

Enfermedad intersticial asociada a conectivopatías y vasculitis



S. Hernández Muñiz^{a,b,c,*}, M.J. Olivera Serrano^{a,b}, J.A. Jiménez Heffernan^{b,d},
C. Valenzuela^{b,c,e} y P. Caballero Sánchez-Robles^{a,b}

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Cátedra UAM-Roche EPID-futuro (Universidad Autónoma de Madrid), Madrid, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Recibido el 30 de mayo de 2022; aceptado el 22 de julio de 2022

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Enfermedades pulmonares intersticiales; Tomografía computarizada; Tomografía computarizada de alta resolución; Enfermedades del tejido conectivo; Enfermedades autoinmunes sistémicas

KEYWORDS

Interstitial lung disease; Computed tomography;

Resumen Las enfermedades autoinmunes sistémicas son un grupo heterogéneo y complejo de entidades. Entre sus complicaciones pulmonares destaca la afectación intersticial, que se manifiesta con los mismos patrones radiopatológicos descritos en las neumonías intersticiales idiopáticas. La tomografía computarizada de alta resolución es la técnica de imagen de referencia, que permite identificar, clasificar y determinar la extensión de la enfermedad pulmonar, aportando datos pronósticos. En este grupo de procesos el patrón de afectación más común es el de neumonía intersticial no específica. La colaboración del radiólogo con otros especialistas resulta esencial tanto para alcanzar el diagnóstico correcto como para un manejo adecuado e integral del paciente.

© 2022 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Interstitial disease associated with connective tissue disease and vasculitis

Abstract Systemic autoimmune diseases comprise a complex, heterogeneous group of entities. Noteworthy among the pulmonary complications of these entities is interstitial involvement, which manifests with the same radiopathologic patterns as in idiopathic interstitial pneumonia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: susana.hernandezm@salud.madrid.org (S. Hernández Muñiz).

High-resolution
computed
tomography;
Connective tissue
disease;
Systemic autoimmune
disease

High-resolution computed tomography is the gold-standard imaging technique; it enables us to identify and classify the disease and to determine its extent, providing useful information about the prognosis. In this group of processes, the most common pattern of presentation is non-specific interstitial pneumonia. It is essential for radiologists to work together in collaboration with other specialists to reach the correct diagnosis and enable appropriate, integrated treatment.

© 2022 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) constituyen un grupo diverso de procesos cuyo denominador común es la presencia de autoanticuerpos circulantes capaces de causar daño orgánico. Las más importantes son las enfermedades del tejido conectivo o conectivopatías: artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica (ES), síndrome de Sjögren (SS), miositis inflamatorias idiopáticas (MII), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y lupus eritematoso sistémico (LES). Las vasculitis sistémicas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) también se han incorporado al espectro de las EAS.

En todas ellas la afectación pulmonar es común, aunque con prevalencia variable; la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) tiene impacto tanto pronóstico como terapéutico. Pueden estar implicados otros componentes del pulmón (vía aérea, espacio alveolar, vasos) y compartimentos extrapulmonares del tórax (pleura, pericardio, miocardio, músculos de la pared torácica, esófago), lo que origina un amplio abanico de manifestaciones¹⁻³.

La TC desempeña un papel indispensable en el diagnóstico y el manejo de las EPI asociadas a EAS (EPI-EAS), que debe hacerse en el seno de un equipo multidisciplinar³.

Este artículo revisa las manifestaciones radiológicas de estas enfermedades y su abordaje diagnóstico.

Contexto clínico

La presentación clínica de las EPI-EAS es muy variada: desde pacientes asintomáticos a otros con disnea grave. La asociación de conectivopatía y EPI es más común en la esclerodermia y en las miopatías inflamatorias idiopáticas². Los avances técnicos de la TC y su uso generalizado han incrementado la detección de la afectación pulmonar, que puede aparecer en cualquier momento de la historia natural de la enfermedad. Se describen 3 escenarios: *a*) en pacientes con una EAS establecida (lo más habitual); *b*) como primera manifestación de una conectivopatía oculta (en el 20-30% de los casos); *c*) asociada a ciertas características autoinmunes, pero sin una entidad definida, la denominada neumopatía intersticial con rasgos autoinmunes o *interstitial pneumonia with autoimmune features* (IPAF)¹⁻⁴.

La prevalencia estimada de EPI en las diferentes conectivopatías y las principales manifestaciones extratorácicas de cada enfermedad se resumen en la [tabla 1](#)⁵.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) pueden mostrar un patrón restrictivo, junto con disminución de la capacidad

Tabla 1 Prevalencia de EPI y manifestaciones extratorácicas en las principales conectivopatías

Conectivopatía	Prevalencia de EPI	Síntomas y signos
AR	Detectable en TCAR: 19-56% Clínicamente evidente: 10-30%	Sinovitis poliarticular Nódulos reumatoideos cutáneos
ES	Detectable: hasta el 75% Clínicamente relevante: 25-45%	Fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, úlceras digitales, telangiectasia, engrosamiento cutáneo, síntomas gastrointestinales
SS	10-30%	Síndrome seco Agrandamiento parotídeo
MII	30-50% 80% en el síndrome antisintetasa Clínicamente relevante: 17-35%	Debilidad muscular proximal simétrica, manos de mecánico, signo de Gottron, rash en heliotropo, «signo del chal»
EMTC	20-85%	Edema de manos, sinovitis, miositis, acroesclerosis, fenómeno de Raynaud
LES	Detectable: 30-70% Clínicamente evidente: 3-11%	Rash malar o fotosensibilidad, serositis, úlceras orales, alopecia

AR: artritis reumatoide; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; MII: miopatía inflamatoria idiopática; SS: síndrome de Sjögren; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Tabla 2 Autoanticuerpos en las conectivopatías

Conectivopatía	Autoanticuerpo
Artritis reumatoide	FR
Esclerodermia	Anti-CCP: asociación con EPI-AR ANA Anticentrómero: asociación con HTP (enfermedad limitada) Anti-Scl 70 (anti-ADN topoisomerasa I): asociación con EPI (enfermedad difusa) Anti-ARN polimerasa I, III
Síndrome de Sjögren	ANA Anti-Ro 60 (SSA), anti-Ro 52 (SSA), anti-La (SSB)
Miositis inflamatoria idiopática	ANA Ac. específicos de miositis: Ac antisintetasa (Jo-1, PL7, PL12, EJ, OJ) Anti-MDA5: asociado con EPI rápidamente progresiva Anti-Mi2 Anti-TIF1-gamma, anti-NXP2: DM asociada con neoplasias
EMTC	Ac. asociados a miositis: anti-PM-Scl, anti-Ro 52, anti-ku ANA Anti-RNP (criterio diagnóstico de EMTC)
Lupus eritematoso sistémico	ANA: en el 95% Anti-dsDNA: correlación con la actividad de la enfermedad Anti-Ro 60, anti-Ro 52, Anti-La: afectación cutánea Anti-Sm: ac. más específico de LES (presente en 5-30%) Anti-RNP (en 20-50%)

Ac: anticuerpo; ADN: ácido desoxirribonucleico; ANA: anticuerpos antinucleares; ARN: ácido ribonucleico; CCP: péptido citrulinado cíclico; DM: dermatomiositis; dsDNA: ADN de doble cadena; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; EPI-AR: enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; HTP: hipertensión arterial pulmonar; LES: lupus eritematoso sistémico; MDA5: *melanoma differentiation-associated gene 5*; NXP2: proteína 2 de matriz nuclear; RNP: ribonucleoproteínas; Sm: Smith; SSA: *Sjögren's syndrome related antigen A*; SSB: *Sjögren's syndrome related antigen B*; TIF: factor transcripcional intermediario.

de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Tienen utilidad en el seguimiento, pero su sensibilidad es baja en fases iniciales².

El estudio de autoanticuerpos séricos forma parte del proceso diagnóstico de las EAS y de la valoración de pacientes con sospecha de neumonía intersticial idiopática (NII)^{1,3}. Ciertos perfiles de autoanticuerpos son característicos de una enfermedad concreta y pueden sugerir la afectación de determinados órganos. Las principales asociaciones se recogen en la [tabla 2](#)^{5,6}.

Pruebas de imagen

La TC de alta resolución (TCAR) es el método de imagen de referencia para el diagnóstico de las EPI. Permite confirmar la afectación intersticial, definir el patrón morfológico y la extensión⁵. Su uso rutinario en el cribado solo se ha propuesto en enfermedades con alta prevalencia de afectación pulmonar intersticial, como la esclerodermia y el síndrome antisintetasa. Una proporción variable de pacientes asintomáticos o paucisintomáticos presenta alteraciones intersticiales leves, por lo que la TCAR permite identificar estadios subclínicos. La radiografía de tórax es poco sensible para detectar EPI, pero tiene utilidad en el seguimiento y en la identificación de complicaciones pulmonares. En los últimos años se ha propuesto la ecografía pulmonar como método de detección y monitorización de EPI en las conectivopatías, especialmente en la esclerodermia^{2,7}.

