



## Preguntas y respuestas

### Enfermedad pulmonar intersticial difusa

#### Interstitial Lung Disease



Juan Margallo Iribarnegaray<sup>a,\*</sup>, María Churruca Arróspide<sup>b</sup>, Cristina Matesanz López<sup>c</sup>  
y Raquel Pérez Rojo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

#### R E S U M E N

**Palabras clave:**  
Enfermedades pulmonares intersticiales difusas  
Fibrosis pulmonar idiopática  
Tratamiento antifibrótico  
Fibrosis pulmonar progresiva  
Neumonía intersticial con características autoinmunes

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de trastornos respiratorios que habitualmente se clasifican conjuntamente ya que tienen manifestaciones clínicas, radiológicas, fisiológicas o patológicas similares. En la última década se han producido importantes avances científicos en el estudio de estas entidades lo que ha llevado a un mejor conocimiento de su fisiopatología y a la aparición de tratamientos que han supuesto un cambio de paradigma en la enfermedad. El presente documento plantea una serie de preguntas y respuestas sobre las EPID, haciendo especial hincapié en los cambios más relevantes en cuanto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Interstitial Lung Disease

#### A B S T R A C T

**Keywords:**  
Interstitial lung disease  
Idiopathic pulmonary fibrosis  
Antifibrotic therapy  
Progressive pulmonary fibrosis  
Interstitial pneumonia with autoimmune features

Diffuse interstitial lung diseases (ILD) are a heterogeneous group of respiratory disorders that are usually classified together because they have similar clinical, radiological, physiological or pathological manifestations. In the last decade there have been important scientific advances in the study of these entities, which has led to a better understanding of their pathophysiology and to the appearance of treatments that have brought about a paradigm shift in the disease. This document presents a series of questions and answers on ILD, with special emphasis on the most relevant changes in terms of pathophysiology, diagnosis, and treatment.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### ¿Qué factores influyen en el desarrollo de la fibrosis pulmonar idiopática?

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad heterogénea, con una fisiopatología compleja y no completamente conocida. Aunque anteriormente se consideraba que el proceso de fibrosis era consecuencia de una alteración inflamatoria crónica, la

teoría actual sostiene que la enfermedad se produce por un daño recurrente sobre el epitelio respiratorio que conlleva a intentos inadecuados de reparación del tejido pulmonar. El resultado final de este proceso es la proliferación exagerada de fibroblastos, que acaban transformándose en miofibroblastos, y la sobreproducción de matriz extracelular (MEC), lo que acabará por producir una desestructuración del parénquima pulmonar<sup>1</sup>.

En condiciones normales, las lesiones producidas sobre las células del epitelio alveolar provocan una migración de células inflamatorias y fibroblastos y producción de MEC para la reparación tisular. Esto es una situación temporal, ya que posteriormente los fibroblastos no deseados son eliminados mediante apoptosis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juanmargallo@gmail.com](mailto:juanmargallo@gmail.com) (J. Margallo Iribarnegaray).

celular. En el caso de la FPI, la concurrencia de factores genéticos, ambientales y relacionados con la senescencia celular va a generar un proceso reparativo aberrante. Como consecuencia del daño alveolar, las células epiteliales activadas van a segregar una serie de factores de crecimiento y citocinas, siendo el más conocido el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ )<sup>2</sup>, que favorecerán la migración y la proliferación de fibroblastos, así como la diferenciación de estos en miofibroblastos que finalmente producirán la MEC. Estas células tendrán además resistencia a la apoptosis celular, por lo que esta situación se perpetuará<sup>3</sup>.

Se han identificado numerosos factores de riesgo relacionados con la patogenia de la FPI, que pueden clasificarse como exógenos y endógenos.

#### Factores endógenos

**Genéticos.** La evidencia de que la susceptibilidad genética influye en el desarrollo de la FPI es cada vez mayor. Gracias al estudio de casos de enfermedades intersticiales familiares se han identificado una serie de genes que confieren un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, como son los genes encargados del mantenimiento de la longitud telomérica (transcriptasa inversa de la telomerasa [TERT], componente de ARN de telomerasa [TERC], regulador de alargamiento de telómeros helicasa 1 [RTEL1] y ribonucleasa poli(A)-específica [PARN]), cuyo estudio está en auge<sup>4</sup>. Este acortamiento telomérico prematuro no siempre tiene un carácter hereditario, puesto que también puede ser adquirido y provocado por la exposición al humo del tabaco o el estrés oxidativo. Se han vinculado otros relacionados con la producción anómala de surfactante pulmonar, como los genes de la proteína C (SFTPC) y A2 (SFTPA2) del surfactante.

Se ha identificado que el polimorfismo rs35705950 en la región promotora del gen que codifica la mucina de las vías respiratorias (*MUC5B*) incrementa de manera significativa el riesgo de desarrollar FPI, tanto familiar como idiopática<sup>5</sup>. El *MUC5B* codifica para la mucina 5B, una glicoproteína presente en la vía aérea que interviene en el aclaramiento mucociliar y la respuesta inmune innata. Los pacientes con este polimorfismo tienen una sobreexpresión de dicha proteína en el epitelio de la pequeña vía aérea, habiéndose propuesto que el aclaramiento mucociliar aberrante puede provocar la aparición de alteraciones en el microbioma y la respuesta celular innata que acaben produciendo la enfermedad. Curiosamente, aunque aumenta el riesgo de FPI, los pacientes con este polimorfismo suelen debutar de forma más tardía y tener una progresión más lenta<sup>6</sup>.

