerse en caso de sospecha clínica o alteraciones en la radiografía de tórax o las PFR hechas durante el cribado<sup>6,9,10,50</sup>. Para el diagnóstico, no se recomiendan otras técnicas ni estudios complementarios (broncoscopia, biopsia pulmonar, T6M, estudios de desaturación ambulatorias, radiografía de tórax) salvo para descartar complicación asociada como infección, sospecha de hemorragia alveolar o neoplasia<sup>9,10</sup>. En la TCAR de las EPI-EAS se han descrito diferentes patrones radiológicos, siendo los más frecuentes el patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) con opacidades en vidrio deslustrado y mantenimiento del espacio subpleural, y el patrón de neumonía intersticial usual (NIU) con reticulación principalmente en campos basales, bronquiectasias por tracción así como panal de

abeja<sup>3,6,51</sup>. La extensión y el patrón de la fibrosis en la TCAR se asocian con el pronóstico: un patrón de NINE se asocia con un pronóstico más favorable, mientras que un patrón de NIU se asocia con la progresión de la enfermedad y un pronóstico similar al de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), independientemente de la causa subyacente de la EPI<sup>50,52</sup>. El patrón radiológico puede determinar el tratamiento. Hay patrones de EPI más inflamatorios, como la neumonía intersticial linfocítica (NIL) o la neumonía organizada (NO), que responden mejor a inmunosupresores, mientras que los patrones de NIU tienen menos probabilidades de beneficiarse de los corticoides y a largo plazo serían candidatos preferiblemente a tratamientos antifibróticos como nintedanib<sup>49,53,54</sup>. En pacientes con patrón de NINE la TCAR ayuda a diferenciar cambios inflamatorios reversibles con tratamiento inmunosupresor (áreas de vidrio deslustrado puras) frente a hallazgos indicativos de NINE fibrótica irreversible (reticulación asociada al vidrio deslustrado, bronquiectasias de tracción, distorsión, pérdida de volumen o panal)<sup>51</sup>.

Aunque el manejo varía según la EAS, una vez confirmado el diagnóstico de la EPI-EAS es necesario evaluar la gravedad y valorar la indicación de tratamiento. En el tratamiento de inicio se suele seguir el paradigma de inducción y mantenimiento de la remisión con inmunomoduladores. Durante la evolución, si cumple criterios de fibrosis pulmonar progresiva, puede ser necesario añadir tratamiento antifibrótico<sup>9,10</sup>.

A la hora de definir la progresión de la EPI-EAS, y la necesidad de tratamiento antifibrótico, existen distintas nomenclaturas y criterios que se resumen en la **Tabla 2**<sup>7,55,56</sup>. Las directrices publicadas por las principales sociedades científicas de respiratorio (ATS/ERS/*Japanese Respiratory Society* [JRS]/Asociación Latinoamericana de Tórax [ALAT]) definen la “fibrosis pulmonar progresiva” en un paciente con una EPI distinta de la FPI como  $\geq 2$  de los siguientes eventos ocurridos en el último año sin explicación alternativa: 1) empeoramiento de los síntomas respiratorios; 2) evidencia radiológica de progresión; 3) evidencia fisiológica de progresión basada en la disminución del

porcentaje de capacidad vital forzada (CVF%) predicha y/o la DLCO<sup>57</sup> (disminución absoluta de la CVF >5% de la prevista en 1 año de seguimiento y/o disminución absoluta de la DLCO [corregida para hemoglobina] >10% prevista en 1 año de seguimiento. Sin embargo, existen otras definiciones como la definición de “EPI fibrosante progresiva” del ensayo INBUILD con nintedanib<sup>7</sup>, los criterios de progresión definidos por Goh *et al* en 2017 para la EPI-ES<sup>55</sup>, o la “progresión clínicamente significativa” propuesta por OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) para la EPI-ES basada en la evolución de las PFR<sup>56</sup> (Tabla 8).

Para la monitorización de la progresión de la EPI-EAS, los panelistas consideraron la realización de PFR y repetir TCAR en caso de empeoramiento clínico sin alteraciones en las PFR o alteración de las PFR sin empeoramiento clínico y el T6M. En las guías se considera que las PFR deben incluir al menos CVF y DLCO<sup>9,46</sup>. El T6M puede ser recomendable, aunque no está incluido en todas las guías<sup>9,46</sup>.

Para definir la progresión de la EPI en una EAS y valorar el paso a la segunda línea de tratamiento los panelistas se inclinaron de forma mayoritaria la definición de “fibrosis pulmonar progresiva” de las guías ATS/ERS/JRS/ALAT<sup>57</sup>. Finalmente, se consideró que, en general, el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de EPI-EAS con o sin tratamiento se debe realizar cada 3-6 meses durante el primer año y luego cada más espaciado en el tiempo si la EPI está estable.

Las recomendaciones del comité científico respecto a las generalidades en el manejo de la EPI-EAS se resumen en la **Figura 1**. Los tratamientos antifibróticos y el trasplante de pulmón pueden considerarse para los pacientes con EPI fibrótica y un curso de la enfermedad progresivo y grave<sup>22,23</sup>.

### *Enfermedad pulmonar intersticial-esclerosis sistémica*

La EPI es especialmente frecuente en pacientes con ES y es a menudo subclínica<sup>3,11</sup>. Se estima que la prevalencia está alrededor del 50%<sup>3</sup>, aunque hay series en las que alcanza el 90% de los pacientes<sup>11</sup>. En las autopsias, la mayoría de los pacientes con ES muestran signos de EPI<sup>11</sup>. Además, la EPI progresiva o EPI con fenotipo de fibrosis pulmonar progresivo (FPP) es la principal causa de mortalidad de los enfermos con ES, siendo responsable del 17-35% de las muertes relacionadas con la ES<sup>58</sup>. La detección precoz de la EPI-ES y la instauración de un tratamiento adecuado es importante para preservar la función pulmonar. Además, la EPI-ES en fases tempranas tiene más probabilidades de presentar inflamación y responde a la farmacoterapia inmunosupresora más que en la fibrosis establecida<sup>11</sup>.

La TCAR de tórax es el medio más sensible para detectar EPI-ES<sup>14</sup>. Se recomienda en todos los pacientes con ES<sup>6,14,50</sup>. Sin embargo, menos del 60% de los médicos utilizan la TCAR en el cribado de la EPI-ES en pacientes con ES recién diagnosticada<sup>14</sup>. Las PFR por su parte tienen baja sensibilidad para detectar EPI-ES y se asocian a una tasa alta de falsos negativos (el 60% de los pacientes con EPI tienen basalmente FVC > 80% del valor esperado). Por ello, no deben utilizarse como únicas pruebas de cribado para diagnosticar EPI-ES y deben utilizarse en combinación con TCAR<sup>14,16</sup>. Sin embargo, las PFR son muy útiles durante el seguimiento pues la CVF refleja la gravedad de la EPI-ES y es un marcador subrogado de mortalidad<sup>14</sup>.

En nuestro estudio, los panelistas recomiendan cribado de EPI a todos los pacientes con ES, en línea con las directrices actuales<sup>9,10,20</sup>. El comité está de acuerdo y considera que es necesario el cribado a todos los pacientes incluidos aquellos con preesclerodermia o ES inicial tengan o no síntomas. Este cribado debe incluir anamnesis, auscultación pulmonar, PFR con DLCO y TCAR<sup>9,20</sup>. En pacientes con ES en los que se ha descartado inicialmente una EPI, los panelistas no llegaron al consenso respecto a cuándo repetir las pruebas. El comité científico considera que se puede realizar de nuevo el cribado de EPI cada 6 meses o cada año dependiendo del riesgo de progresión (**Tabla 9**). En

línea con los panelistas, el comité científico recomienda monitorizar periódicamente estos pacientes sin evidencia inicial de EPI con PFR y realizar TCAR si aparecen síntomas o se constata un empeoramiento de las PFR.