Tabla 3 Prevalencia relativa de los patrones de EPI en las conectivopatías

Patrón de EPI	ES	AR	LES	MII	SS	EMTC
Incidencia global	+++	++	+	+++	++	++
NINE	+++	++	++	+++	+++	++
NIU	+	+++	+	+	+	+
NO	+	++	±	+++	±	+
NIL	±	±	±	±	++	±

AR: artritis reumatoide; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; MII: miopatía inflamatoria idiopática; NIL: neumonía intersticial linfocítica; NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual; NO: neumonía organizada; SS: síndrome de Sjögren; +++: más común; ++: común; +: reconocido pero infrecuente; ±: raro.

Patrones radiopatológicos

Los patrones radiológicos e histológicos de las EPI-EAS son superponibles a los que se han descrito en las NII⁸. En las conectivopatías el más común es el patrón de neumonía intersticial no específica (NINE), seguido del patrón de neumonía intersticial usual (NIU); también pueden aparecer otros patrones como el de neumonía organizada (NO), neumonía intersticial linfocítica (NIL) y el de daño alveolar difuso (DAD). La [tabla 3](#) muestra la prevalencia relativa de estos patrones en las diferentes conectivopatías⁹⁻¹¹.

Hallazgos en la TCAR

- Patrón de NINE: se caracteriza por opacidades en vidrio deslustrado, que suelen asociarse a bronquiectasias/bronquielectasias y reticulación leve. Predominan en los lóbulos inferiores, a menudo con distribución peribroncovascular y simétrica. La ausencia de afectación de la región subpleural es típica y aparece aproximadamente en el 60% de los casos¹². La panalización suele estar ausente o ser limitada y se presenta en fases avanzadas^{9,10}.
- Patrón de NIU: cursa con reticulación, bronquiectasias de tracción y quistes de panal, de distribución periférica y con predominio basal^{8–11}. Puede haber vidrio deslustrado poco extenso coincidente con áreas de reticulación. Chung et al. han descrito 3 signos cuya presencia aumenta la sospecha de una conectivopatía: el signo del lóbulo superior anterior (los hallazgos fibróticos se sitúan en la región anterior de los lóbulos superiores, con mínima afectación de las regiones posteriores de dichos lóbulos), la panalización exuberante (cuando ocupa más del 70% de la extensión de los hallazgos fibróticos) y el signo del borde recto (delimitación nítida entre la fibrosis de los lóbulos inferiores y el pulmón sano en el eje craneocaudal). Los 2 últimos son los más específicos¹³ (fig. 1).
- Patrón de NO: aparecen consolidaciones bilaterales de distribución periférica o peribronquial, más frecuentes en los lóbulos inferiores. El patrón perilobulillar (opacidades poligonales limitando los lobulillos pulmonares secundarios) y el signo del halo invertido sugieren el diagnóstico. Otras manifestaciones incluyen lesiones nodulares o seudonodulares, opacidades en vidrio deslustrado y el signo del halo. La rápida respuesta al tratamiento esteroideo es característica^{8–11}.
- Patrón de NIL: tiene apariencia variable; suele presentarse con opacidades en vidrio deslustrado de predominio basal y quistes aéreos de pared fina con distribución peribroncovascular^{9,11}.
- Patrón de DAD: muestra opacidades en vidrio deslustrado combinadas con consolidaciones o patrón en empedrado. La distribución es simétrica y gravitacional. Puede evolucionar a fibrosis (generalmente en semanas) con reticulación y bronquiectasias de tracción de predominio anterior y superior³.

El papel de la biopsia quirúrgica es incierto ante una EAS establecida, ya que habitualmente no aporta información diagnóstica o pronóstica adicional. Por ello, debe reservarse para aquellos casos con dudas diagnósticas tras la discusión multidisciplinar^{5,14}. En general, los hallazgos radiopatológicos no permiten diferenciar los patrones causados por una NII de aquellos asociados a una EAS. Sin embargo, además de los signos previamente mencionados, existen algunos rasgos que pueden sugerir una conectivopatía, en especial cuando aparecen en un contexto atípico para fibrosis pulmonar idiopática (FPI), como puede ser su presentación en mujeres menores de 50 años. Entre dichos rasgos se encuentran la combinación de patrones (p. ej., NINE y NO), la afectación torácica multicompartimental (tabla 4), así como ciertos hallazgos histológicos (agregados linfoides con centros ger-

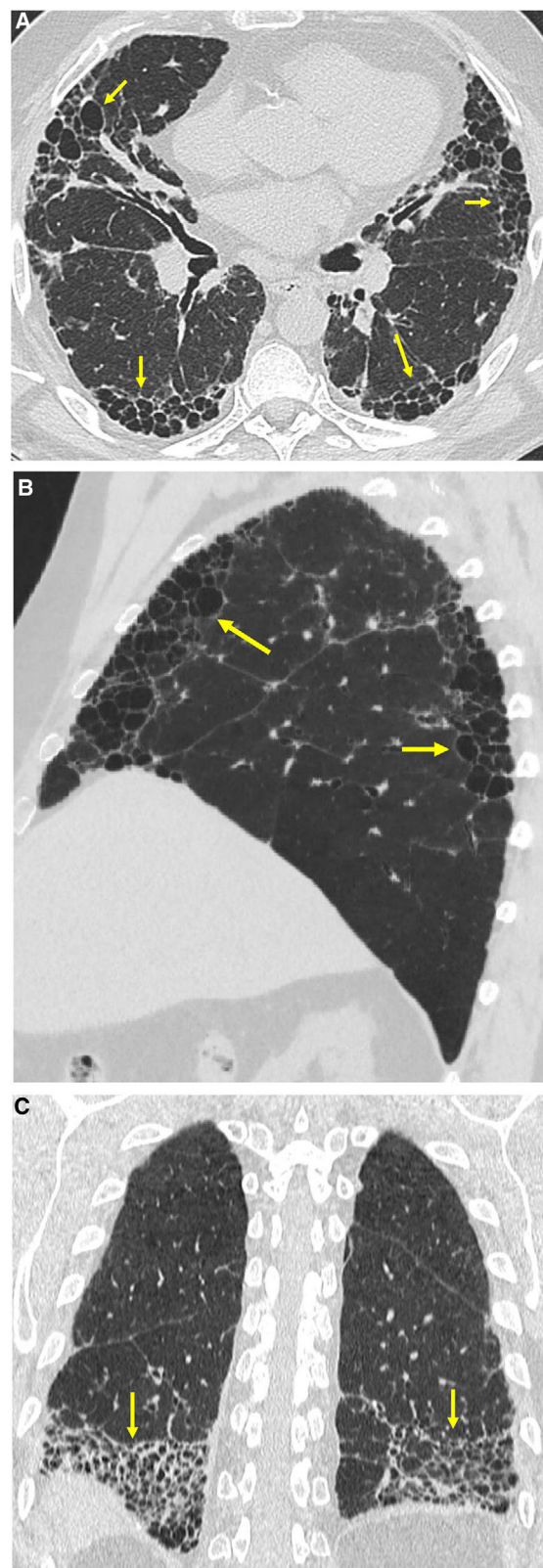


Figura 1 Imagen axial de TCAR (A) y reconstrucción sagital en proyección de mínima intensidad (B): signo del panal exuberante en un paciente catalogado de IPAF (flechas). Imagen coronal de TCAR (C): signo del borde recto en un paciente con esclerodermia (flechas).

Tabla 4 Manifestaciones torácicas (no EPI) en las conectivopatías (afectación multicompartimental)

Manifestación	ES	AR	LES	MII	SS	EMTC
Enfermedad de la vía aérea ^a	-	+++	±	-	++	-
Derrame/engrosamiento pleural	-	++	+++	-	-	+
Hemorragia alveolar	-	-	+++	-	-	-
Neumonía aspirativa / infección pulmonar	++	+	+++	++	±	+
HTP	+++	±	+	±	±	++
Nódulos ^b	-	+++	-	-	+	-
		Necrobióticos			Amiloidosis	
					Linfoma MALT	
Patología de músculos respiratorios o de pared torácica	++	-	++	++	-	+
Dilatación esofágica	+++	-	-	+	±	+
Enfermedad cardíaca/pericárdica	+	++	+++	+	-	+
Lesión osteoarticular en la caja torácica	-	+++	-	-	-	-

AR: artritis reumatoide; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; HTP: hipertensión arterial pulmonar; LES: lupus eritematoso sistémico; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; MII: miopatía inflamatoria idiopática; SS: síndrome de Sjögren; +++: muy frecuente; ++: frecuente; +: infrecuente; ±: rara; -: ausente.

^a Bronquiectasias, engrosamiento de paredes bronquiales, bronquiolitis obliterante o folicular.

^b Generalmente nódulos ≥ 1 cm.