**Senescencia celular.** La incidencia y la prevalencia de la enfermedad aumentan a medida que lo hace la edad. Es conocido que en la senescencia celular se alteran los procesos de división celular y apoptosis, por lo que se plantea la posibilidad de que este envejecimiento ocurra sobre células clave en la patogénesis de la enfermedad. Se piensa que la desregulación de las células alveolares epiteliales tipo 2 (CAE-2) juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Estas células son células madre que se encargan de la renovación de las células alveolares epiteliales tipo 1 (CAE-1) después de una agresión tisular. En las muestras histológicas de pacientes con FPI se identifica una pérdida de CAE-1 y CAE-2 anormales, con una disminución en la capacidad reparativa<sup>7</sup>.

**Microbioma.** Algunos estudios han sugerido que una alteración en la microbiota pulmonar podría ser un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la FPI, sobre todo con distintas especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*<sup>8</sup>.

#### Factores exógenos

La inhalación de partículas se ha implicado en la patogénesis y en la progresión de la FPI. El factor de riesgo más conocido para el desarrollo de la enfermedad es el tabaquismo, que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar FPI, habiéndose observado una relación dosis-respuesta<sup>9</sup>. La exposición ocupacional y

**Tabla 1**  
Principales biomarcadores en estudio en la FPI

Daño epitelial	Matriz extracelular	Sistema inmunológico
KL-6	MMP	CCL2
SP-D/SP-A	LOXL2	CXCL13
Productos finales de la glicación avanzada (AGE)	Periostina	CCL18
		Calprotectina
		IL-8
		VEGF
		Fibrocitos
		Células T CD28

CCL2: ligando de quimiocina CC-2; CCL18: ligando de quimiocina CC-18; CXCL13: ligando de quimiocina CXC13; IL-8: interleucina-8; KL-6: antígeno de Krebs von den Lungen-6; LOXL2: lixil oxidasa 2; MMP: metaloproteasas de matriz; SP-A: proteína del surfactante A; SP-D: proteína del surfactante D; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

ambiental podría estar también relacionada con la etiopatogenia de la enfermedad, incluyendo polvos orgánicos, polvos de metales y minerales, polvo de madera o amianto<sup>10</sup>.

En definitiva, aunque aún no se conoce la patogenia de la enfermedad con exactitud, la teoría actual sugiere que microlesiones recurrentes sobre un epitelio alveolar envejecido y predispuesto genéticamente producen una respuesta reparadora aberrante caracterizada por un depósito excesivo de colágeno y MEC que acabará por generar una desestructuración del parénquima pulmonar.

#### ¿Existen biomarcadores en la fibrosis pulmonar idiopática?

El diagnóstico y el pronóstico de la FPI son establecidos mediante las alteraciones clínicas, radiológicas y funcionales que presentan los pacientes. Se han realizado diversos estudios cuyo objetivo es encontrar un biomarcador que nos aporte información a la hora de realizar el diagnóstico diferencial, establecer el pronóstico, plantear un tratamiento y monitorizar su respuesta en los pacientes con FPI. Por el momento no se dispone de ninguno validado ni utilizado en la práctica clínica habitual.

La molécula ideal debería ser coste-efectiva, sencilla de analizar y accesible en los diferentes centros. Por ello, la mayoría de estudios se centran en los biomarcadores séricos, aunque también se han descrito en el lavado broncoalveolar (LBA) o en los tejidos<sup>11</sup>. Algunos de los biomarcadores más importantes se muestran en la tabla 1.

#### Marcadores de daño epitelial

El biomarcador más estudiado es el antígeno de Krebs von den Lungen-6 (KL-6), una glicoproteína de alto peso molecular que se expresa fundamentalmente en la superficie de la membrana extracelular de las CAE-2. El daño sobre estas células puede romper la unión de la proteína y la membrana, lo que conlleva que KL-6 se libere y sus niveles séricos se eleven. Se ha demostrado que esta proteína está elevada, tanto en suero como en líquido broncoalveolar, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), tanto FPI como no FPI, comparada con sujetos sanos. Además, esta molécula podría ser de utilidad como marcador de progresión<sup>12</sup>, e incluso de respuesta al tratamiento<sup>13</sup>.

Las proteínas del surfactante A y D (SP-A, SP-D) son secretadas por las CAE-2 y su elevación plasmática indica daño en la barrera alveolocapilar. Se ha demostrado que estas proteínas están elevadas en pacientes con FPI y podrían ser un marcador de mal pronóstico y de respuesta al tratamiento<sup>14</sup>.

#### Marcadores de fibrogénesis

Las metaloproteasas de matriz (MMP) son un grupo de proteasas implicadas en la descomposición y la remodelación de los componentes de la MEC, siendo la más estudiada de todas la MMP-7, que se encuentra elevada en los pacientes con FPI respecto a controles

**Tabla 2**

Criterios diagnósticos de fibrosis pulmonar idiopática

Exclusión de otras causas de EPID (exposición doméstica y/u ocupacional, conectivopatías, toxicidad por fármacos o drogas) y al menos uno de los siguientes:
• Patrón radiológico NIU o de probable NIU en un contexto clínico adecuado y tras valoración por el comité multidisciplinar
• Combinaciones de patrones radiológicos e histopatológicos concretos en pacientes en los que se ha obtenido muestra de biopsia pulmonar

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; NIU: neumonía intersticial usual.

y cuya elevación es marcador de mal pronóstico<sup>15</sup>. Otras proteínas de la MEC que se han utilizado como marcador de fibrogénesis son la periostina y la proteína similar a la lixil oxidasa 2 (LOXL2).