Los panelistas consideraron necesario iniciar tratamiento en todos los pacientes con EPI clínica o EPI con factores de riesgo de progresión (demográficos, clínicos, por TCAR, por PFR o por marcadores serológicos) o a los pacientes de alto riesgo de progresión según los criterios de Wells de 2008. Los factores de riesgo de progresión descritos en la literatura incluyen ser varón, enfermedad cutánea difusa, edad avanzada, etnia afroamericana, baja CVF o DLCO basal, EPI extensa en la TCAR o ciertos marcadores biológicos como interleuquina-6 (IL-6), anti-topoisomerasa, KL-6, anti-CXCR3 o anti-CXCR4<sup>59</sup> (**Tabla 1**). Los criterios de progresión de Wells de 2008 se definieron en una cohorte de pacientes con EPI-ES e integran resultados de TCAR y PFR. Considera que los pacientes tienen alto riesgo de progresión si la extensión de la EPI es > 20% en TCAR o una extensión indeterminada y CVF < 70%<sup>60</sup> (EPI extensa). El comité científico estuvo de acuerdo con estas consideraciones de los panelistas respecto al inicio del tratamiento especificando que todos los pacientes con EPI extensa o con EPI limitada, pero con factores de riesgo de progresión deben tratarse independientemente a la presencia de clínica.

Respecto al tratamiento de primera línea de la EPI-ES, las guías de la ACR de 2023 incluyen MMF como opción preferida, con rituximab y tocilizumab como principales alternativas. En la segunda línea recomiendan añadir otro inmunosupresor/inmunomodulador o cambiarlo si intolerancia, o añadir/cambiar a nintedanib dependiendo de la fibrosis en la TCAR<sup>9</sup>.

La eficacia y seguridad de MMF se evaluó en estudio SLS-II en el que se comparó MMF 3 g/día durante 24 meses vs ciclofosfamida oral durante 12 meses, seguido de 12 meses de placebo en 142 pacientes con EPI-ES. El tratamiento con MMF se asoció a mejoras significativas en la CVF (% predicho), en la calidad de vida, la fibrosis radiográfica, la disnea autodeclarada y la extensión de la esclerosis cutánea en pacientes con EPI-ES. No se observaron diferencias en la eficacia entre MMF y ciclofosfamida; sin embargo, el MMF se toleró mejor que la

ciclofosfamida<sup>61</sup>. En estudios posteriores, se aportaron pruebas adicionales sobre su seguridad y eficacia añadido a antifibróticos como nintedanib<sup>14,62</sup>. En esta línea, los panelistas recomendaron de forma mayoritaria MMF o ácido micofenólico en primer lugar, y asociar nintedanib en los casos de FPP. Rituximab también se ha asociado a una mejora significativa tanto de la CVF como de la DLCO durante el primer año de tratamiento en pacientes con EPI-ES<sup>63</sup>. Se puede considerar dentro de las opciones como terapia añadida al inmunomodulador en pacientes que progresan a pesar del tratamiento con MMF o ácido micofenólico<sup>12,14</sup>.

Tocilizumab es un antagonista del receptor de la IL-6, la cual se asocia al riesgo de progresión de la EPI-ES<sup>20,46</sup>. Estudios de fase II y III han demostrado una mayor capacidad de preservación de la CVF en comparación con placebo específicamente en ES difusa, temprana y con reactantes de fase aguda elevados<sup>64,65</sup>. El tocilizumab puede considerarse en las siguientes situaciones<sup>20,46</sup>: 1) segunda línea asociado a MMF especialmente en ES difusas tempranas con manifestaciones extrapulmonares y/o en casos con reactantes de fase aguda altos; 2) si no se tolera MMF, o 3) tercera línea si hay progresión de la EPI a pesar de MMF + nintedanib. Sin embargo, en la actualidad solo tiene la aprobación para el tratamiento de la EPI-ES por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>66</sup>, pero no por parte de la *European Medicines Agency* (EMA)<sup>67</sup>.

Por otra parte, existen estudios que relacionan dosis altas de glucocorticoides con posibles complicaciones de la ES, como la crisis renal esclerodérmica, por ello como norma general se desaconseja su uso<sup>9,11,12</sup>.

Con todas estas consideraciones, el comité científico recomienda MMF o ácido micofenólico como tratamiento de inicio de la EPI-ES. De manera secuencial, se puede añadir rituximab o tocilizumab al tratamiento y posteriormente nintedanib en caso de cumplir criterios de progresión. Si a pesar del tratamiento el paciente progresa, hay que considerar el trasplante pulmonar o, en determinados pacientes,

trasplante de células madre hematopoyéticas. En cuanto a la ciclofosfamida intravenosa se puede utilizar en caso de intolerancia a MMF o a RTX o TCZ o en los casos de EPI rápidamente progresiva.

Las recomendaciones del comité científico se resumen en la **Tabla 9**.

### *Enfermedad pulmonar intersticial-enfermedad de Sjögren*

La ESj es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente a las glándulas exocrinas, produciendo sequedad de las principales superficies mucosas<sup>68</sup>. Sin embargo, es un trastorno autoinmune sistémico que provoca manifestaciones extraglandulares en el 50-60% de los afectados<sup>69</sup>. La afectación pulmonar en la ESj puede dar lugar a bronquiectasias, anomalías de las vías respiratorias bronquiales, EPI-ESj o trastornos linfoproliferativos. Estas anomalías estructurales pueden provocar síntomas respiratorios, principalmente disnea y tos, o permanecer completamente silentes<sup>34</sup>.

Aunque se ha descrito una prevalencia de EPI en la ESj de hasta el 17%<sup>3,31,70</sup>, la prevalencia real podría estar infravalorada pues en la mayoría de los estudios solo se estudiaron con TCAR pacientes con sospecha clínica de afectación pulmonar<sup>34</sup>. En estudios que realizaron TCAR en pacientes asintomáticos con ESj se evidenciaron anomalías pulmonares, incluidas características de EPI, en hasta el 65% de los sujetos<sup>34</sup>. Además, la EPI se describe clásicamente como una complicación tardía de la ESj con prevalencias del 10% al año del diagnóstico, 20% a los 5 años y 47% a los 15 años de evolución<sup>71</sup>. Por otra parte, en pacientes con EPI se recomienda descartar ESj, ya que en ocasiones el diagnóstico de ESj se establece tras el hallazgo de la afectación pulmonar<sup>33</sup>.

Respecto al cribado, los panelistas votaron de manera mayoritaria (87,5%) a favor de recomendar un cribado inicial de todos los pacientes con ESj (incluso si son asintomáticos) con PFR y ecografía pulmonar. Esta aproximación ha sido sugerida por algunos autores<sup>34</sup>. El comité científico sugiere un cribado de EPI-ESj con PFR en todos los pacientes independientemente de los síntomas. El uso de la ecografía pulmonar se puede considerar si está disponible, pero no sería obligatorio su uso. La realización de una TCAR dependerá del resultado de estas pruebas. Además, se puede valorar TCAR en pacientes con factores de riesgo de EPI-ESj, como la presencia de anti-Ro52 (**Tabla 1**).

En cuanto al inicio del tratamiento, tanto las recomendaciones EULAR 2020 para el manejo de la ESj<sup>31</sup>, como otras guías de expertos<sup>33</sup> recomiendan el tratamiento farmacológico para los pacientes con EPI-ESj con afectación pulmonar moderada/grave según el ESSDAI. Tanto los panelistas como el comité científico coincidieron en esta recomendación. La elección del enfoque farmacológico adecuado debe tener en cuenta diversas variables, incluidas las comorbilidades y la afectación de órganos concomitantes; sin embargo, ante todo debe considerarse el fenotipo específico de la afectación pulmonar. El tratamiento con corticoides está especialmente indicado en los patrones de EPI más inflamatorios (NIL y NO). En los patrones NINE hay que administrar tratamiento corticoideo e inmunosupresor. Los tratamientos antifibróticos estarían más indicados en la NIU y en las formas fibrosantes progresivas. Sin embargo, la NIU también puede tratarse con corticoides e inmunosupresores si hay datos de afectación inflamatoria concomitante (como vidrio esmerilado en el TAC), especialmente al diagnóstico. El MMF y la azatioprina se consideran actualmente los agentes de primera línea que ahorran esteroides. En los pacientes con una respuesta insuficiente al tratamiento de primera línea, debe reevaluarse el patrón de la EPI. En caso de inflamación predominante, se aconseja un tratamiento inmunosupresor de segunda línea con rituximab, inhibidores de la calcineurina o ciclofosfamida. Los agentes antifibróticos se recomiendan principalmente para la EPI fibrosante progresiva<sup>31,33,34</sup>. Las guías de la ACR de 2023 recomiendan por orden de preferencia MMF, azatioprina o rituximab como tratamiento de primera línea aunque depende de las características de los pacientes<sup>9</sup>. Las recomendaciones del comité científico en este sentido se resumen en la **Tabla 9**.