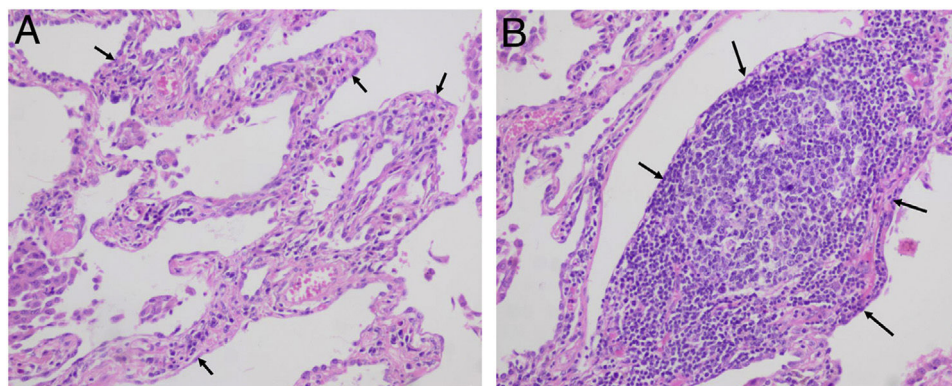


Figura 2 Hallazgos histológicos en la NINE celular: A) Ensanchamiento septal homogéneo con participación celular linfocitaria (flechas). B) Resulta evidente la presencia de un folículo linfoide con centro germinal activo (flechas).

minales, infiltración plasmocitaria prominente o colágeno perivascular denso)^{1,3,14} (fig. 2).

Hallazgos en las diferentes EAS

Artritis reumatoide

Consiste en una EAS de carácter inflamatorio crónico, con afectación simétrica de articulaciones pequeñas de las manos. Es la conectivopatía más frecuente (1% de la población adulta en países desarrollados); se da más en mujeres (3:1). La afectación respiratoria representa una de las manifestaciones extraarticulares más comunes y una de las causas más habituales de morbilidad¹⁵. Aunque la patogenia no está completamente aclarada, el pulmón parece el órgano donde se inicia el proceso autoinmune. La inhalación de tabaco, toxinas y las infecciones pulmonares podrían iniciar una reacción inflamatoria local y promover la citrulinación de proteínas en los pulmones (conversión de arginina a citrulina). Esta modificación de proteínas activaría la respuesta inmunitaria, la aparición de tejido linfoide

en la pared bronquial y la formación de anticuerpos: factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos citrulinados (APCC)^{16,17}.

La EPI asociada a AR (EPI-AR) suele detectarse en los primeros 5 años del diagnóstico de la AR, pero en el 10-20% de los casos puede preceder a las manifestaciones articulares^{5,15-17}. Su prevalencia varía según las publicaciones, debido a que los estudios incluyen poblaciones no homogéneas y diferentes métodos de imagen. Con TCAR oscila entre el 19 y el 56%¹⁸, aunque solo el 10-30% de los pacientes desarrolla una EPI clínicamente significativa.

Los principales factores de riesgo para desarrollar EPI-AR son el tabaquismo y la presencia de APCC. Otros predictores incluyen: sexo masculino (4 veces más frecuente en hombres), títulos elevados de FR, inicio de la AR en edad avanzada y enfermedad articular grave y erosiva^{5,15-17}.

El tipo histológico-radiológico más frecuente es el patrón de NIU (60%), seguido del patrón de NINE (1/3) y de la NO (11%). Este hecho diferencia la EPI-AR del resto de las conectivopatías, en las que el patrón predominante es el de NINE. Son más raros el patrón de NIL, el de DAD y la

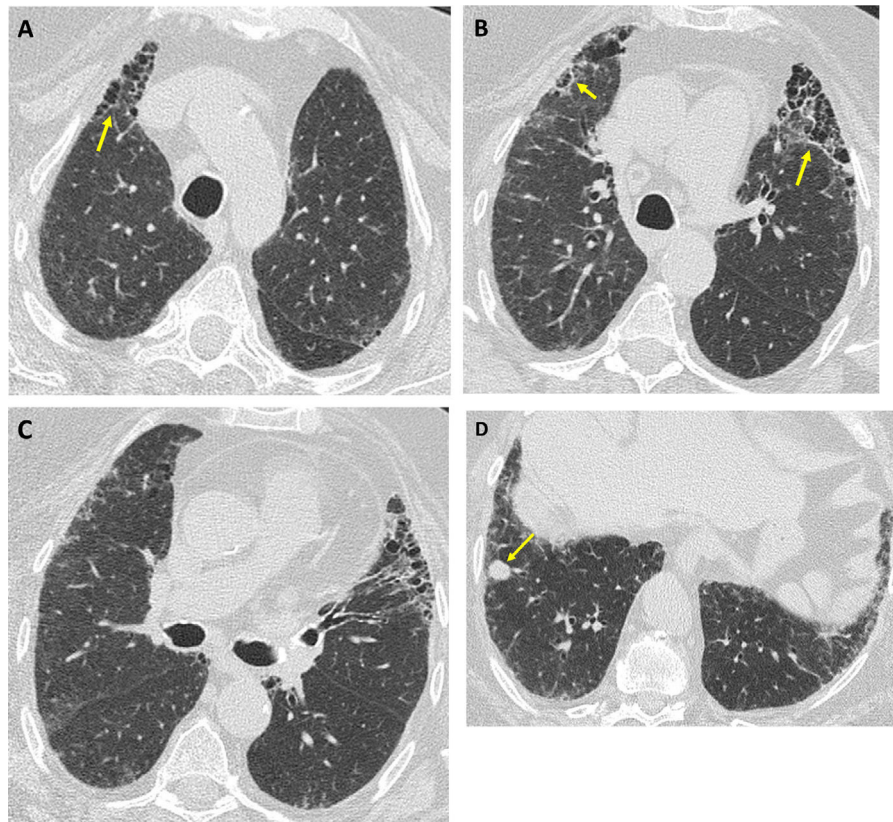


Figura 3 Artritis reumatoide. Imágenes axiales de TCAR en campos pulmonares superior (A), medio (B y C) e inferior (D). Patrón de neumonía intersticial usual. Los cambios fibróticos predominan en los lóbulos superiores (flechas en A y B). Nódulo reumatoide subpleural en el lóbulo inferior derecho (flecha en D).

neumonía intersticial descamativa (NID)^{3,15,16,18}. La mayoría de los pacientes con manifestaciones clínicas importantes presenta patrón de NIU.

Las guías para el diagnóstico de la FPI son útiles en el diagnóstico de patrones fibróticos en pacientes con EPI-AR^{19,20}. Jacob et al. han propuesto 2 modificaciones a estas guías debido a las particularidades del patrón de NIU en la AR, con el fin de diagnosticar correctamente al mayor número de pacientes. La primera es aceptar que los hallazgos fibróticos (panal, reticulación y bronquiectasias de tracción) pueden localizarse preferentemente en regiones periféricas de campos pulmonares superiores y medios (fig. 3). La segunda propone eliminar el patrón en mosaico como hallazgo inconsistente con el diagnóstico de NIU que haría considerar un diagnóstico alternativo. Esta modificación se justifica por la afectación frecuente de la vía aérea en la AR (bronquiectasias, bronquiolitis obliterante o folicular) y el patrón en mosaico consecuente²¹.

La asociación de EPI-AR con el enfisema es bien conocida, dada la alta prevalencia de pacientes fumadores; además, se ha descrito enfisema en el 27% de los pacientes con EPI-AR nunca fumadores. El enfisema se asocia a peor pronóstico tanto en fumadores como no fumadores^{5,18,22}.

La EPI es la segunda causa de muerte en la AR, tras la enfermedad cardiovascular¹⁵. A pesar de que las tasas de mortalidad global han disminuido, la mortalidad por EPI-AR se ha incrementado en los últimos 25 años¹⁷. Los aspectos radiológicos que implican peor pronóstico son el patrón de

NIU y la extensión de la fibrosis. El patrón de NIU asocia una supervivencia media de 4 años y pronóstico similar a la FPI¹⁶, mientras que los pacientes con patrón no-NIU tienen un pronóstico significativamente mejor¹⁷. Jacob et al. han cuantificado la fibrosis en EPI-AR con 2 métodos: uno visual y otro informático (*Computed Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating* [CALIPER]); han comparado ambos y los han correlacionado con el pronóstico²¹.

No existen protocolos recomendados para la detección de la EPI-AR, pero se ha sugerido realizar PFR y TCAR a los pacientes con síntomas clínicos o con factores de riesgo¹⁷.

Esclerosis sistémica o esclerodermia

Enfermedad autoinmune multisistémica más común en mujeres, con 2 formas clínicas según el grado de lesión cutánea: limitada (80%) y difusa (20%); esta última de curso más agresivo, con afectación cutánea extensa y de órganos internos (riñón, corazón, tubo digestivo y pulmón). Histológicamente se caracteriza por la tríada de inflamación, fibrosis con aumento de colágeno y daño vascular^{9,11,23}.