#### Marcadores inmunológicos

El último grupo de biomarcadores se centra en los factores de crecimiento, citocinas y células circulantes del sistema inmunológico. El ligando asociado a la citocina 18 (CCL18) es una proteína expresada por los macrófagos alveolares que activa a los fibroblastos y la producción de tejido conectivo. Esta proteína se encuentra elevada en el suero de pacientes con FPI y en algunos estudios se correlaciona con la mortalidad<sup>16</sup>. Otras moléculas estudiadas dentro de este grupo han sido la calprotectina y algunas quimiocinas, como CCL2 o CXCL13.

#### ¿Cómo se diagnostica la fibrosis pulmonar idiopática?

La FPI es una neumonía intersticial idiopática fibrosante, crónica, progresiva y de causa desconocida. Su incidencia aumenta con la edad, afectando típicamente a varones entre la sexta y la séptima década. Deberá considerarse en individuos que presenten una clínica insidiosa, consistente en disnea de esfuerzo, tos sin expectoración, crepitantes teleinspiratorios bibasales en la exploración física y, en ocasiones, acropaquías asociadas<sup>17</sup>.

Es fundamental realizar una historia clínica que recoja los antecedentes de una posible exposición ambiental, a drogas o a fármacos neumotóxicos y que ayude al cribado de conectivopatías. Aunque en muchas ocasiones tienen un significado incierto, buscaremos antecedentes de exposición a antígenos clínicamente significativos y que hagan sospechar la posibilidad de una neumonitis por hipersensibilidad crónica como causante alternativo del proceso fibrótico<sup>18,19</sup>.

Funcionalmente, la afectación es típicamente restrictiva, con disminución de la capacidad vital forzada (FVC), de la capacidad pulmonar total (CPT) y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), si bien, en fases iniciales de la enfermedad, la función pulmonar puede estar conservada<sup>18</sup>.

En 2018, la *American Thoracic Society* (ATS), la *European Respiratory Society* (ERS), la *Japanese Respiratory Society* (JRS) y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) definieron cuatro categorías para el diagnóstico de la FPI y que han sido recientemente revisadas focalizando la atención en los patrones radiológicos de neumonía intersticial usual (NIU) y probable NIU, ambos con un curso clínico y una aproximación diagnóstica parecidos<sup>17,20</sup>. El primero, caracterizado por una afectación heterogénea, predominantemente basal y subpleural con gradiente craneocaudal, consistente en opacidades reticulares y bronquiectasias y/o bronquiolectasias por tracción, se va a diferenciar del segundo por la presencia de panalización<sup>17</sup>. La identificación de panal en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax influye tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la enfermedad. Consiste en espacios quísticos aéreos, con un diámetro de 3 a 10 mm, dotados de una pared bien definida y que suelen localizarse formando hileras subpleurales en las regiones basales y posteriores del pulmón, lo que, en ocasiones, dificulta el diagnóstico diferencial con otras patologías subpleurales como el enfisema paraseptal o las bronquiolectasias por tracción<sup>17,19</sup>.

En cuanto a los otros dos patrones propuestos, el patrón indeterminado para NIU se define por la distorsión del parénquima pulmonar, con reticulación basal y subpleural, que no cumple criterios completos para pensar en un patrón NIU o de probable NIU. Finalmente, la afectación predominantemente peribroncovascular o centrada en los lóbulos superiores, el respeto de las zonas subpleurales o la presencia de atrapamiento aéreo marcado, vidrio deslustrado, quistes, nódulos o consolidaciones como hallazgos principales, son datos que van en contra del diagnóstico de FPI y deberán hacer pensar en otras etiologías alternativas<sup>19</sup>.

Existe una creciente evidencia a favor de que los patrones radiológicos de NIU y probable NIU se correlacionan con una alta especificidad (mayor del 90% y del 70%, respectivamente) con un patrón NIU histológico. Por tanto, en base a lo previo y en el contexto clínico adecuado, el último consenso desaconseja la realización de técnicas invasivas en estos pacientes por no ser necesaria una confirmación histopatológica para establecer un diagnóstico de FPI con confianza. Por el contrario, cuando no podemos llegar al mismo basándonos en la discusión multidisciplinar de los datos clínicos, analíticos y radiológicos disponibles, deberemos plantear la obtención de una muestra de tejido pulmonar<sup>20</sup>.

Si bien la biopsia pulmonar abierta continúa siendo el *gold standard*, la criobiopsia es una buena alternativa para el diagnóstico anatomopatológico de la FPI. Sin embargo, por la heterogeneidad de los estudios disponibles y en ausencia de un consenso de expertos, hasta ahora su papel en la aproximación diagnóstica de las EPID resultaba incierto<sup>17,19</sup>. En este sentido, una reciente revisión sistemática de los estudios publicados desde 2018 ha permitido a las sociedades científicas emitir una recomendación condicional a favor de la criobiopsia como una alternativa a la biopsia quirúrgica, menos invasiva, con una buena rentabilidad diagnóstica (mayor del 80% en combinación con la discusión multidisciplinar) y con un mejor perfil de seguridad siempre que se realice en centros expertos y bajo protocolos estandarizados<sup>20,21</sup>.

Centrándonos en el patrón histológico de NIU, este se caracteiza por la presencia de un patrón fibrótico paraseptal, subpleural y parcheado con desestructuración de la arquitectura pulmonar con o sin panalización, siendo clave la identificación de focos fibroblásticos<sup>17</sup>.