### *Enfermedad pulmonar intersticial-miopatías inflamatorias idiopáticas*

La EPI es una complicación frecuente en las MII y es la principal causa de hospitalización y muerte<sup>25</sup>. Se estima una prevalencia de EPI del 41-42%, según las series y la definición utilizada<sup>3,25,72</sup>. La prevalencia varía según las localizaciones geográficas siendo del 50% en Asia, del 23% en América o del 26% en Europa<sup>72</sup>. Aunque la EPI puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, la EPI suele preceder a las manifestaciones de miositis, con una presentación muy heterogénea dependiendo de los anticuerpos que presenta el paciente y que va de formas subclínicas a formas fulminantes<sup>25,73</sup>.

Desde el punto de vista pulmonar, en las MII existen 2 fenotipos principales relacionados con el perfil de anticuerpos<sup>24</sup>:

1) Anticuerpos antisintetasa o anti-ARS (*anti-aminoacyl-tRNA synthetases*): se determinan el síndrome antisintetasa, con características clínicas que incluyen la tríada clásica de EPI, miositis y artritis, y otros síntomas característicos como la fiebre, “manos de mecánico”, el fenómeno de Raynaud y el síndrome seco. El patrón radiológico más frecuente de la EPI es el de NINE o NINE con NO.

2) Anticuerpos anti-MDA5: presentes en una dermatomiositis con manifestaciones cutáneas clásicas y lesiones isquémico-ulcerativas características, así como con EPI con espectro variable con una evolución rápidamente progresiva (neumonía intersticial aguda en un alto porcentaje de los pacientes). La afectación muscular puede estar ausente o ser poco evidente.

Desde el punto de vista pronóstico, es mejor en los pacientes con anti-ARS que con anti-MDA5, en estrecha relación con el patrón radiológico y la respuesta terapéutica<sup>74</sup>.

Se han descrito otros factores de mal pronóstico en caso de la EPI-MII, como son el sexo masculino, la edad avanzada al inicio de la enfermedad, las formas hipo/miopáticas, la ulceración cutánea, el eritema periungueal, la fiebre, la elevación de la creatinina, la elevación de la ferritina > 500 ng/mL, el predominio de fibrosis en la TCAR o saturaciones de oxígeno bajas en el momento de la detección de la EPI<sup>24</sup>. En una reciente cohorte retrospectiva multicéntrica de Japón de 497 pacientes se identificaron los siguientes factores de riesgo independientes de mortalidad por EPI: edad de inicio  $\geq$  60 años; PCR  $\geq$  10 mg/L; saturación capilar periférica de oxígeno < 95% y anticuerpo anti-MDA5<sup>75</sup>.

En todos los pacientes con MII es necesaria una evaluación clínica exhaustiva de los síntomas respiratorios (tos, disnea y disminución de la tolerancia al ejercicio), junto con el resto de las manifestaciones extrapulmonares. Los síntomas respiratorios pueden verse influidos por una miopatía concomitante con afectación de la musculatura torácica respiratoria. En todos los pacientes con síntomas respiratorios se debe descartar una EPI independientemente de la presencia o tipo de autoanticuerpos. En aquellos con anticuerpos anti-sintetasa (ARS) y anti-MDA5 se recomienda el cribado de EPI al inicio de la enfermedad con TCAR torácica y PFR (con FVC, FEV1, DLCO)<sup>24</sup>.

Respecto al cribado, la mayoría de los panelistas (62,5%) consideraron necesario el cribado de EPI en todos los pacientes con MII, aunque sin alcanzar el consenso predeterminado del 75%. El comité científico considera necesario el cribado si existen factores de riesgo de EPI (**Tabla 9**) y sobre todo en pacientes con anticuerpos anti-ARS y anti-MDA5. El cribado debe hacerse con PFR y TCAR.

A falta de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento de la EPI-MII se basa en parte en la experiencia extrapolada del tratamiento de la EPI-ES, que cuenta con una evidencia más amplia<sup>24,76</sup>. En la práctica clínica habitual, el tratamiento se adapta en función de la gravedad de EPI: leve-moderada (normalmente una forma subaguda), progresiva y/o grave (puede ser subaguda o aguda) o rápidamente progresiva, potencialmente mortal<sup>24</sup>. El tratamiento de inducción a la remisión en casos leves-moderados consiste en

glucocorticoides a dosis medias-altas orales o intravenosos, junto a otro inmunodepresor como ahorrador de glucocorticoides (MMF, azatioprina, tacrolimus o ciclosporina)<sup>24</sup>. En algunos casos, cuando la extensión de la EPI es mínima y no progresiva, asintomática y sin compromiso funcional, puede demorarse el inicio del tratamiento inmunodepresor, pero siempre de forma individualizada y teniendo en cuenta la afectación sistémica de la enfermedad<sup>24</sup>. La enfermedad grave o progresiva requiere, a pesar del tratamiento, una inducción con corticoides intravenosos asociados a rituximab o ciclofosfamida. La EPI rápidamente progresiva precisa de un tratamiento inmunosupresor intensivo y precoz con terapia combinada de glucocorticoides a dosis altas, MMF o un inhibidor de la calcineurina (como ciclosporina y tacrolimus), además de rituximab o ciclosporina intravenosa. Se debe considerar también el uso de recambios plasmáticos o el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Los pacientes suelen ser tratados en una unidad de cuidados intensivos y en ocasiones puede plantearse el uso transitorio de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)<sup>24,76</sup>.

Los panelistas consensuaron que el tratamiento de primera línea de la EPI-MII incluya un ciclo corto de glucocorticoides y MMF. En segunda línea, se recomendó por orden de preferencia añadir otro inmunosupresor/inmunomodulador, añadir nintedanib o sustituir por otro inmunosupresor/inmunomodulador. En la misma línea, el comité científico recomienda MMF o tacrólimus, junto a glucocorticoides como tratamiento de primera línea. En la progresión o refractariedad, recomienda rituximab en caso de que el patrón radiológico de afectación pulmonar sea más inflamatorio o nintedanib en caso de que sea más fibrosante, pudiéndose iniciar también terapia combinada. Las formas rápidamente progresivas requieren un tratamiento específico en una unidad especializada (**Tabla 9**).

### *Enfermedad pulmonar intersticial-vasculitis asociadas a ANCA*

Las VAA son un grupo de enfermedades crónicas caracterizadas por la presencia de inflamación necrotizante en vasos de pequeño y mediano calibre, y de autoanticuerpos contra la región citoplasmática del neutrófilo<sup>4</sup>. Incluye tres tipos de entidades: poliangeítis

microscópica (PAM); granulomatosis con poliangéitis (GPA), antes llamada granulomatosis de Wegener, y la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA), antiguamente conocida como síndrome de Churg-Strauss<sup>4</sup>. Se han descrito prevalencias de EPI hasta en el 23% de los pacientes con GPA y el 45% de los pacientes con PAM<sup>5</sup>. La presencia de EPI en la GEPA es anecdótica.

Existen pacientes con EPI y positividad ANCA sin otras manifestaciones de vasculitis sistémica. Por otra parte, se han descrito pacientes con el diagnóstico inicial de FPI, que durante el seguimiento desarrollan ANCA. Por ello, los panelistas y el comité científico recomiendan solicitar ANCA en las pruebas serológicas iniciales de todos los pacientes con EPI, como también recomiendan otros expertos<sup>5,77</sup>.