La EPI y la hipertensión pulmonar (HTP) son los hallazgos torácicos principales; la primera predomina en las formas difusas y la segunda tiene mayor prevalencia en las formas limitadas. La EPI ocurre en la mayoría de los pacientes (más del 60%) y tiene un curso variable. La HTP se da en el 20% y suele asociarse a enfermedad pulmonar grave, aunque puede aparecer aislada^{23,24}.

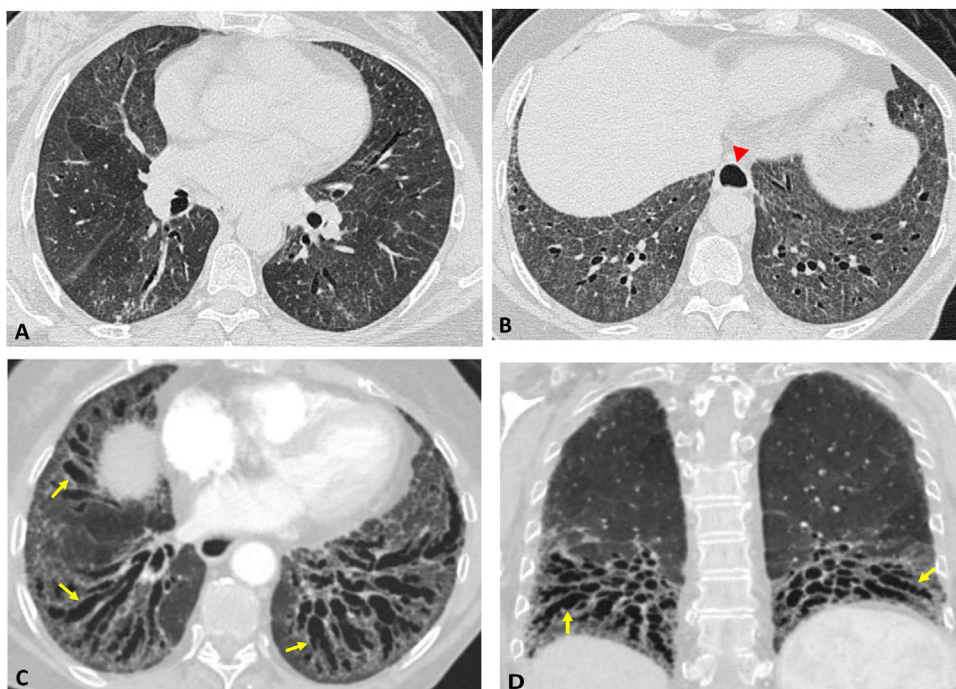


Figura 4 Esclerodermia. TCAR inicial. Imágenes axiales (A y B): patrón de neumonía intersticial no específica, con vidrio deslustrado predominante en lóbulos inferiores asociado a reticulación fina. Dilatación del esófago distal (cabeza de flecha). TC de seguimiento (8 años después). Reconstrucciones en proyección de mínima intensidad: axial (C) y coronal (D). Bronquiectasias de tracción prominentes (flechas) y pérdida de volumen de ambos lóbulos inferiores, datos indicativos de fibrosis pulmonar.

La mortalidad secundaria a enfermedad pulmonar ha aumentado en los últimos años debido a la menor mortalidad por causa nefrológica relacionada con un mejor manejo de la enfermedad renal²⁵. La EPI es responsable del 40% de las muertes a los 10 años del inicio de la enfermedad²³.

Ciertos factores se relacionan con el desarrollo o progresión de la EPI: forma difusa de ES, diagnóstico reciente de la conectivopatía, edad avanzada al diagnóstico, sexo masculino, tabaquismo, presencia de anti-Scl 70 y reflujo gastroesofágico^{23,24}. El diagnóstico precoz es fundamental para establecer el pronóstico e instaurar un tratamiento adecuado, por lo que todo paciente con ES debe ser evaluado desde el punto de vista respiratorio independientemente de la extensión sistémica de la enfermedad^{24,25}.

En la TCAR casi un 50% de los pacientes presenta hallazgos al inicio de la enfermedad²⁴. El patrón de NINE constituye la manifestación más común (77%), muy por delante del patrón de NIU (8%) o del de NO (1%); es frecuente la combinación de patrones NINE y NIU. La fibroelastosis pleuropulmonar cuando se presenta conlleva un peor pronóstico^{23,26}.

En pacientes con patrón de NINE la TCAR ayuda a diferenciar cambios inflamatorios reversibles (áreas de vidrio deslustrado puras) correspondientes a una NINE de tipo celular frente a hallazgos sugestivos de una NINE fibrótica irreversible (reticulación asociada al vidrio deslustrado, bronquiectasias de tracción, distorsión, pérdida de volumen o panal) (fig. 4)^{23,27}.

El signo de las «cuatro esquinas» (predominio de la afectación intersticial en regiones anterolaterales de campos superiores-medios y posterosuperiores de lóbulos inferiores) representa un hallazgo infrecuente, pero bastante

específico de la EPI asociada a ES y facilita el diagnóstico diferencial con la FPI^{9,28}.

Otras manifestaciones incluyen: dilatación esofágica, consolidación por aspiración o neumonía, derrame pleural y pericárdico, e HTP. Esta última provoca dilatación de las arterias pulmonares centrales, aunque un tamaño arterial normal no la excluye; cuando se asocia a EPI implica mal pronóstico^{9,27}.

En el cribado de EPI en pacientes con ES se recomienda incluir la TCAR como estudio inicial y de seguimiento, aunque no está establecida su periodicidad (suele realizarse ante la sospecha clínica de progresión)²⁴.

La TCAR y las PFR combinadas son los métodos fundamentales para evaluar la afectación pulmonar, determinar el pronóstico y la respuesta al tratamiento. La ausencia de enfermedad intersticial en la TCAR inicial es el mejor predictor de una buena evolución temporal. El 68% de los casos con vidrio deslustrado evoluciona a fibrosis²⁹, siendo la presencia de datos fibróticos un predictor de mal pronóstico²³. Se ha demostrado la utilidad de la TCAR para cuantificar la extensión de la EPI. Goh et al. establecieron que la extensión de la enfermedad pulmonar representa un factor pronóstico importante; definen «enfermedad limitada» (afectación claramente < 20%) y «extensa» (> 20%) mediante TCAR y recurren a las PFR (capacidad vital forzada mayor o menor de 70%) en casos dudosos^{18,30}. Además de la estimación visual, se han desarrollado sistemas de cuantificación semiautomáticos o automáticos, basados en el histograma y el análisis de textura²⁶.

En los últimos años la ecografía pulmonar se ha postulado como una técnica útil para la detección precoz y el

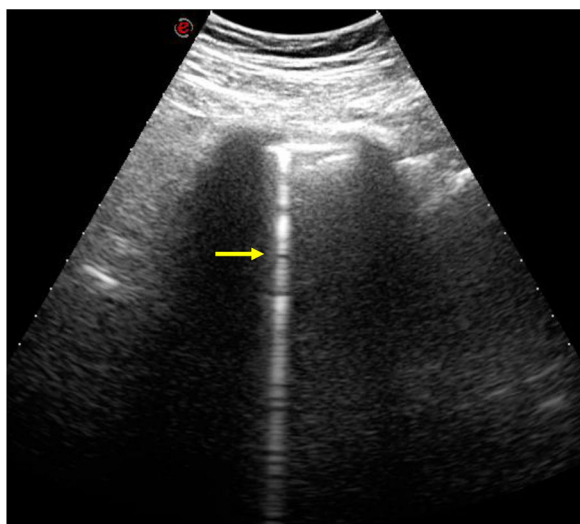


Figura 5 Ecografía pulmonar en una paciente con esclerodermia (forma difusa) y enfermedad pulmonar intersticial fibrosante. Se aprecia una imagen hiperecogénica lineal perpendicular a la superficie pleural, que se extiende en profundidad a lo largo de todo el campo de visión (línea B) (flecha). Cortesía de la Dra. E. Vicente.

seguimiento de la EPI en la ES, que permitiría reducir el número de estudios de TC en estos pacientes^{2,24}. Las líneas B son artefactos hiperecogénicos que se extienden verticalmente desde la pleura (fig. 5), cuyo número se correlaciona con la extensión de la EPI en la TCAR^{7,25}. Recientemente se ha descrito la relación entre el número de líneas B y el deterioro de la función respiratoria, dato que apoyaría la utilidad pronóstica de la ecografía pulmonar²⁵. El papel exacto de esta técnica aún no está definido.

Síndrome de Sjögren

Se caracteriza por una alteración de la función glandular exocrina, que origina sequedad ocular y oral («síndrome seco»), junto con infiltración linfocitaria de las glándulas salivales. Es la segunda conectivopatía más común, tras la AR. Predomina en mujeres (9:1) y la edad media de presentación está en torno a los 50 años^{9,11}. Sus manifestaciones sistémicas son múltiples: musculoesqueléticas, neurológicas, renales, vasculares y pulmonares. Se distinguen 2 formas: primaria (aislada) y secundaria (asociada con otras EAS como el LES, la AR o la esclerodermia)^{10,11,31}.