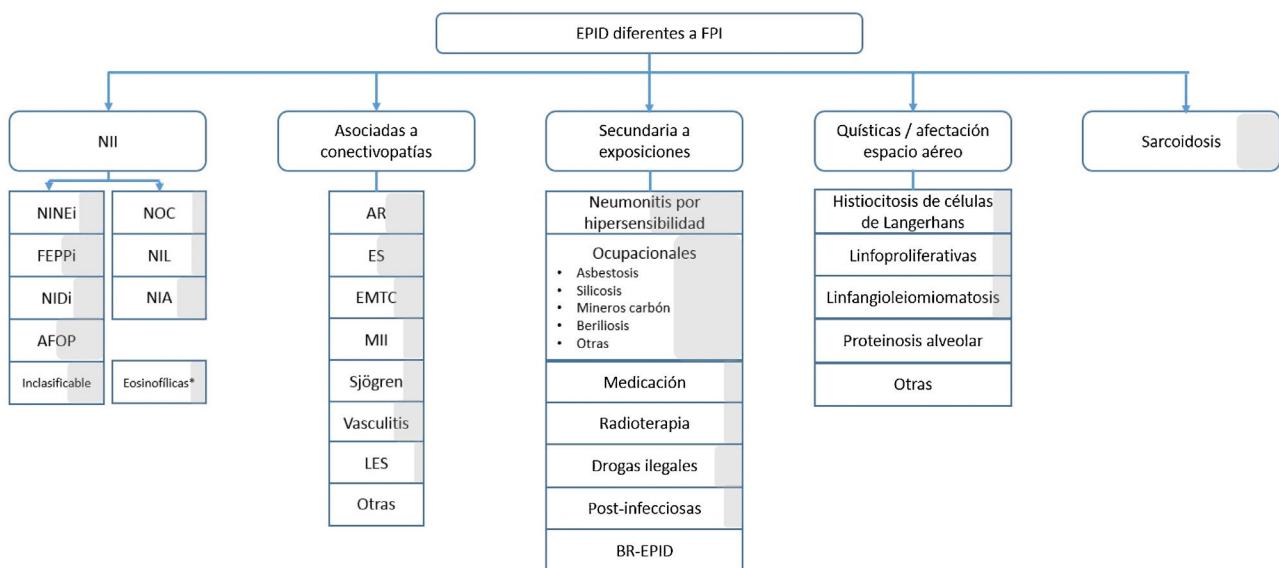
El proceso diagnóstico y el manejo de los pacientes con EPID suponen un reto para la práctica clínica habitual. Por este motivo, la valoración integral y multidisciplinar de estos pacientes mejora el acuerdo interobservador tanto radiológico como anatomicopatológico y constituye, por tanto, el *gold standard* en el diagnóstico de esta patología<sup>17,22</sup>. Por tanto, según las últimas guías publicadas<sup>20</sup>, estableceremos el diagnóstico de FPI cuando se cumplan los criterios mostrados en la tabla 2.

Como cambio importante a destacar de la última actualización, la combinación de un patrón de TCAR de tórax sugestivo de una etiología alternativa con un patrón histológico de probable NIU se considera ahora indeterminado para FPI en vez de no-FPI, en base a la evolución de estos casos en ocasiones muy similar a la de los pacientes FPI (tabla 3).

#### ¿Qué es la fibrosis pulmonar progresiva?

Recientemente, la guía de práctica clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT ha introducido el término fibrosis pulmonar progresiva (FPP) para referirse a aquellas EPID, no FPI, con signos radiológicos de fibrosis y que presenten empeoramiento clínico, funcional o radiológico en el último año en ausencia de otras causas que lo justifique<sup>20</sup>. Este concepto vendría a sustituir al término «EPID fibrosante progresiva» propuesto por Cottin et al.<sup>23</sup> en trabajos previos.

La FPP no es una entidad nosológica concreta, sino una situación de empeoramiento progresivo que puede aparecer en la mayor parte de las EPID. Algunas de las enfermedades que más frecuentemente se pueden manifestar como FPP son la neumonía intersticial no específica (NINE) o la fibroelastosis pleuroparenquimatosa (FPP).



**Figura 1.** El área sombreada representa la proporción estimada de pacientes en cada una de las diferentes enfermedades pulmonares intersticiales difusas que se manifiesta como fibrosis pulmonar progresiva.

dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), la neumonitis por hipersensibilidad (NH) o las neumoconiosis dentro del grupo de las relacionadas a exposiciones o las secundarias a artritis reumatoide o esclerosis sistémica en las asociadas a conectivopatías. En la figura 1 se muestra la proporción estimada de pacientes que desarrollan FPP en cada una de las EPID. La definición de la FPP se muestra en la tabla 4.

En cuanto a los criterios funcionales, la FVC y la DLCO son parámetros que se han relacionado con el pronóstico y la mortalidad tanto en pacientes con FPI como con otras enfermedades fibrosantes<sup>24-26</sup>. Los puntos de corte en la caída de la FVC y la DLCO propuestos en la última guía de práctica clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT son más sensibles que los establecidos previamente<sup>23</sup>.

Se ha elegido un límite superior en la caída del valor absoluto de la DLCO frente a la FVC debido a su mayor variabilidad en las mediciones intrapaciente y las diferencias técnicas entre los distintos laboratorios de función pulmonar. Es fundamental tener en cuenta que la caída de la DLCO no indica necesariamente una progresión de la fibrosis, sino que hemos de descartar la coexistencia de otras patologías que puedan cursar con esta alteración funcional, tales como la hipertensión pulmonar.