La especificidad del ANCA puede ser mieloperoxidasa (MPO) o proteinasa 3 (PR3), con prevalencias de estos muy diferentes en función de fenotipo clínico de la VAA (PAM o GPA). En este sentido, la presencia de MPO implica un mayor riesgo de desarrollo de EPI, relacionado a su vez con susceptibilidad genética y la ubicación geográfica<sup>4,5</sup>. Además, los pacientes con positividad de MPO tienen un mayor riesgo de desarrollar EPI fibrosante progresiva<sup>4</sup>. Es interesante señalar que debe realizarse cribado de síndrome COPA (*coatomer protein complex*) en pacientes jóvenes con EPI y vasculitis. Se trata de un síndrome autoinflamatorio monogénico relacionado con el interferón. Afecta a pacientes jóvenes y cursa con hemorragia alveolar, EPI y artritis, además de anticuerpos anti-COPA en suero<sup>78,79</sup>.

En la mayoría de los casos, la detección de la EPI precede o se produce simultáneamente al desarrollo de una vasculitis sistémica, con unas prevalencias descritas del 14-85% y del 36-67%, respectivamente. Solo en el 8-21% de los casos, la EPI se detecta tiempo después de la vasculitis sistémica<sup>5</sup>. En las guías se incluyen recomendaciones para el diagnóstico y no para el cribado<sup>4,5,77,80</sup>. En este sentido, los panelistas opinan que hay que hacer cribado a todos los pacientes con VAA. En cambio, el comité científico considera que el abordaje ha de ser individualizado.

Respecto al tratamiento, no existen ensayos clínicos aleatorizados específicos para guiar el tratamiento de la EPI-VAA<sup>4</sup>. En los pacientes con afectación sistémica, los panelistas y el comité científico recomiendan seguir las guías de consenso internacionales para el tratamiento de la VAA<sup>4</sup>. Cuando la afectación está limitada al pulmón, el tratamiento se basa en el patrón radiológico (NINE o NO vs. NIU) y la evolución (EPI fibrosante progresiva)<sup>4</sup>.

El tratamiento de la VAA con afectación sistémica generalizada, incluida la pulmonar, consiste en la inducción a la remisión con una combinación de glucocorticoides y rituximab o ciclofosfamida, seguida de una terapia de mantenimiento con glucocorticoides a dosis bajas y rituximab cada 4-6 meses como primera opción, o azatioprina como alternativa, durante un mínimo de 24 meses<sup>4,76-81</sup>. Algunos estudios sugieren que prolongar la pauta de mantenimiento con inmunosupresores/inmunomoduladores por encima de las recomendaciones generales podría prevenir la progresión de la EPI, aunque la evidencia no es fuerte<sup>4</sup>. Los panelistas y el comité científico sí que consideran que se puede valorar esta estrategia en algunos casos.

Por otra parte, la presencia de MPO ejerce un papel en la patogénesis de la fibrosis pulmonar<sup>4</sup>. En este sentido, tanto los panelistas como el comité apoyan considerar el uso de antifibróticos en pacientes con VAA-EPI y criterios de fibrosis pulmonar progresiva (**Tabla 9**)<sup>4,81</sup>.

### *Enfermedad pulmonar intersticial-lupus eritematoso sistémico*

La EPI afecta a un pequeño porcentaje de pacientes con LES, entre el 2% y el 6% dependiendo de las series<sup>3,22</sup>. Puede estar presente en el momento del diagnóstico o aparecer más tarde en el curso de la enfermedad<sup>22</sup>. Los factores de riesgo de EPI descritos en algunas series se muestran en la **Tabla 1**. Para establecer el diagnóstico de LES-EPI, debe excluirse en primer lugar un síndrome de solapamiento. Esta

posible causa puede conducir a un falso diagnóstico<sup>22</sup>. Por otra parte, no se ha determinado si la EPI puede considerarse un factor de riesgo independiente de mortalidad en el LES pues hay estudios contradictorios en ese sentido<sup>22</sup>.

Respecto al cribado, no hay recomendaciones precisas y los panelistas y el comité científico consideran que es necesario en casos de síntomas o signos respiratorios. Igualmente, la evidencia sobre el tratamiento del SLE-ILD es limitada y las recomendaciones de manejo se basan en opinión de expertos<sup>22,23</sup>. Como tratamiento de primera línea para las formas leves y moderadas se recomienda el uso de glucocorticoides y azatioprina/MMF, fármacos utilizados también como terapia de mantenimiento. Para las formas refractarias, pueden utilizarse dosis altas de glucocorticoides y posteriormente un agente ahorrador de esteroides (Ej. ciclofosfamida). También se ha utilizado rituximab o inmunoglobulinas intravenosas para casos refractarios o con fibrosis progresiva<sup>22,23</sup>. Los panelistas y el comité científico están en línea con estas recomendaciones **(Tabla 9)**.

### *Sarcoidosis*

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica en la que el 50% de las personas presentan afectación pulmonar intersticial, siendo la inflamación granulomatosa no caseificante la principal característica<sup>50</sup>. Entre los pacientes con sarcoidosis pulmonar, el 30-60% están asintomáticos y la tasa de remisión espontánea sin secuelas graves oscila entre el 10% y el 82%<sup>82</sup>. Sin embargo, alrededor del 10-30% de los pacientes con sarcoidosis desarrollan una enfermedad fibrótica progresiva que se asocia a un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad y más del 60 % de las muertes en pacientes con sarcoidosis son secundarias a la progresión de la enfermedad a nivel pulmonar<sup>83</sup>. En estos casos, la evidencia es escasa y las recomendaciones actuales se basan en el consenso de expertos y a menudo incluyen debates multidisciplinarios con expertos en sarcoidosis, hipertensión pulmonar y trasplante pulmonar<sup>84</sup>. En el tratamiento de pacientes con sarcoidosis es esencial la valoración de la afectación pulmonar mediante funcionalismo y TACAR. Los panelistas y el comité

científico consideraron que en el tratamiento de pacientes con sarcoidosis fibrótica pulmonar se recomienda el uso de inmunosupresores/inmunomoduladores asociados a antifibróticos. Habitualmente se recomienda iniciar corticoides 0,5 mg/kg/día. En casos de progresión o afectación fibrótica pulmonar se puede considerar el uso de inmunosupresores orales, metotrexato preferiblemente o azatioprina en caso de embarazo o intolerancia a metotrexato. Se recomienda utilizar antiTNF o ciclofosfamida en formas graves o aceleradas<sup>85</sup>.

## Referencias

1. Antoine MH, Mlika M. Interstitial Lung Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 31 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541084/>
2. Matson SM, Demoruelle MK. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2023;43(2):229-44.
3. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. 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.
4. Steward M, Thould H, Myat Noe Khin A, Gibbons MA. Interstitial Lung Disease and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2023;43(2):379-88.
5. Kadura S, Raghu G. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: a review. Eur Respir Rev. 2021;30(162):210123.
6. Xanthouli P, Echampati I, Lorenz HM, Heussel CP, Benjamin N. Respiratory involvement in connective tissue diseases. Eur J Intern Med. 2024;120:11-6.
7. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27.
8. Yang M, Wu Y, Liu X, Zhao C, Li T, Li T, et al. Efficacy and safety of antifibrotic agents in the treatment of CTD-ILD and RA-ILD: A systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2023;216:107329.
9. American College of Rheumatology (ACR). Interstitial Lung Disease Clinical Practice Guidelines [Internet]. [citado 6 de julio de 2023]. Disponible en: <https://rheumatology.org/interstitial-lung-disease-guideline>

10. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de mayo de 2022;205(9):e18-47.
11. Dixon G, Adamali I, Adamali H, Barratt S, Gunarwardena H, Pauling JD. Pharmacological management of systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(7):815-24.
12. Farrell J, Ho L. Management of Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Focus on the Role of the Pharmacist. *Integr Pharm Res Pract*. 2023;12:101-12.
13. Ferrari HM, Kale-Pradhan P, Konja J, Dierker M, Martirosov AL. Systemic-Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Review of the Literature and Recommended Approach for Clinical Pharmacists. *Ann Pharmacother*. 2023;10600280231213672.
14. Khanna D, Distler O, Cottin V, Brown KK, Chung L, Goldin JG, et al. Diagnosis and monitoring of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using high-resolution computed tomography. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022;7(3):168-78.
15. Liakouli V, Ciancio A, Del Galdo F, Giacomelli R, Ciccia F. Systemic sclerosis interstitial lung disease: unmet needs and potential solutions. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(1):21-32.
16. Makol A, Nagaraja V, Amadi C, Pugashetti JV, Caoili E, Khanna D. Recent innovations in the screening and diagnosis of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(6):613-26.
17. Mendoza FA, Allawh T, Jimenez SA. Pharmacological treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: an updated review and current approach to patient care. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(8):1704-1712.
18. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-20.

19. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(2):137-52.
20. Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Saggar R, et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res*. 2023;24(1):6.
21. Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(3):240-8.
22. Richter P, Cardoneanu A, Dima N, Bratoiu I, Rezus C, Burlui AM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Systemic Sclerosis: How Can We Manage the Challenge? *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9388.
23. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med*. 2020;7:610257.
24. Mehta P, Aggarwal R, Porter JC, Gunawardena H. Management of interstitial lung disease (ILD) in myositis syndromes: A practical guide for clinicians. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36(2):101769.
25. Hallowell RW, Danoff SK. Diagnosis and Management of Myositis-Associated Lung Disease. *Chest*. 2023;163(6):1476-91.
26. Gono T, Kuwana M. New paradigm in the treatment of myositis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(5):397-411.
27. De Souza FHC, De Araújo DB, Hoff LS, Baldi BG, Faria MSMS, Da Rocha Junior LF, et al. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease related to systemic autoimmune myopathies: a narrative review. *Reumatismo*. 2023;75(1).
28. Cassard L, Seraly N, Riegert M, Patel A, Fernandez AP. Dermatomyositis: Practical Guidance and Unmet Needs. *ImmunoTargets Ther*. 2024;13:151-72.

29. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-93.
30. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet*. 2024;403(10427):683-98.
31. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18.
32. Richter P, Cardoneanu A, Dima N, Bratoiu I, Rezus C, Burlui AM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Systemic Sclerosis: How Can We Manage the Challenge? *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9388.
33. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest*. 2021;159(2):683-98.
34. La Rocca G, Ferro F, Sambataro G, Elefante E, Fonzetti S, Fulvio G, et al. Primary-Sjögren's-Syndrome-Related Interstitial Lung Disease: A Clinical Review Discussing Current Controversies. *J Clin Med*. 2023;12(10):3428.
35. Brito-Zerón P, Retamozo S, Flores-Chávez A, Akasbi M, Sisó-Almirall A, Ramos-Casals M. Practical diagnostic tips for the Sjögren Clinic: pearls, myths and mistakes. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(12):2413-2427.
36. Sociedad Española de Medicina Interna. Publicaciones GT Enfermedades Autoinmunes 2022. [Internet]. [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones>
37. European Federation of Internal Medicine [Internet]. [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.efim.org/>
38. American College of Physicians (ACP). Clinical Practice Guidelines and Recommendations. [Internet]. 2023 [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.acponline.org/clinical-information/clinical-guidelines-recommendations>

39. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Biblioteca [Internet]. [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.separ.es/biblioteca>
40. European Respiratory Society (ERS). Guidelines [Internet]. ERS Respiratory Channel. [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://channel.ersnet.org/\channel.ersnet.org/fo-channel-home.php?id=25&contId=>
41. American Thoracic Society (ATS). Interstitial Lung Disease [Internet]. [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.thoracic.org/statements/insterstitial-lung-disease.php>
42. Interstitial Lung Diseases Interdisciplinary Network ILD-IN. Clinical Information Guidelines | Learning Resources [Internet]. ILD-IN. [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://ild-in.org.uk/learning-resources/clinical-information-guidelines/>
43. Sociedad Española de Reumatología (SER). Publicaciones [Internet]. SER. [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ser.es/profesionales/que-hacemos/publicaciones/>
44. European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR). Recommendations Home [Internet]. EULAR. [citado 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.eular.org/recommendations-home>
45. Hyldgaard C, Bendstrup E, Pedersen AB, Pedersen L, Ellingsen T. Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Diseases: Survival Patterns in a Population-Based Cohort. J Clin Med. 21 de octubre de 2021;10(21):4830.
46. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, et al. Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two Food and Drug Administration-Approved Therapies in Clinical Practice. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. enero de 2022;74(1):13-27.
47. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. Lancet Rheumatol. febrero de 2020;2(2):e71-83.

48. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Kuwana M, Lucas M, Medsger TA, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: A new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Care Res.* 15 de julio de 2009;61(7):958-65.
49. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, editor. *N Engl J Med.* 2020;383(10):958-68.
50. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet.* 2022;400(10354):769-86.
51. Hernández Muñoz S, Olivera Serrano MJ, Jiménez Heffernan JA, Valenzuela C, Caballero Sánchez-Robles P. Enfermedad intersticial asociada a conectivopatías y vasculitis. *Radiología.* 2022;64:250-64.
52. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest.* 2017;152(6):1283-95.
53. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19(2):275-83.
54. Yamakawa H, Kitamura H, Takemura T, Ikeda S, Sekine A, Baba T, et al. Prognostic factors and disease behaviour of pathologically proven fibrotic non-specific interstitial pneumonia. *Respirol Carlton Vic.* 2018;23(11):1032-40.
55. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(8):1670-8.
56. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2168-71.
57. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-47.
58. Makol A, Nagaraja V, Amadi C, Pugashetti JV, Caoili E, Khanna D. Recent innovations in the screening and diagnosis of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(6):613-26.

59. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902026.
60. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54.
61. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19.
62. Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401(10373):304-18.
63. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol*. 2021;60(2):557-67.
64. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-40.
65. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-74.
66. FDA. ACTEMRA® (tocilizumab) injection.pdf [Internet]. [citado 18 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125276s131lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125276s131lbl.pdf)
67. EMA. RoActemra (tocilizumab). Summary of product characteristics [Internet]. [citado 18 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf)
68. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(10):931-9.

69. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):348-55.
70. 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):1009-18.
71. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003569.
72. Sun KY, Fan Y, Wang YX, Zhong YJ, Wang GF. Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A meta-analysis from 2000 to 2020. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):175-91.
73. Thong L, Chawke LJ, Murphy G, Henry MT. "Management of myositis associated interstitial lung disease". *Rheumatol Int*. 2023;43(7):1209-20.
74. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig*. 2021;59(6):709-40.
75. Sato S, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Tamura M, et al. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatol*. 2018;57(7):1212-21.
76. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, Ruiz-Rodríguez JC, Castellvi I, Rodríguez-Nieto MJ, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):776-90.
77. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig*. 2021;59(6):709-40.

78. Nayir Buyuksahin H, Basaran O, Balık Z, Bilginer Y, Ozen S, Dogru D. Interstitial lung disease in autoinflammatory disease in childhood: A systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(2):367-73.
79. Frémond ML, Nathan N. COPA syndrome, 5 years after: Where are we? *Joint Bone Spine.* 2021;88(2):105070.
80. Koo SM, Kim SY, Choi SM, Lee HK, on behalf of Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 5. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. *Tuberc Respir Dis.* 2019;82(4):285.
81. Yamakawa H, Toyoda Y, Baba T, Kishaba T, Fukuda T, Takemura T, et al. Anti-Inflammatory and/or Anti-Fibrotic Treatment of MPO-ANCA-Positive Interstitial Lung Disease: A Short Review. *J Clin Med.* 2022;11(13):3835.
82. Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, Fishbein MC, Weigt SS, Saggar R, et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis: A Review. *JAMA.* 2022;327(9):856.
83. Obi ON, Saketkoo LA, Russell AM, Baughman RP. Sarcoidosis: Updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. *Front Med.* 2022;9:991783.
84. Gupta R, Kim JS, Baughman RP. An expert overview of pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med.* 2023;17(2):119-30.
85. Melani AS, Bigliuzzi C, Cimmino FA, Bergantini L, Bargagli E. A Comprehensive Review of Sarcoidosis Treatment for Pulmonologists. *Pulm Ther.* 2021;7(2):325-44.