Entre las manifestaciones extraglandulares destacan las respiratorias, siendo las más frecuentes en el SS primario la neumopatía intersticial y la enfermedad de la vía aérea (bronquial y bronquiolar). Con frecuencia coexisten varias alteraciones pulmonares, lo que complica la interpretación de los estudios de TC e histológicos³². En pacientes asintomáticos las pruebas de imagen detectan alteraciones hasta en el 65% de los casos^{33–35}.

La prevalencia estimada de EPI está alrededor del 20% según la mayoría de las series, siendo una de las complicaciones más graves del SS primario³⁶. Son factores de riesgo para su desarrollo: sexo masculino, hábito tabáquico activo, inicio tardío de la enfermedad y largo tiempo de evolución³¹.

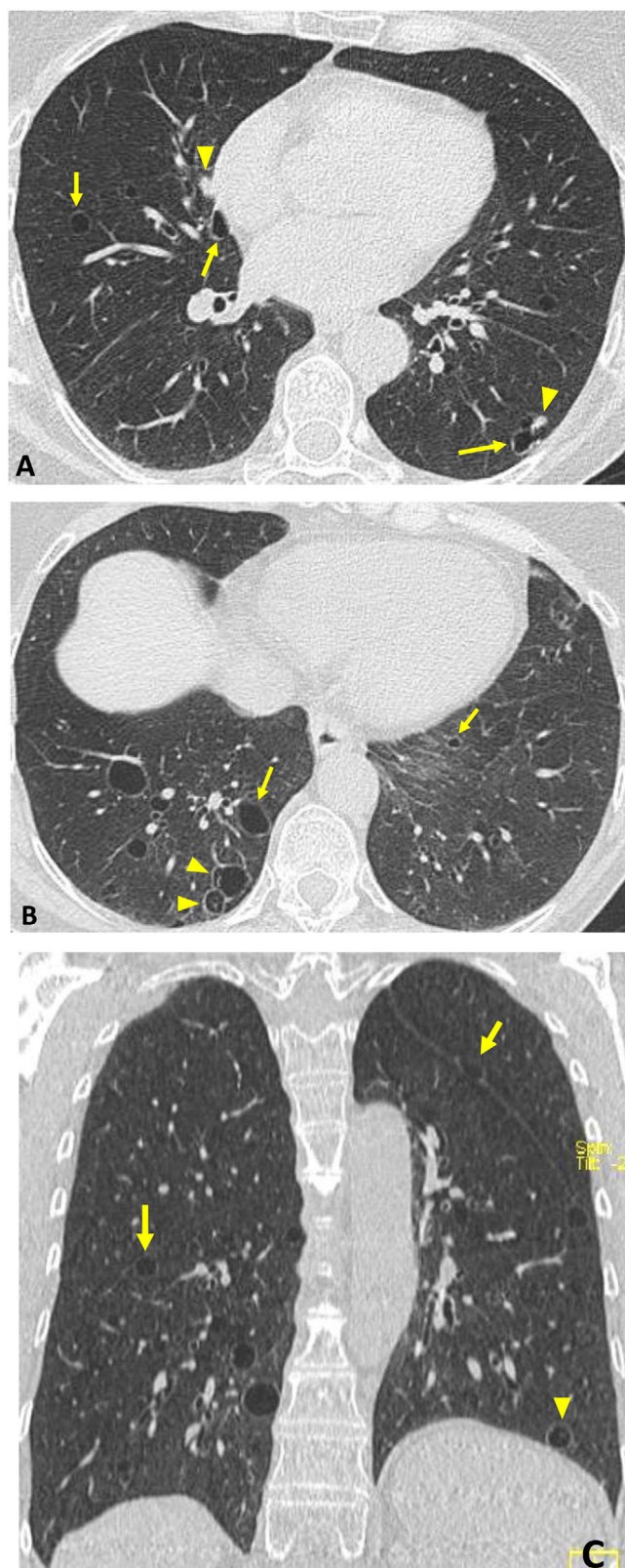


Figura 6 Síndrome de Sjögren «oculto» en mujer asintomática de 54 años. Hallazgo casual en TC. Imágenes axiales (A y B) y coronal (C): quistes aéreos pulmonares de pared fina dispersos (flechas), algunos con septos finos incompletos (cabezas de flecha en B y C). Se asocian varios nódulos sólidos (cabezas de flecha en A). La biopsia demostró NIL y amiloidosis pulmonar.

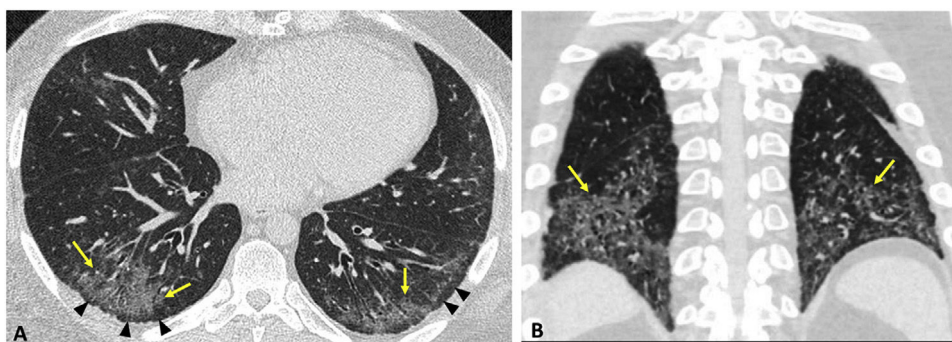


Figura 7 Polimiositis en un varón de 53 años. Las imágenes axial (A) y coronal (B) de TCAR muestran un patrón de neumonía intersticial no específica: opacidades en vidrio deslustrado predominantes en ambos lóbulos inferiores con distribución simétrica (flechas), reticulación leve y ausencia de afectación en la región subpleural (cabezas de flecha en A).

En la TCAR pueden coexistir EPI y signos de enfermedad de vía aérea (nódulos centrolobulillares, bronquiectasias o atrapamiento aéreo). Aunque la NIL constituye el patrón más típico de afectación intersticial (15%), el patrón histológico de NINE es más común (45%), seguido del de NIU (16%)^{31,37}; la combinación de diferentes patrones no es infrecuente²⁸.

Una gran proporción de las EPI en el SS sigue un curso indolente, pero cuando existe patrón de NIU la enfermedad puede progresar y condiciona un peor pronóstico^{33,36}. Los pacientes con patrón de NIU asociado a SS primario en comparación con aquellos con NIU en la FPI se caracterizan por: edad más avanzada, predominio del sexo femenino y mayor prevalencia de adenopatías mediastínicas y engrosamiento bronquial en TC³⁴.

La NIL se clasifica como NIL rara y además se considera un trastorno linfoproliferativo^{11,32}. A menudo se presenta en el SS con el único hallazgo en TCAR de quistes aéreos de pared fina. Es conocida la asociación de NIL y amiloidosis, que suele manifestarse con quistes, opacidades en vidrio deslustrado, reticulación y nódulos (estos pueden estar calcificados) (fig. 6)^{28,32,36}.

La incidencia de linfoma en el SS está muy aumentada respecto a la población general. El linfoma pulmonar primario se da en el 1-2% de los pacientes, generalmente de tipo MALT (tejido linfóide asociado a mucosas) y con buen pronóstico. La presencia de nódulos > 1 cm, masas o consolidaciones debe alertar sobre esta posibilidad^{11,28,31,32,36}.

Miopatías inflamatorias idiopáticas

Las MII o miositis se caracterizan por debilidad muscular proximal, elevación de enzimas musculares, cambios miopáticos en la electromiografía y biopsia muscular patológica. Se clasifican en 3 subgrupos: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión (en esta última la afectación pulmonar es rara). Algunos autores añaden la DM amiofática (con afectación cutánea, pero sin miositis). El pulmón es la segunda localización extramuscular más frecuente, tras la piel³⁸. Aunque la PM y la DM tienen manifestaciones similares, en la DM existen alteraciones cutáneas típicas como el exantema heliotropo y las pápulas de Gottron. El *síndrome antisintetasa* es una forma clínica de miositis caracterizada por la presencia de anticuerpos frente a la sintetasa aminoacil-tARN y alguna o algunas de las

siguientes manifestaciones: EPI, PM, DM, artritis, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico³⁹.

En las MII se describen 2 grupos de autoanticuerpos: a) específicos de miositis (pueden predecir la forma clínica y suelen ser excluyentes entre sí), que incluyen anticuerpos antisintetasa (presentes en el 25-35% de las miositis) y anticuerpos no antisintetasa, y b) asociados a miositis, no específicos de MII: pueden aparecer en síndromes de solapamiento o en otras conectivopatías. Tienen especial relevancia los anticuerpos anti Jo-1 (el principal anticuerpo antisintetasa) y los anti-MDA5, que se relacionan con EPI rápidamente progresiva (en el transcurso de semanas o pocos meses), generalmente en el contexto de DM amiofática⁴⁰.