Desde un punto de vista radiológico, la progresión en la FPI suele manifestarse por una mayor extensión del patrón de NIU, consistente en progresión de las bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción y empeoramiento de la panalización. No obstante, en

**Tabla 4**

Criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar progresiva

Un paciente con una EPID, diferente a la FPI, con evidencia radiológica de fibrosis puede ser considerado FPP si en el último año presenta dos de los tres siguientes criterios, en ausencia de una explicación alternativa:

1. Empeoramiento de los síntomas respiratorios
2. Empeoramiento funcional
  - Caída del valor absoluto de la capacidad vital forzada (FVC)  $\geq 5\%$
  - Caída del valor absoluto de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)  $\geq 10\%$
3. Empeoramiento radiológico
  - Incremento en la extensión o en la gravedad de las bronquiectasias de tracción
  - Aparición de nuevas áreas de vidrio deslustrado con bronquiectasias de tracción
  - Aparición de reticulación fina
  - Mayor extensión de la reticulación
  - Aparición o empeoramiento de la panalización
  - Aumento en la pérdida de volumen

DLCO: difusión de monóxido de carbono; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; FPP: fibrosis pulmonar progresiva; FVC: capacidad vital forzada.

Fuente: adaptada de Raghu et al.<sup>20</sup>.

las EPID no FPI los datos radiológicos de progresión son mucho más variables y pueden incluir hallazgos como aumento en el tamaño o el número de las bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción,

**Tabla 3**

Diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática basado en los resultados de la tomografía computarizada de alta resolución y la biopsia pulmonar

Sospecha FPI		Patrones histopatológicos			
		NIU	Probable NIU	Indeterminado para NIU o biopsia no realizada	Diagnóstico alternativo
Patrones TCAR tórax	NIU	FPI	FPI	FPI	No FPI
	Probable NIU	FPI	FPI	FPI-like	No FPI
	Indeterminado	FPI	FPI-like	Indeterminado	No FPI
	Diagnóstico alternativo	FPI-like	Indeterminado	No FPI	No FPI

FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NIU: neumonía intersticial usual; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Fuente: adaptada de Raghu et al.<sup>20</sup>

evolución de las áreas de vidrio deslustrado a reticulación o de la reticulación a panalización.

La realización de una TCAR está indicada cuando hay cambios clínicos o funcionales sugestivos de empeoramiento de la fibrosis. En pacientes que presentan estabilidad clínica y en las pruebas de función respiratoria no está claro el intervalo óptimo para la realización de pruebas radiológicas de seguimiento. Un estudio realizado por Carnevale et al.<sup>27</sup> en pacientes con esclerosis sistémica encontró que la realización de TCAR torácico cada 12-24 meses podría ser útil para detectar progresión radiológica en pacientes con estabilidad funcional.

El uso de softwares de valoración cuantitativa podría aportar una valoración más objetiva y reproducible del grado de fibrosis en la TCAR torácica<sup>28</sup>, aunque su uso aún no ha sido completamente validado y protocolizado.

## Tratamiento antifibrótico en la fibrosis pulmonar progresiva

La aparición de los fármacos antifibróticos pirfenidona y nintedanib, que ralentizan la progresión de la enfermedad, supuso un cambio de paradigma en el tratamiento de los enfermos con FPI, ya que las posibilidades terapéuticas hasta ese momento eran muy limitadas. Estos fármacos han sido ensayados, con diferentes tasas de éxito, en el tratamiento de los pacientes con otras EPID que se manifiestan como FPP.

### Nintedanib

El nintedanib es un inhibidor de tirosina quinasa que bloquea el proceso de fibrogénesis y que está indicado en la FPI. El uso de nintedanib en pacientes con EPID diferentes a la FPI que se manifiestan como FPP ha sido estudiado en el ensayo clínico INBUILD<sup>29</sup>, publicado en el año 2019.

En este trabajo se aleatorizó a 663 pacientes a tomar nintedanib o placebo durante 52 semanas. En todos ellos se produjo una caída en la FVC, siendo la caída media anual significativamente menor (107 mililitros) en los pacientes que tomaban nintedanib que en los que se encontraban en el brazo placebo. Esta diferencia fue mayor en el subgrupo que presentaba un patrón radiológico NIU.

Los efectos secundarios más frecuentes en el brazo de nintedanib fueron los gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso...) y la hepatotoxicidad, que generalmente son reversibles tras la retirada del tratamiento.

Por estos motivos, la guía de práctica clínica de la ATS/ERS/JRS/ALAT hace una recomendación condicional a favor del uso de nintedanib en pacientes con EPID no FPI que se manifiestan como una FPP en los que haya un fracaso del tratamiento habitual de la enfermedad. En este sentido, hay que recordar que es fundamental realizar un diagnóstico correcto de las EPID, ya que en muchos casos podemos plantear tratamientos que eviten la progresión de la enfermedad, como puede ser la evitación del antígeno en la neumonitis por hipersensibilidad o el tratamiento inmunosupresor en las asociadas a enfermedades del tejido conectivo.

### Pirfenidona

La pirfenidona es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la FPI. Existen dos ensayos y un metaanálisis posterior que han estudiado el papel de la pirfenidona como tratamiento de EPID diferentes a la FPI que se manifiestan como FPP.

El ensayo clínico RELIEF<sup>30</sup>, publicado en 2021, fue un estudio multicéntrico, doble-ciego y aleatorizado en el que se pretendía comparar los cambios desde el basal en la FVC, la DLCO, el test de 6 minutos marcha y en cuestionarios de salud respiratoria en pacientes tratados con pirfenidona frente a placebo durante 48 semanas con diagnóstico previo de EPID no FPI (asociada a enfer-

medades del tejido conectivo, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial no específica idiopática o asbestosis) en situación de FPP.