## Tablas

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad pulmonar intersticial.

|                                                        | <b>Mayor riesgo de EPI</b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Menor riesgo de EPI</b>                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | <b>Factores demográficos</b>                                                                                                                                              | <b>Factores clínicos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Factores serológicos</b>                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                   |
| Esclerosis sistémica <sup>3,46-48</sup>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Origen étnico: nativos americanos y de ascendencia africana</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerosis sistémica cutánea difusa</li> <li>• Esclerosis de corta evolución</li> <li>• Síntomas respiratorios (tos seca, disnea de esfuerzo, crepitantes bibasales)</li> <li>• Úlceras digitales</li> <li>• Afectación gastrointestinal</li> <li>• Mayor MRSS (<i>modified Rodnan skin score</i>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70)</li> <li>• Anticuerpos Anti- anti-U11/U12 (RNPC-3)</li> <li>• Anti-SSA</li> <li>• Anti Th/To</li> <li>• Elevación de PCR/VSG</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nunca fumador</li> <li>• Anticuerpos anticentrómero</li> </ul>                                           |
| Enfermedad de Sjögren <sup>3</sup>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Mayor edad de inicio de la ESj</li> <li>• Mayor duración de la ESj</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenómeno de Raynaud</li> <li>• Úlceras orales</li> <li>• <i>Focus score</i> ≥4 en la biopsia de glándulas salivales.</li> </ul>                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA</li> <li>• Anti-SSA, Anti-Ro-52</li> <li>• Anti-SSB</li> <li>• ANCA</li> <li>• Elevación de PCR/VSG</li> </ul>                                                                                  |                                                                                                                                                   |
| Miopatías inflamatorias idiopáticas <sup>3,25,73</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor edad en el momento del diagnóstico</li> <li>• Raza negra</li> </ul>                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Artritis/artralgias</li> <li>• Síndrome antisintetasa</li> <li>• Dermatomiositis clínicamente amiopática</li> <li>• Manos de mecánico</li> </ul>                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA</li> <li>• Anti-sintetasa</li> <li>• Anti-Jo1</li> <li>• Anti-PL7/12</li> <li>• Anti-MDA5</li> <li>• Anti-SSA, Anti-Ro52</li> <li>• Elevación de PCR/VSG</li> <li>• Hemoglobina baja</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimiositis</li> <li>• Cáncer</li> <li>• Anti-NXP2</li> <li>• Anti-TIF1g</li> <li>• Anti-Mi2</li> </ul> |
| Vasculitis asociada a ANCA <sup>4,5</sup>              |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MPO-ANCA</li> <li>• PR3-ANCA (más frecuente en Europa)</li> </ul>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                   |
| Lupus eritematoso sistémico <sup>22</sup>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Mayor tiempo de evolución del LES</li> </ul>                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenómeno de Raynaud</li> <li>• Esclerodactilia en un síndrome de solapamiento</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-La</li> <li>• Anti-Scl-70</li> <li>• Anti-U1RNP</li> <li>• Anti-Sm</li> </ul>                                                                                                                  |                                                                                                                                                   |

|  |  |  |                         |  |
|--|--|--|-------------------------|--|
|  |  |  | • Anticoagulante lúpico |  |
|--|--|--|-------------------------|--|

EPI, enfermedad pulmonar intersticial; LES: lupus eritematoso sistémico; ESj: enfermedad de Sjögren.

Tabla 2. Definiciones de progresión en la enfermedad pulmonar intersticial.

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Guías de práctica clínica</b><br/><b>ATS/ERS/JRS/ALAT<sup>57</sup></b></p> | <p>En un paciente con EPI de etiología conocida o desconocida distinta de la FPI que presenta evidencia radiológica de fibrosis pulmonar, la <b>fibrosis pulmonar progresiva</b> se define como la aparición de al menos dos de los tres criterios siguientes en el último año sin una explicación alternativa*:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Empeoramiento de los síntomas respiratorios</li> <li>2. Evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad (cualquiera de las siguientes): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Disminución absoluta de la CVF &gt;5% de la prevista en 1 año de seguimiento</li> <li>b. Disminución absoluta de la DLCO (corregida para hemoglobina) &gt;10% prevista en 1 año de seguimiento</li> </ol> </li> <li>3. Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad (una o más de las siguientes): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Aumento de la extensión o gravedad de las bronquiectasias de tracción y bronquiolectasias</li> <li>b. Nueva opacidad en vidrio deslustrado con bronquiectasias de tracción</li> <li>c. Nueva reticulación fina</li> <li>d. Aumento de la extensión o de la tosquedad de la anomalía reticular</li> <li>e. Panal de abeja nuevo o aumentado</li> <li>f. Aumento de la pérdida de volumen lobar</li> </ol> </li> </ol> |
| <p><b>Estudio INBUILD<sup>7</sup></b></p>                                        | <p><b>EPI fibrosante progresiva**:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥10% de disminución relativa de la FVC (% predicho)</li> <li>• o 5 a &lt;10% de disminución relativa de la FVC (% predicho) y empeoramiento de los síntomas respiratorios o aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR</li> <li>• o empeoramiento de los síntomas respiratorios y aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR, independientemente de la evolución de la FVC (% predicho)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Goh et al<sup>55</sup></b></p>                                             | <p><b>Definición óptima de progresión EPI-ES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descenso de la CVF respecto al valor basal de ≥ 10% relativo</li> <li>• o un descenso de la CVF del 5-9% relativo en asociación con un descenso de la DLCO de ≥ 15% relativo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

ALAT, Asociación Latinoamericana de Tórax; ATS, American Thoracic Society; CVF, capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; ERS, European Respiratory Society; EAS, enfermedades autoinmunes sistémicas; ES, esclerosis sistémica; FPI, fibrosis pulmonar idiopática; JRS, Japanese Respiratory Society; OMERACT; Outcome Measures in Rheumatology; TCAR; tomografía computarizada de alta resolución.

\*Aunque es fundamental excluir explicaciones alternativas del empeoramiento de las características en todos los pacientes con sospecha de progresión, esto es especialmente importante en pacientes con empeoramiento de los síntomas respiratorios y/o disminución de la DLCO, dada la menor especificidad de estas circunstancias para establecer una fibrosis pulmonar progresiva en comparación con la CVF y la tomografía computarizada torácica.

\*\*El ensayo INBUILD evaluó el uso del antifibrótico nintedanib en EPI-EAS. Como criterio de inclusión en el estudio, se propuso una definición de "EPI fibrosante progresiva" que debía cumplirse en los 24 meses previos.

Tabla 3. Cuestiones generales

|    |                                                                                                                                     |                                                                                                                                           | Opiniones favorables |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. | En general, el cribado de EPI en pacientes con EAS debe incluir como mínimo                                                         | <b>Anamnesis y auscultación pulmonar</b>                                                                                                  | <b>100%</b>          |
|    |                                                                                                                                     | <b>Pruebas de función respiratoria completas (espirometría, volúmenes pulmonares y DLCO)</b>                                              | <b>100%</b>          |
|    |                                                                                                                                     | <b>Radiografía de tórax</b>                                                                                                               | <b>88%</b>           |
|    |                                                                                                                                     | Tomografía computarizada de alta resolución                                                                                               | 68%                  |
|    |                                                                                                                                     | Test de los seis minutos                                                                                                                  | 48%                  |
|    |                                                                                                                                     | Pruebas ambulatorias de desaturación                                                                                                      | 16%                  |
|    |                                                                                                                                     | Broncoscopia                                                                                                                              | 4%                   |
|    |                                                                                                                                     | Biopsia pulmonar                                                                                                                          | 4%                   |
| 2. | La monitorización de la progresión de la EPI en pacientes con EAS generalmente debe incluir                                         | <b>Pruebas de función respiratoria completas (espirometría, volúmenes pulmonares y DLCO)</b>                                              | <b>100%</b>          |
|    |                                                                                                                                     | <b>Tomografía computarizada de alta resolución en caso de empeoramiento clínico o si su resultado condiciona un cambio de tratamiento</b> | <b>96%</b>           |
|    |                                                                                                                                     | <b>Test de los seis minutos</b>                                                                                                           | <b>80%</b>           |
|    |                                                                                                                                     | Radiografía de tórax                                                                                                                      | 48%                  |
|    |                                                                                                                                     | Pruebas ambulatorias de desaturación                                                                                                      | 48%                  |
|    |                                                                                                                                     | Tomografía computarizada de alta resolución                                                                                               | 28%                  |
|    |                                                                                                                                     | Broncoscopia                                                                                                                              | 4%                   |
|    |                                                                                                                                     | Biopsia pulmonar                                                                                                                          | 0%                   |
| 3. | En general, para definir la progresión de la EPI en una EAS y valorar el paso a la segunda línea de tratamiento se debería utilizar | <b>La definición de “fibrosis pulmonar progresiva” de las guías ATS/ERS/JRS/ALAT</b>                                                      | <b>88%</b>           |
|    |                                                                                                                                     | La definición de “EPI fibrosante progresiva” del ensayo INBUILD                                                                           | <b>56%</b>           |
|    |                                                                                                                                     | La definición de “progresión clínicamente significativa” de OMERACT                                                                       | 40%                  |
| 4. | En general, el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de EPI-EAS con o sin tratamiento se debe realizar                       | <b>Cada 3-6 meses durante el primer año y luego más espaciado en el tiempo si la EPI está estable</b>                                     | <b>92%</b>           |
|    |                                                                                                                                     | Cada 6-12 meses durante el primer año y luego con mayor frecuencia si la EPI está estable                                                 | 8%                   |

ALAT, Asociación Latinoamericana de Tórax; ATS, American Thoracic Society; DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; ERS, European Respiratory Society; EAS, enfermedades autoinmunes sistémicas; JRS, Japanese Respiratory Society; OMERACT; Outcome Measures in Rheumatology.