La EPI es una de las manifestaciones más importantes de las MII y frecuentemente condiciona el tratamiento y el pronóstico. La prevalencia de EPI clínicamente relevante es variable (17-35%), pero su incidencia global es mucho mayor (65% o superior en algunas series). Precede al diagnóstico de miositis en el 20% de los casos⁴⁰. Se diferencian 3 formas clínicas: aguda con progresión rápida, crónica con síntomas lentamente progresivos y subclínica o asintomática.

En la TC el patrón de NINE es el más frecuente (65% en la serie de Cottin et al.)⁴¹, pero también aparecen NO y la combinación de NINE-NO, siendo el patrón de NIU poco común (fig. 7). La EPI rápidamente progresiva en pacientes con DM y anticuerpos anti-MDA5 se manifiesta con patrón de NO y de DAD (consolidaciones y vidrio deslustrado, con o sin signos de fibrosis); el neumomediastino o neumotórax se asocian a mayor mortalidad¹⁸ (fig. 8).

Enfermedad mixta del tejido conectivo

La EMTC es una entidad clínica definida que reúne características comunes a LES, esclerodermia, SS o miositis (por lo que se denomina *síndrome de solapamiento*), junto con anticuerpos antirribonucleoproteínas (anti-RNP). Predomina en mujeres (9:1) jóvenes. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de fenómeno de Raynaud, edema de manos y algunos de los signos propios de las enfermedades mencionadas, como miositis, artritis, dismotilidad esofágica, leucocitopenia, serositis, EPI e HTP⁶.

Las manifestaciones respiratorias aparecen hasta en el 80% de los casos. El anticuerpo anti-Ro 52 es un marcador de

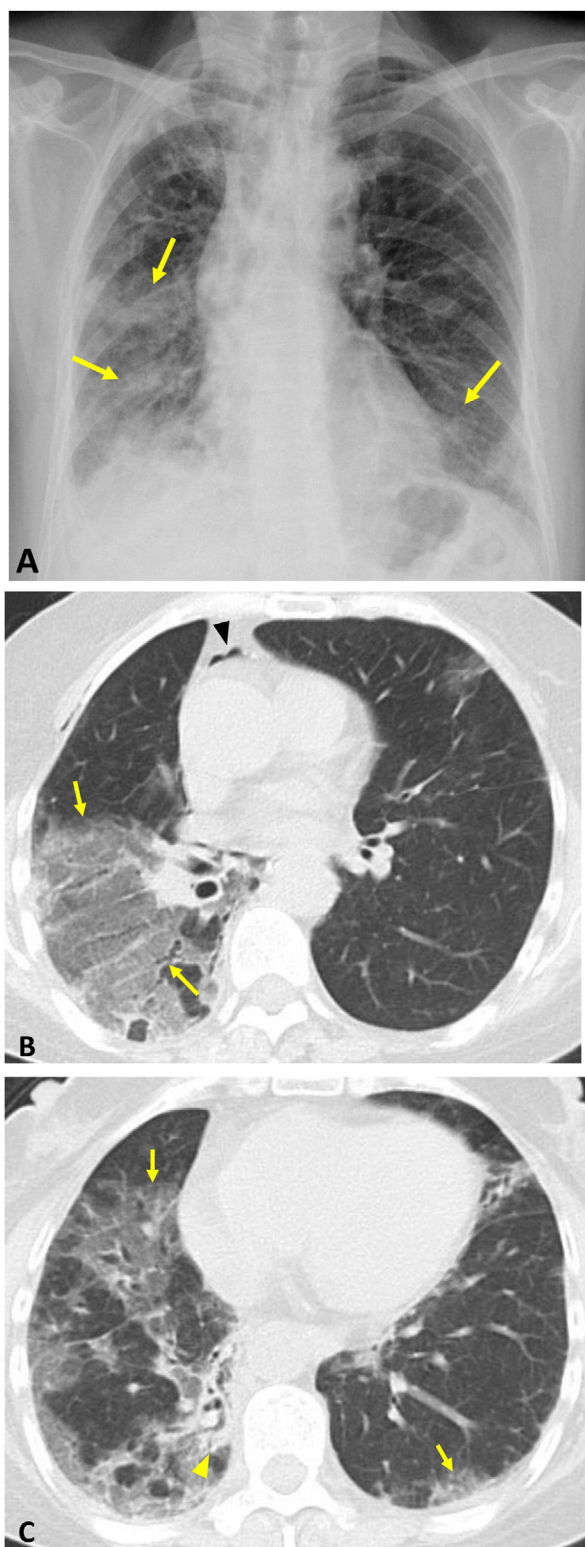


Figura 8 Mujer de 57 años con EPI rápidamente progresiva asociada a anticuerpos anti-MDA5. Radiografía de tórax (A): consolidaciones bilaterales de predominio derecho (flechas). Imágenes axiales de TC (B y C): extensas opacidades en vidrio deslustrado con marcado predominio en el pulmón derecho (flechas) y pequeño foco de consolidación (cabeza de flecha en C). Neumomediastino (cabeza de flecha en B) secundario a broncoscopia con biopsia transbronquial.

afectación pulmonar. Aunque con frecuencia los pacientes están asintomáticos, la TC demuestra hallazgos en más del 50%, siendo la EPI el más común. Bodolay et al. encontraron neumopatía intersticial en el 66% de los casos⁴². El patrón radio-patológico predominante es el de NINE, seguido del de NIU; los patrones de NIL y NO son infrecuentes (fig. 9). La presencia de HTP, en el 10-45% de los pacientes afectados de EMTC, implica mal pronóstico^{11,43,44}.

Lupus eritematoso sistémico

Enfermedad multiorgánica de curso crónico con remisiones y recaídas, que muestra amplia variedad de manifestaciones clínicas y se asocia con diferentes autoanticuerpos (la mayoría de los pacientes presenta positividad para anticuerpos antinucleares [ANA]). Predomina en mujeres (9:1) en edad reproductiva. La afectación del tracto respiratorio ocurre en el 50-70% de los casos y en el 4-5% constituye la primera manifestación de la enfermedad⁴⁵. El espectro de posibles alteraciones implica múltiples estructuras torácicas, siendo la EPI una de las menos comunes (tabla 5).

La gravedad de las complicaciones respiratorias es muy variable, desde formas subclínicas a potencialmente mortales⁴⁶. Las manifestaciones respiratorias que se presentan de forma aguda habitualmente se asocian a la actividad general de la enfermedad, mientras que las crónicas pueden progresar de manera independiente⁴⁵. En la evaluación inicial de lesiones pulmonares debe descartarse infección, pues la neumonía bacteriana es una complicación muy común y una de las principales causas de muerte⁴⁷.

La *neumonitis lúpica aguda* es una complicación temida, pero infrecuente (1-8%); cursa con fiebre, tos, dolor torácico, hemoptisis y, en las formas graves, insuficiencia respiratoria aguda. Suele presentarse en el contexto de un brote sistémico (nefritis, serositis, artritis) y se asocia a anticuerpos anti-Ro⁴⁵. Histológicamente se caracteriza por daño alveolar difuso, que puede acompañarse de capilaritis y hemorragia alveolar^{10,45}. La TC muestra consolidaciones bilaterales con predominio basal; la angio-TC permite excluir embolia pulmonar. En la mitad de los casos existe derrame pleural. El lavado broncoalveolar ayuda a diferenciar la neumonitis lúpica de la infección y la hemorragia⁴⁷. Tiene mal pronóstico, con elevada mortalidad (40-50%) y un porcentaje significativo desarrolla neumonía intersticial crónica⁴⁵.

La *EPI crónica* es menos frecuente que en otras conectivopatías, aunque su prevalencia (6-24%) probablemente está infraestimada⁴⁵. El patrón radio-patológico más común es el de NINE, aunque también aparecen patrones de NIU, NIL y NO. Brady et al. describen signos de fibrosis que no se ajustan a los patrones clásicos de NIU o de NINE fibrótica en el 44% de sus pacientes⁴⁸. Entre los factores de riesgo para desarrollar EPI destacan: historia de neumonitis lúpica aguda, largo tiempo de evolución del LES, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, capilaroscopia patológica y anticuerpos anti-RNP. El pronóstico de las EPI fibrosantes en el LES es mejor que en las asociadas a FPI o a AR⁴⁵.