El estudio fue finalizado de forma precoz tras realizar un análisis intermedio en el que se encontró futilidad, probablemente influido por un reclutamiento lento debido a los estrictos criterios de inclusión. Los autores realizaron una valoración de los datos perdidos y encontraron que, a pesar de la falta de tamaño muestral, en los pacientes tratados con pirfenidona la caída de la FVC era significativamente menor que en los pacientes tratados con placebo.

Un trabajo anterior, publicado por Maher et al.<sup>31</sup>, comparó el efecto de pirfenidona frente a placebo en el declinar de la FVC domiciliaria en pacientes con EPID inclasificable en situación de FPP. Debido a la variabilidad en los valores de las espirometrías domiciliarias no se pudo aplicar el análisis estadístico preespecificado, pero el análisis de los objetivos secundarios sugiere que estos pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con pirfenidona.

Recientemente ha sido publicado un metaanálisis combinando los datos de estos dos trabajos<sup>32</sup>. Se encontró una mejoría estadísticamente significativa en la FVC, tanto en porcentaje del teórico como en mililitros, en los pacientes que tomaban pirfenidona frente a los que tomaban placebo, por lo que se ha sugerido que pirfenidona podría ser un tratamiento que frene la progresión de la enfermedad en pacientes con EPID en situación de FPP, aunque la calidad de la evidencia es baja.

En cuanto a los efectos secundarios de este fármaco, ambos estudios encontraron una mayor proporción de pacientes con molestias gastrointestinales o foto sensibilidad en el grupo de pirfenidona comparado con el grupo placebo.

## Novedades en enfermedades intersticiales asociadas a enfermedades del tejido conectivo ¿Qué es una IPAF?

La neumonía intersticial con rasgos autoinmunes, o IPAF (por sus siglas en inglés: *Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*), constituye un grupo de pacientes con EPID que presentan características clínicas, serológicas y/o radiológicas sugestivas de enfermedad del tejido conectivo (ETC) pero con ausencia de criterios diagnósticos de una conectivopatía definida. La prevalencia descrita varía entre el 7 y el 34%, en función de la población y el perfil de pacientes estudiados. Suelen ser pacientes fumadores o exfumadores, con una edad media al diagnóstico de 60-65 años y generalmente sin predominancia de sexo, aunque algunos estudios han reportado una mayor afectación de pacientes mujeres y no fumadoras<sup>33</sup>.

En 2015, la ERS y la ATS unifican la terminología preexistente y publican unos criterios diagnósticos organizados en tres dominios diferenciados: clínico, serológico y morfológico. Para ser clasificado como IPAF, el paciente debe cumplir como mínimo con una de las características incluidas en al menos dos de los dominios previamente nombrados<sup>34</sup>. Estos dominios se muestran en la tabla 5.

El dominio clínico incluye hallazgos extratorácicos relacionados típicamente con las conectivopatías: fenómeno de Raynaud, telangiectasias palmares, úlceras digitales distales, edema digital, pápulas de Gottron, «manos de mecánico», artritis inflamatoria o rigidez poliarticular mayor de 60 minutos. Según los datos publicados, la mayoría de pacientes IPAF refiere síntomas compatibles con fenómeno de Raynaud, artritis inflamatoria o rigidez poliarticular<sup>35</sup>. Aunque no ha sido incluido como un criterio dentro del dominio clínico, algunos estudios describen antecedentes familiares de enfermedad autoinmune hasta en el 25% de los casos de IPAF, por lo que parece razonable proponer la historia familiar como un factor más a tener en cuenta en la identificación de estos pacientes. Finalmente, dado que el diagnóstico de esta patología va a estar sujeto a la búsqueda exhaustiva de una autoinmunidad subyacente, la valoración por parte de un equipo de Reumatología permitirá la identificación de un mayor número de manifestaciones extrapul-

**Tabla 5**

Criterios diagnósticos para neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF)

1. Presencia de una neumonía intersticial (en TCAR o biopsia quirúrgica), y
2. Exclusión de otras etiologías, y
3. No cumple criterios de una enfermedad definida del tejido conectivo, y
4 Al menos una característica de al menos dos de estos dominios:
A. Dominio clínico
B. Dominio serológico
C. Dominio morfológico
<b>A. Dominio clínico</b>
1. Fisuras digitales distales (por ejemplo, «manos de mecánico»)
2. Ulceración de la punta de los dedos de las manos
3. Artritis inflamatoria o rigidez poliarticular matutina de más de 60 minutos de duración
4. Telangiectasia palmar
5. Fenómeno de Raynaud
6. Edema digital inexplicable
7. Rash fijo inexplicable en superficie extensora digital (signo de Gottron)
<b>B. Dominio serológico</b>
1. ANA patrón difuso, homogéneo o moteado > 1:320, o
a) ANA patrón nucleolar (cualquier título)
b) ANA patrón centromérico (cualquier título)
2. FR > 2 × límite superior de la normalidad
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro/SS-A
6. Anti-La/SS-B
7. Anti-RNP
8. Anti-Sm
9. Anti-Scl-70
10. Anti-tRNA sintetasa (Jo-1, PL-7, PL-12; otros: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Anti-PM/Scl
12. Anti-MDA-5
<b>C. Dominio morfológico</b>
1. Patrones radiológicos sugestivos en TC AR
a) NINE
b) NO
c) Overlap NINE-NO
d) NIL
2. Patrones histopatológicos o características sugestivos en biopsia quirúrgica
a) NINE
b) NO
c) Overlap NINE-NO
d) NIL
e) Agregados intersticiales linfoides con centros germinales
f) Infiltración linfoplasmocítica difusa (con o sin folículos linfoides)
3. Afectación multicompartimental (añadido a la neumonía intersticial)
a) Derrame o engrosamiento pleural inexplicable
b) Derrame o engrosamiento pericárdico inexplicable
c) Enfermedad de vía aérea inexplicable (por PFR, imagen o histopatología)
d) Vasculopatía pulmonar inexplicable

ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-CCP: anti-péptido citrulinado; Anti-dsDNA: antiácido desoxirribonucleico de doble cadena; Anti-La/SS-B: *anti-Sjögren's syndrome related antigen B* (antígeno B relacionado con el síndrome de Sjögren); Anti-MDA-5: *anti-melanoma differentiation-associated gene 5* (anti-gen5 asociado a la diferenciación del melanoma); Anti-PM/Scl: anticuerpo relacionado con poliomiositis-esclerodermia; Anti-RNP: anti-ribonucleoproteína; Anti-Ro/SS-A: *anti-Sjögren's syndrome related antigen A* (antígeno A relacionado con el síndrome de Sjögren); Anti-Scl-70: *anti-topoisomerasa I*; Anti-Sm: anti-Smith; Anti-tRNA sintetasa: anti sintetasa del ácido ribonucleico de transferencia; FR: factor reumatoide; NIL: neumonía intersticial linfoidal; NINE: neumonía intersticial no específica; NO: neumonía organizada; PFR: pruebas de función respiratoria; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

monares y, por tanto, aumentará la sensibilidad y la especificidad de los criterios de clasificación clínicos mencionados<sup>36</sup>.

El dominio serológico se define por el hallazgo de autoanticuerpos circulantes específicos en la analítica del paciente<sup>34</sup>. Los anticuerpos antinucleares (ANA) con patrón inespecífico y el factor reumatoide (FR) a títulos significativos (mayor de 2 el límite superior de la normalidad) son los hallazgos serológicos más frecuentemente encontrados.

El dominio morfológico está conformado por los patrones radiológicos, histopatológicos u otras afectaciones torácicas más comúnmente relacionados con las EPID-ETC<sup>34</sup>.

Los patrones radiológicos incluidos en el dominio son el de neumonía intersticial linfoide (NIL), neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizada (NO) y un patrón combinado NINE/NO. En este sentido, el patrón radiológico NINE será el más frecuentemente encontrado en los pacientes IPAF<sup>35</sup>.

Respecto al estudio histológico, se considerará diagnóstica la existencia de un patrón de NINE, NO o NIL, así como el hallazgo de un infiltrado intersticial linfoplasmocitario combinado con agregados linfoides y centros germinales, con o sin folículos linfoides asociados. Aunque no se incluye como un ítem morfológico específico, el patrón radiológico o histológico de NIU no excluye el diagnóstico de IPAF, pero deberá acompañarse de al menos un ítem de cada uno de los otros dos dominios existentes para llegar al mismo.

Finalmente, la afectación «multicompartimental» constituye el último apartado del dominio morfológico. Esta valora la presencia de enfermedad intrínseca de la vía aérea (alteración ventilatoria no explicada por la coexistencia de asma bronquial o tabaquismo previo), de enfermedad pulmonar vascular no explicada por fibrosis o enfisema pulmonar extensos y de derrame o engrosamiento de la pleura y/o pericardio<sup>34,36</sup>.

El carácter retrospectivo y heterogéneo de los estudios publicados dificulta la interpretación de los mismos en cuanto a la evolución de los distintos fenotipos de IPAF. Un análisis de supervivencia realizado en la cohorte publicada por Oldham demostró que los pacientes que cumplían criterios de IPAF presentaban un pronóstico mejor que aquellos diagnosticados de FPI, pero peor que aquellos con diagnóstico de EPID-ETC. Entre los factores de peor pronóstico propuestos destacan la edad avanzada, la caída de la capacidad de difusión de monóxido de carbono y la presencia de hipertensión pulmonar o de un patrón radiológico o histológico de NIU<sup>37</sup>.

Tan solo del 10 al 20% de los pacientes inicialmente clasificados como IPAF parecen progresar al desarrollo de una conectivopatía definida; sin embargo, la presencia de autoanticuerpos altamente específicos de ETC (anti-CCP, anti-dsDNA, antiRo/SSA, anti PM/Scl), así como el sexo femenino, deben suscitar un seguimiento estrecho ante la mayor posibilidad de cumplir a medio-largo plazo criterios clasificatorios de colagenopatía<sup>35,38</sup>.

Para concluir, el término IPAF nació con la finalidad de agrupar todas estas EPID con algún rasgo autoinmune y poder definir líneas de investigación prospectivas que nos permitan conocer mejor su historia natural, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. En un futuro, la búsqueda de vías patogénicas específicas podría ayudar a diagnosticar estas patologías de forma independiente.

## Financiación

El presente trabajo no recibió ningún tipo de financiación.

## Contribuciones de los autores

Juan Margallo Iribarnegaray, María Churruca Arróspide y Cristina Matesanz López contribuyeron con la búsqueda de información, diseño de la revisión y redacción del documento final. Raquel Pérez Rojo contribuyó con la revisión crítica del manuscrito.

Todos los autores han aprobado el contenido del documento.