Tabla 4. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.

|     |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                 | <b>Opiniones favorables</b> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 5.  | Se recomienda hacer un cribado de EPI                                                                                                                       | <b>A todos los pacientes con ES</b>                                                                                             | <b>79%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | A los pacientes con ES y uno o varios factores de riesgo de desarrollar EPI*                                                    | 17%                         |
|     |                                                                                                                                                             | A los pacientes con síntomas o signos respiratorios                                                                             | 4%                          |
| 6.  | En pacientes con ES en los que se ha descartado inicialmente una EPI se recomienda realizar de nuevo el cribado de EPI                                      | Cada 6 meses o un año dependiendo del riesgo de progresión                                                                      | <b>58%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | Anualmente                                                                                                                      | 21%                         |
|     |                                                                                                                                                             | Cada 6 meses durante los primeros 3-5 años y anuales posteriormente                                                             | 21%                         |
| 7.  | En pacientes con ES en los que se ha descartado inicialmente una EPI se recomienda monitorizar periódicamente                                               | <b>Con pruebas de función respiratoria</b>                                                                                      | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | <b>Con tomografía computarizada de alta resolución si empeoramiento de los síntomas o progresión clínicamente significativa</b> | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | Con tomografía computarizada de alta resolución en todos los casos                                                              | 4%                          |
| 8.  | En pacientes con diagnóstico de EPI-ES, hay que considerar el inicio del tratamiento                                                                        | <b>A los pacientes de alto riesgo de progresión según los criterios de Wells de 2008*</b>                                       | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | <b>A todos los pacientes con EPI clínica</b>                                                                                    | <b>87,5%</b>                |
|     |                                                                                                                                                             | <b>A todos los pacientes con EPI subclínica y factores de riesgo de progresión**</b>                                            | <b>87,5%</b>                |
|     |                                                                                                                                                             | A todos los pacientes                                                                                                           | 17%                         |
| 9.  | En el tratamiento de primera línea de la EPI-ES se puede considerar el uso de                                                                               | <b>Micofenolato o ácido micofenólico</b>                                                                                        | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | <b>Inmunomodulador + nintedanib en casos con EPI rápidamente progresiva</b>                                                     | <b>75%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | Ciclofosfamida                                                                                                                  | 29%                         |
|     |                                                                                                                                                             | Tocilizumab                                                                                                                     | 25%                         |
|     |                                                                                                                                                             | Nintedanib                                                                                                                      | 21%                         |
|     |                                                                                                                                                             | Rituximab                                                                                                                       | 17%                         |
|     |                                                                                                                                                             | Azatioprina                                                                                                                     | 4%                          |
| 10. | Se desaconseja el uso de glucocorticoides en el tratamiento de inicio de la EPI-ES                                                                          |                                                                                                                                 | <b>75%</b>                  |
| 11. | Tocilizumab puede recomendarse como tratamiento de inicio de la EPI-ES                                                                                      | Si hay manifestaciones extrapulmonares                                                                                          | 71%                         |
|     |                                                                                                                                                             | Si hay reactantes de fase aguda altos                                                                                           | 71%                         |
|     |                                                                                                                                                             | En caso de ES difusa temprana                                                                                                   | 62,5%                       |
| 12. | En pacientes con EPI-ES que siguen un tratamiento adecuado con un inmunosupresor/inmunomodulador y se observa una progresión de la EPI, se puede considerar | <b>Añadir nintedanib</b>                                                                                                        | <b>100%</b>                 |
|     |                                                                                                                                                             | <b>Añadir otro inmunosupresor/inmunomodulador</b>                                                                               | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | <b>Considerar el trasplante de células madre hematopoyéticas</b>                                                                | <b>79%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                             | Sustituir por otro inmunosupresor/inmunomodulador                                                                               | 58%                         |
|     |                                                                                                                                                             | Sustituir por nintedanib                                                                                                        | 12,5%                       |

\*Alto riesgo de progresión según los criterios de Wells 2008: extensión > 20% en la tomografía computarizada de alta resolución o extensión indeterminada y CVF < 70%.

\*\*Pacientes con EPI subclínica y factores de riesgo de progresión (demográficos, clínicos, por tomografía computarizada de alta resolución, por pruebas de función respiratoria o por marcadores serológicos).

EPI, enfermedad pulmonar intersticial; ES, esclerosis sistémica.

Tabla 5. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad de Sjögren.

|     |                                                                                                                                                               |                                                                                | <b>Opiniones favorables</b> |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 13. | Se recomienda hacer un cribado de EPI                                                                                                                         | <b>A los pacientes con ESj con síntomas o signos respiratorios</b>             | <b>62,5%</b>                |
|     |                                                                                                                                                               | A todos los pacientes con ESj                                                  | 37,5%                       |
| 14. | Se puede considerar un cribado inicial de todos los pacientes con ESj (incluso si son asintomáticos) con pruebas de función respiratoria y ecografía pulmonar |                                                                                | <b>87,5%</b>                |
| 15. | Se debe considerar iniciar tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador                                                                                         | <b>En los pacientes con afectación pulmonar moderada/grave según el ESSDAI</b> | <b>100%</b>                 |
|     |                                                                                                                                                               | En todos los pacientes con EPI-ESj                                             | 23%                         |
| 16. | En el tratamiento de primera línea de la EPI-ESj se puede considerar el uso de                                                                                | <b>Micofenolato o ácido micofenólico</b>                                       | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Glucocorticoides</b>                                                        | <b>87,5%</b>                |
|     |                                                                                                                                                               | Azatioprina                                                                    | 37,5%                       |
|     |                                                                                                                                                               | Rituximab                                                                      | 33%                         |
| 17. | En pacientes con EPI-ESj que siguen un tratamiento adecuado con un inmunosupresor/inmunomodulador y se observa una progresión de la EPI, se puede considerar: | Ciclofosfamida                                                                 | 33%                         |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Añadir otro inmunosupresor/inmunomodulador</b>                              | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Añadir nintedanib</b>                                                       | <b>92%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Sustituir por otro inmunosupresor/inmunomodulador</b>                       | <b>83%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | Sustituir por nintedanib                                                       | 12,5%                       |

EPI, enfermedad pulmonar intersticial; EAS, enfermedades autoinmunes sistémicas; ESj: enfermedad de Sjögren.