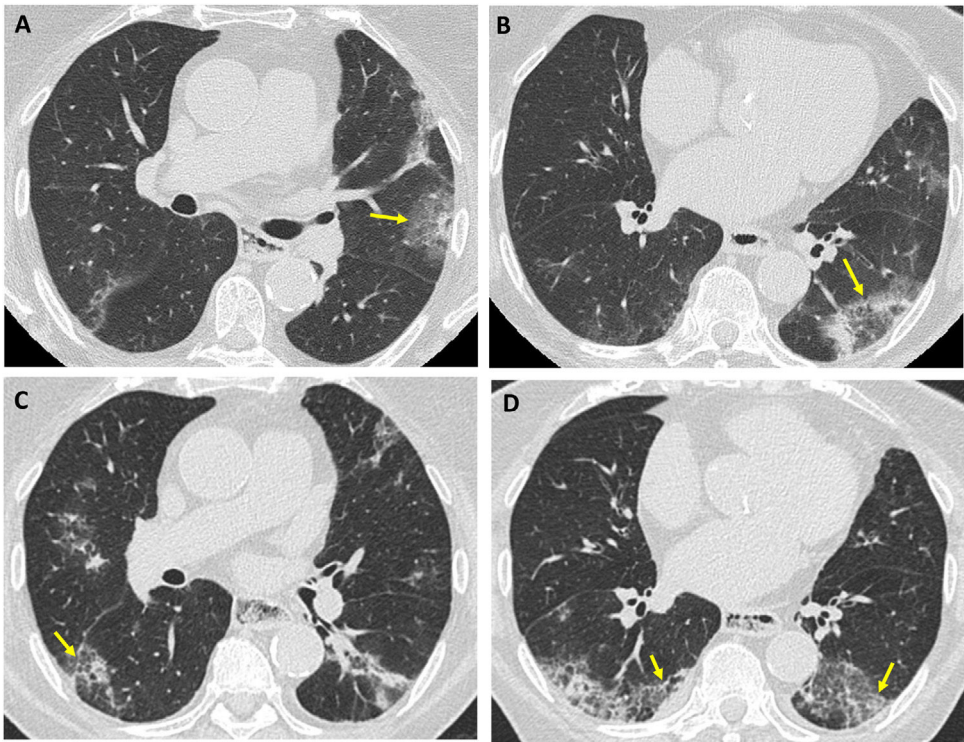


Figura 9 Mujer de 62 años con enfermedad mixta del tejido conectivo y patrón combinado NO-NINE. Imágenes axiales de TC (A y B): consolidaciones periféricas bilaterales; signo del halo en el lóbulo superior izquierdo (flecha en A) y signo del halo invertido en el lóbulo inferior izquierdo (flecha en B). TC de seguimiento (C y D): predominan las opacidades en vidrio deslustrado en ambos lóbulos inferiores, que se asocian a reticulación y bronquiolectasias (flechas en C y D).

Tabla 5 Alteraciones torácicas en el lupus eritematoso sistémico	
Parénquima pulmonar	Agudas: Neumonitis lúpica (1-8%) Hemorragia alveolar aguda (rara) Infección pulmonar en el 50% Crónica: EPI
Pleura (lo más frecuente)	Pleuritis
40-60%	Derrame pleural
Vía aérea	Superior: afectación laríngea Bronquiolitis Bronquiectasias (raras)
Vasos pulmonares	Tromboembolia pulmonar (10%) Síndrome de hipoxemia aguda reversible HTP (rara)
Músculos respiratorios	Síndrome del pulmón encogido (raro)
EPI: enfermedad pulmonar intersticial, HTP: hipertensión arterial pulmonar.	

Vasculitis-ANCA

Las vasculitis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación leucocitaria necrosante de las paredes de los vasos sanguíneos. La

afectación pulmonar es más frecuente en el subgrupo de vasculitis asociadas a ANCA, que tienen predilección por vasos pequeños e incluyen 3 síndromes: poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangeítis (antes llamada enfermedad de Wegener) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (antes síndrome de Churg-Strauss)^{49,50} (tabla 6).

La asociación entre vasculitis-ANCA y EPI es cada vez más reconocida, siendo la poliangeítis microscópica con ANCA antimieloperoxidasa (anti-MPO) la que más se relaciona con afectación intersticial (hasta en el 45%)⁴⁹. En pacientes con diagnóstico inicial de FPI se ha descrito la conversión a ANCA positivo en aproximadamente un 10% de los casos, lo que ha llevado a incluir las determinaciones de anticuerpos ANCA en los pacientes con neumopatía intersticial/fibrosis pulmonar⁵⁰.

La patogenia de la EPI asociada a vasculitis-ANCA se conoce poco, pero se han sugerido varios mecanismos, entre ellos los episodios repetidos de hemorragia alveolar y los autoanticuerpos ANCA-MPO *per se*. También se ha postulado que la FPI podría inducir el desarrollo de ANCA y vasculitis⁵¹.

Además de síntomas respiratorios inespecíficos como disnea y tos, pueden presentarse otros relacionados con la vasculitis: hemoptisis, artralgias, fiebre, pérdida de peso o hematuria.

En pacientes con PAM se ha estimado una prevalencia de enfermedad intersticial detectada con TC del 66%. Los hallazgos más comunes en la EPI asociada a vasculitis-ANCA incluyen opacidades en vidrio deslustrado, reticulación, engrosamiento septal, consolidación y panal. Su

Tabla 6 Características de las vasculitis-ANCA

	Granulomatosis con poliangéitis	Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis	Poliangéitis microscópica
Histología	Inflamación necrosante con granulomas	Vasculitis necrosante Granulomas extravasculares Infiltrados eosinófilos	Vasculitis no granulomatosa/capilaritis
Patrón ANCA	ANCA-PR3 (90%)	ANCA-MPO (40-70%)	ANCA-MPO (50-75%)
Manifestaciones clínicas	Rinitis destructiva, otitis Glomerulonefritis (50-80%) Estenosis de vía aérea	Asma (95%) Poliposis nasal Afectación cardíaca Neuropatía periférica Rash cutáneo	Glomerulonefritis (90%) Artralgias/mialgias Afectación cutánea Neuropatía periférica
Hallazgos torácicos (TC)	Nódulos/masas (90%), cavitación frecuente Consolidaciones/vidrio deslustrado	Consolidaciones/vidrio deslustrado transitorios Engrosamiento septal Derrame pleural (50%)	Consolidaciones/vidrio deslustrado Fibrosis pulmonar

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; ANCA-PR3: ANCA frente a proteínasa 3 (c-ANCA: ANCA con patrón citoplasmático); ANCA-MPO: ANCA frente a mieloperoxidasa (p-ANCA: ANCA con patrón perinuclear).

Tabla 7 Criterios clasificatorios de IPAF^a

Dominio clínico	Dominio serológico	Dominio morfológico
Manos de mecánico Úlcera distal en dedos Artritis o rigidez matutina > 60 min Telangiectasias palmares Fenómeno de Raynaud Signo de Gottron (rash en superficie extensora de dedos) Edema digital	ANA $\geq$ 1:320 patrón difuso o moteado ANA patrón nucleolar o centrómero (a cualquier título) FR $\geq$ límite normal $\times$ 2 Anti-CCP Anti-dsDNA Anti-Ro (SSA) Anti-La (SSB) Anti-RNP Anti-Sm Anti-Scl-70 Ac. antisintetasa Anti-PM-Scl Anti-MDA5	Patrón TCAR: NINE, NO, NINE-NO, NIL Biopsia: NINE, NO, NINE-NO, NIL, agregados linfoides con centros germinales, infiltración linfoplasmocitaria difusa Afectación multicompartmental (además de EPI): pleura, pericardio, vía aérea, vasculatura pulmonar

Ac: anticuerpos; ADN: ácido desoxirribonucleico; ANA: anticuerpos antinucleares; CCP: péptido citrulinado cíclico; DAD: daño alveolar difuso; dsDNA: ADN de doble cadena; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; FR: factor reumatoide; IPAF: neumonía intersticial con rasgos autoinmunes; MDA5: *melanoma differentiation-associated gene 5*; NIL: neumonía intersticial linfóide; NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual; NO: neumonía organizada; RNP: ribonucleoproteínas; Sm: Smith; SSA: *Sjögren's syndrome related antigen A*; SSB: *Sjögren's syndrome related antigen B*; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

^a Se precisa al menos un criterio de 2 de los dominios.