## Conflictos de intereses

Cristina Matesanz López declara haber participado en actividades docentes remuneradas por Boehringer Ingelheim relacionadas con la enfermedad intersticial. Juan Margallo Iribarnegaray, María Churruca Arróspide y Raquel Pérez Rojo no declaran conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol.* 2007;179:1311–23, <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.200704042>. PMID: 18086923; PMCID: PMC2140013.
2. Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH, Fois AG, et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:2031–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-020-03693-7>. PMID: 33201251; PMCID: PMC7669490.
3. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis. *Front Pharmacol.* 2022;12:797292, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.797292>. PMID: 35126134; PMCID: PMC8807692.
4. Mulet A, Signes-Costa J. Idiopathic pulmonary fibrosis and telomeres. *J Clin Med.* 2022;11:6893, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11236893>. PMID: 36498467; PMCID: PMC9740997.
5. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364:1503–12, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013660>. PMID: 21506741; PMCID: PMC3379886.
6. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA.* 2013;309:2232–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.5827>. PMID: 23695349; PMCID: PMC4545271.
7. Liang J, Zhang Y, Xie T, Liu N, Chen H, Geng Y, et al. Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice. *Nat Med.* 2016;22:1285–93, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4192>. PMID: 27694932; PMCID: PMC5503150.
8. Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:548–56, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70069-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70069-4). Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2014 Aug;2:e14. PMID: 24767767; PMCID: PMC4142525.
9. Bae W, Lee CH, Lee J, Kim YW, Han K, Choi SM. Impact of smoking on the development of idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a nationwide population-based cohort study. *Thorax.* 2022;77:470–6, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215386>. PMID: 34593614.
10. Trethewey SP, Walters GL. The role of occupational and environmental exposures in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: A narrative literature review. *Medicina (Kaunas).* 2018;54:108, <http://dx.doi.org/10.3390/medicina54060108>. PMID: 30544758; PMCID: PMC6306764.
11. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2017;195:273–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-017-9993-5>. PMID: 28353114; PMCID: PMC5437192.
12. Ko UW, Cho EJ, Oh HB, Koo HJ, Do KH, Song JW. Serum Krebs von den Lungen-6 level predicts disease progression in interstitial lung disease. *PLoS One.* 2020;15:e0244114, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244114>. PMID: 3332430; PMCID: PMC7746162.
13. Choi MG, Choi SM, Lee JH, Kim JY, Song JW. Blood Krebs von den Lungen-6 levels predict treatment response to antifibrotic therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2022;23:334, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-022-02273-6>. PMID: 36494685; PMCID: PMC9733030.
14. Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, et al. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2020;20:27, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-1060-y>. Erratum in: *BMC Pulm Med.* 2020 May 7;20:131. PMID: 32005219; PMCID: PMC6995128.
15. Tzouvelekis A, Herazo-Mayo JD, Slade M, Chu JH, Deiuliis G, Ryu C, et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2017;22:486–93, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12920>. PMID: 27761978; PMCID: PMC5352520.
16. Wiertz IA, Moll SA, Seeliger B, Barlo NP, van der Vis JJ, Korthagen NM, et al. Genetic variation in CCL18 gene influences CCL18 expression and correlates with survival in idiopathic pulmonary fibrosis: Part A. *J Clin Med.* 2020;9:1940, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9061940>. PMID: 32575869; PMCID: PMC7356165.
17. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44–68, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>. PMID: 30168753.
18. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1811–23, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1705751>. PMID: 29742380.
19. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6:138–53, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2). PMID: 29154106.
20. 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:e18–47, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>. PMID: 35486072.
21. Korevaar DA, Colella S, Fally M, Camusset J, Colby TV, Hagmeyer L, et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2022;60:2200425, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00425-2022>. PMID: 35710261.
22. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: A retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J Clin Med.* 2016;5:66, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm5080066>. PMID: 27472372; PMCID: PMC4999786.
23. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27:180076, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>. PMID: 30578335; PMCID: PMC4989068.
24. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1382–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201105-0840OC>. PMID: 21940789.
25. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:538–42, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200211-1311OC>. PMID: 12773325.
26. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;42:750–7, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00131912>. PMID: 23222877.
27. Carnevale A, Silva M, Maietti E, Milanese G, Saracco M, Parisi S, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clin Rheumatol.* 2021;40:213–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05375-y>. PMID: 32880053.
28. Wu X, Kim GH, Salisbury ML, Barber D, Bartholmai BJ, Brown KK, et al. Computed tomographic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. The future of quantitative analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:12–21, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201803-0444P>. PMID: 29986154.
29. 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;381:1718–27, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>. PMID: 31566307.
30. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabé KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:476–86, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3). PMID: 33798455.
31. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:147–57, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8). PMID: 31578169.
32. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19:1030–9, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-3420C>. PMID: 35499847.
33. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *Front Med (Lausanne).* 2019;6:209, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2019.00209>. PMID: 31681774; PMCID: PMC6798044.
34. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadrelan J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46:976–87, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>. PMID: 26160873.
35. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, Vancheri A, Colaci M, Pavone M, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respir Med.* 2019;150:154–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.03.011>. PMID: 30961944.
36. Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, Nicholson AG, Renzoni EA. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Challenges and controversies. *Eur Respir Rev.* 2021;30:210177, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0177-2021>. PMID: 34937706; PMCID: PMC9488577.
37. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:525–33, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-565CME>. PMID: 30695649; PMCID: PMC6850782.
38. Alevizos MK, Giles JT, Patel NM, Bernstein EJ. Risk of progression of interstitial pneumonia with autoimmune features to a systemic autoimmune rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:1233–40, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez404>. PMID: 31550371; PMCID: PMC7244785.