Tabla 6. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a miopatías inflamatorias idiopáticas.

|     |                                                                                                                                                               |                                                                                                         | <b>Opiniones favorables</b> |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 18. | Se recomienda hacer un cribado de EPI                                                                                                                         | <b>A todos los pacientes con MII</b>                                                                    | <b>62,5%</b>                |
|     |                                                                                                                                                               | A los pacientes con MII y factores de riesgo demográficos, clínicos o de laboratorio de desarrollar EPI | 33%                         |
|     |                                                                                                                                                               | A los pacientes con MII con síntomas o signos respiratorios                                             | 4%                          |
| 19. | En el tratamiento de primera línea de la EPI-MII se puede considerar el uso de:                                                                               | <b>Glucocorticoides</b>                                                                                 | <b>92%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Micofenolato o ácido micofenólico</b>                                                                | <b>83%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Inhibidores de la calcineurina</b>                                                                   | <b>71%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | Azatioprina                                                                                             | 42%                         |
|     |                                                                                                                                                               | Inhibidores de JAK en pacientes con anti-MDA-5                                                          | 42%                         |
|     |                                                                                                                                                               | Ciclofosfamida                                                                                          | 37,5%                       |
| 20. | En pacientes con EPI-MII que siguen un tratamiento adecuado con un inmunosupresor/inmunomodulador y se observa una progresión de la EPI, se puede considerar: | Rituximab                                                                                               | 33%                         |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Añadir otro inmunosupresor/inmunomodulador</b>                                                       | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Añadir nintedanib</b>                                                                                | <b>87,5%</b>                |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Sustituir por otro inmunosupresor/inmunomodulador</b>                                                | <b>83%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | Considerar el trasplante de células madre hematopoyéticas                                               | 42%                         |
|     |                                                                                                                                                               | Sustituir por nintedanib                                                                                | 12,5%                       |

EPI, enfermedad pulmonar intersticial; MII: miopatías inflamatorias idiopáticas.

Tabla 7. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a vasculitis asociada a ANCA.

|     |                                                                                                                                                                                                                             | <b>Opiniones favorables</b> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 21. | Se recomienda hacer un cribado de EPI a todos los pacientes con VAA                                                                                                                                                         | 50%                         |
| 22. | Se recomienda solicitar ANCA en las pruebas serológicas iniciales de todos los pacientes con EPI                                                                                                                            | <b>100%</b>                 |
| 23. | El tratamiento de los pacientes que presentan vasculitis sistémica se basa en las directrices para el tratamiento de la propia VAA                                                                                          | <b>96%</b>                  |
| 24. | En el caso de EPI-VAA se puede considerar prolongar la pauta de mantenimiento de inmunosupresores/inmunomoduladores por encima del tiempo necesario para la remisión de la vasculitis para prevenir la progresión de la EPI | <b>83%</b>                  |
| 25. | Se puede considerar el uso de nintedanib en algunos casos de EPI-VAA, especialmente en pacientes en pacientes MPO-ANCA+                                                                                                     | <b>75%</b>                  |
| 26. | Se puede considerar el uso de avacopan para reemplazar el tratamiento con corticoides en algunos casos de EPI-VAA                                                                                                           | <b>87,50%</b>               |

EPI, enfermedad pulmonar intersticial; VAA: vasculitis asociada a ANCA

Tabla 8. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis.

|     |                                                                                                                                                               |                                                                    | <b>Opiniones favorables</b> |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 27. | Se recomienda hacer un cribado de EPI                                                                                                                         | <b>A los pacientes con LES con síntomas o signos respiratorios</b> | <b>79%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | A todos los pacientes con LES                                      | 21%                         |
| 28. | En el tratamiento de la EPI-LES dependiendo de la gravedad se puede considerar el uso de:                                                                     | <b>Glucocorticoides</b>                                            | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Micofenolato o ácido micofenólico</b>                           | <b>96%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Ciclofosfamida</b>                                              | <b>79%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | <b>Rituximab</b>                                                   | <b>79%</b>                  |
|     |                                                                                                                                                               | Azatioprina                                                        | 42%                         |
|     |                                                                                                                                                               | Belimumab                                                          | 42%                         |
|     |                                                                                                                                                               | Inmunoglobulina por vía intravenosa                                | 42%                         |
|     |                                                                                                                                                               | Nintedanib                                                         | 42%                         |
|     |                                                                                                                                                               | Plasmaféresis                                                      |                             |
| 29. | En el tratamiento de pacientes con sarcoidosis fibrótica pulmonar se puede considerar el uso de inmunosupresores/inmunomoduladores asociados a antifibróticos |                                                                    | <b>100%</b>                 |

EPI, enfermedad pulmonar intersticial; LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla 9. Resumen de recomendaciones.

|                                                              | <b>Esclerosis sistémica</b>                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Enfermedad de Sjögren</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Miopatías inflamatorias idiopáticas</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Vasculitis asociada a ANCA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Lupus eritematoso sistémico</b>                                                                      |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cribado de EPI</b>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>A todos los pacientes incluidos los pacientes con preesclerodermia o ES inicial tengan o no síntomas</li> <li>Cribado por medio de anamnesis, auscultación pulmonar, PFR con DLCO y TCAR</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>PFR a todos los pacientes con ESj con o sin síntomas o signos respiratorios</li> <li>Ecografía pulmonar si está disponible</li> <li>TCAR dependiendo de los resultados de las pruebas iniciales o en pacientes de alto riesgo (Ej. anti-Ro52 +)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de factores de riesgo de EPI, especialmente anticuerpos anti-ARS y anti-MDA5</li> </ul>                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmar el diagnóstico de EPI en caso de sospecha tras las pruebas habituales de estudio de la vasculitis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con LES con síntomas o signos respiratorios</li> </ul> |
| <b>Cuándo considerar el inicio del tratamiento de la EPI</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>A los pacientes de alto riesgo de progresión según los criterios de Wells de 2008*</li> <li>A todos los pacientes con EPI clínica</li> <li>A todos los pacientes con EPI subclínica y factores de riesgo de progresión**</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>En los pacientes con afectación pulmonar moderada/grave según el ESSDAI</li> </ul>                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Generalmente a todos los pacientes</li> <li>Se puede demorar en casos en algunos casos, cuando la extensión de la EPI es mínima y no progresiva, asintomática y sin compromiso funcional</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento de los pacientes que presentan vasculitis sistémica se basa en las directrices para el tratamiento de la propia VAA</li> <li>Se puede considerar prolongar el uso de inmunosupresores/inmunomoduladores por encima del tiempo necesario para la remisión de la vasculitis para prevenir la progresión de la EPI</li> </ul> |                                                                                                         |

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tratamientos preferidos en primera línea</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Micofenolato o ácido micofenólico</li> <li>• Se desaconseja el uso de glucocorticoides</li> </ul>                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Micofenolato o ácido micofenólico</li> </ul>                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Micofenolato/ácido micofenólico o tacrolimus</li> </ul>                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se puede considerar el uso de nintedanib en algunos casos de EPI-VAA, especialmente en pacientes en pacientes MPO-ANCA+</li> </ul> | <p>Por orden de preferencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Micofenolato o ácido micofenólico</li> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Rituximab</li> </ul> |
| <b>Manejo de la progresión a la primera línea de tratamiento</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Añadir rituximab</li> <li>• Añadir tocilizumab</li> <li>• Añadir nintedanib</li> <li>• Considerar el trasplante de células madre hematopoyéticas</li> <li>• Considerar trasplante pulmonar</li> <li>• Ciclofosfamida si intolerancia o casos de rápidamente progresiva</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Añadir otro inmunosupresor/inmunomodulador en patrones más inflamatorios o nintedanib en casos de fibrosis progresiva</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Añadir otro rituximab o ciclofosfamida en patrones más inflamatorios o nintedanib en casos de fibrosis progresiva</li> <li>• Tratamiento de forma rápidamente progresivas en unidades especializadas</li> </ul> |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                   |

\*Alto riesgo de progresión según los criterios de Wells 2008: extensión > 20% en la tomografía computarizada de alta resolución o extensión indeterminada y CVF < 70%.

**\*\*Pacientes con EPI subclínica y factores de riesgo de progresión (demográficos, clínicos, por tomografía computarizada de alta resolución, por pruebas de función respiratoria o por marcadores serológicos).**

CVF, capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; ESj: enfermedad de Sjögren; TCAR; tomografía computarizada de alta resolución; VAA; vasculitis asociada a ANCA.

## Figuras

Figura 1. Recomendaciones generales del comité científico para el cribado y seguimiento de la EPI asociada a EAS.

\*Esclerosis sistémica, síndrome antisintetasa, vasculitis ANCA, sarcoidosis. ALAT: Asociación Latinoamericana de Tórax; ATS: American Thoracic Society; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; EPI; enfermedad pulmonar intersticial; ERS: European Respiratory Society; EAS: enfermedades autoinmunes sistémicas; JRS: Japanese Respiratory Society