Tabla 8 Fármacos más empleados en el tratamiento de las EAS y EPI-EAS

Inmunosupresores	FAME			Corticoides
	FAME-sc sintéticos convencionales	FAME-b biológicos	FAME-sd sintéticos dirigidos	
Ciclofosfamida				Glucocorticoides
Micofenolato	Metotrexato	Anti-TNF	Tofacitinib	
Azatioprina	Leflunomida	Rituximab	Baricitinib	
Ciclosporina	Hidroxicloroquina	Abatacept		
Tacrolimus	Sulfasalazina	Tocilizumab		

Anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EAS: enfermedad autoinmune sistémica; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

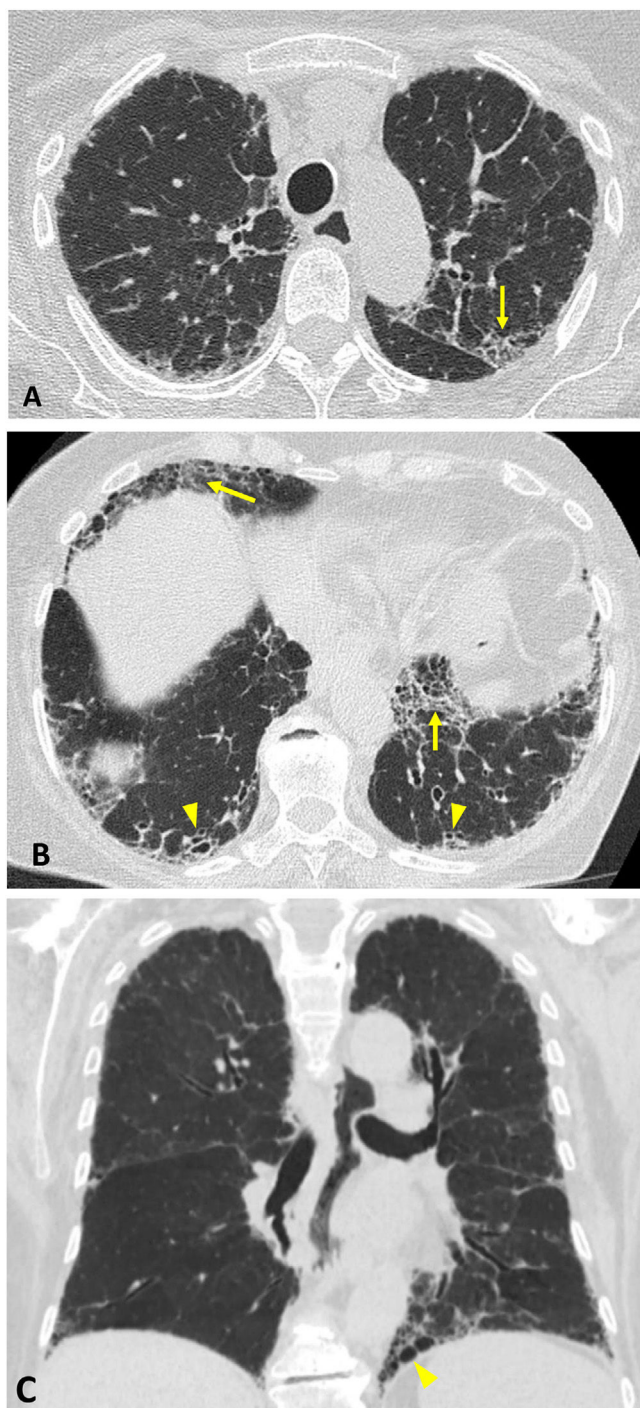


Figura 10 Poliangeítis microscópica (ANCA-MPO) con patrón de neumonía intersticial usual. TC axial (A y B) y reconstrucción coronal en proyección de mínima intensidad (C). Reticulación asociada a opacidades en vidrio deslustrado (flechas), bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción (cabezas de flecha en B) y pequeñas áreas de panalización (cabeza de flecha en C). Hallazgos con predominio periférico y basal.

distribución suele ser simétrica con predominio periférico y en los lóbulos inferiores. El patrón más habitual es el de NIU, seguido del de NINE; también puede presentarse NID. En un porcentaje significativo de casos la TC muestra alteraciones intersticiales fibróticas no encuadrables en un

patrón definido⁵⁰. Se describe además afectación de la vía aérea (bronquiolitis, bronquiectasias)⁴⁹ (fig. 10).

La supervivencia global de las vasculitis-ANCA ha aumentado en los últimos años por la estandarización de la terapia inmunosupresora, pero la presencia de EPI, en particular el patrón de NIU, tiene un impacto pronóstico adverso⁴⁹.

Neumonía intersticial con rasgos autoinmunes (IPAF)

Este término designa casos de NII (identificados en TCAR o estudio histológico) con rasgos sugestivos, pero no definitivos, de conectivopatía (en los que se han excluido otras etiologías). Sus criterios clasificatorios incluyen 3 dominios: clínico, serológico y morfológico (tabla 7). Dentro del dominio morfológico figuran ciertos patrones de TCAR: NINE, NO, combinado NINE-NO y NIL, así como la presencia de hallazgos en otras estructuras torácicas (afectación multicompartimental). En un paciente con neumopatía intersticial el patrón de NIU no aumenta la probabilidad de conectivopatía subyacente, por lo que no se considera criterio de IPAF⁴. El concepto de IPAF refleja el solapamiento que puede existir entre la FPI y las EAS-EPI, y la necesidad de un manejo multidisciplinar de esta enfermedad⁵².

Diagnóstico multidisciplinar, evolución y complicaciones de las EPI-EAS

Dada la gran variabilidad de manifestaciones de las EPI-EAS y el impacto pronóstico de la afectación pulmonar, resulta crucial la integración de los hallazgos clínicos, serológicos y radiológicos en una discusión multidisciplinar (neumólogo, reumatólogo, radiólogo, inmunólogo y ocasionalmente patólogo), con el fin de alcanzar un diagnóstico precoz y exacto que permita instaurar un manejo global adecuado^{2,5}.

El curso clínico de la EPI es variable y poco predecible. En la evolución de estos pacientes pueden producirse exacerbaciones agudas, al igual que en la FPI. Se definen como deterioro respiratorio en menos de un mes asociado a lesiones nuevas en la TCAR (generalmente opacidades en vidrio deslustrado), en ausencia de infección o edema pulmonar. Esta situación es más común en la EPI-AR que en otras EAS y conlleva una elevada mortalidad²⁸.

El empeoramiento respiratorio agudo de un paciente con EAS en tratamiento también puede obedecer a 2 complicaciones frecuentes:

- Toxicidad farmacológica. Existen múltiples fármacos que se emplean en las EPI-EAS (tabla 8). El tratamiento específico debe individualizarse en función del tipo de enfermedad autoinmune, su curso clínico y el patrón y la gravedad de la EPI. El diagnóstico de toxicidad pulmonar suele ser de exclusión; debe establecerse la relación temporal entre la instauración del tratamiento y la aparición de síntomas y hallazgos radiológicos. Los patrones de afectación más frecuentes son neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinófila, edema pulmonar y DAD. El metotrexato (fármaco de primera línea en la AR) puede causar una neumonitis aguda en el primer

año de tratamiento por un mecanismo de hipersensibilidad; aunque poco frecuente, esta complicación tiene alta mortalidad^{5,15,28}.

- Infección pulmonar, cuyo riesgo está incrementado por los tratamientos inmunosupresores y las alteraciones inmunitarias propias de la enfermedad sistémica. Los gérmenes implicados incluyen bacterias, virus, hongos (*Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*) y micobacterias (tuberculosa y no tuberculosas). Antes de iniciar la terapia anti-TNF (inhibidores del factor de necrosis tumoral) se debe investigar la presencia de tuberculosis latente o hallazgos radiológicos de tuberculosis previa (por riesgo alto de transformación en una infección activa)⁵. Algunos fármacos se asocian a infecciones específicas; por ejemplo, la neumonía por *P. jiroveci* es más común en el tratamiento con metotrexato, rituximab y corticoides.

Las EPI-EAS pueden mostrar un fenotipo progresivo, caracterizado por empeoramiento de la calidad de vida con descenso de la capacidad vital forzada y la DLCO, y mayor extensión de las lesiones fibróticas en la TCAR. Este comportamiento, similar al de la FPI, se denomina genéricamente «fibrosis pulmonar progresiva» y tiene un impacto pronóstico negativo con aumento de la mortalidad⁵³. Varios ensayos clínicos recientes han demostrado que el tratamiento antifibrótico (nintedanib, pirfenidona) es beneficioso en las EPI fibrosantes progresivas asociadas a las EAS. El papel de estos fármacos y su empleo conjunto con el tratamiento inmunosupresor está aún por determinar⁵.

Conclusión

El patrón radiológico-histológico de NINE es el más común en las EPI-EAS, exceptuando la AR y las vasculitis-ANCA, en las que predomina el patrón de NIU. En una minoría significativa de pacientes la afectación pulmonar constituye la forma de inicio de la enfermedad sistémica; la presencia de patrón de NINE en la TCAR junto con afectación torácica multicompartimental incrementan la sospecha diagnóstica. El radiólogo torácico debe conocer el amplio espectro de manifestaciones de cada una de estas enfermedades.

Autoría

1. Responsable de la integridad del estudio: SHM, MJOS y PCSR.
2. Concepción del estudio: SHM, MJOS y PCSR.
3. Diseño del estudio: SHM, MJOS y PCSR.
4. Obtención de los datos: SHM, MJOS, PCSR, JAJH y cV.
5. Análisis e interpretación de los datos: N/A.
6. Tratamiento estadístico: N/A.
7. Búsqueda bibliográfica: SHM, MJOS, PCSR y CV.
8. Redacción del trabajo: SHM, MJOS, PCSR y JAJH.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: SHM, MJOS, PCSR, JAJH y CV.
10. Aprobación de la versión final: SHM, MJOS y PCSR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fischer A, Lee JS, Cottin V. Interstitial lung disease evaluation: detecting connective tissue disease. *Respiration*. 2015;90:177–84.
2. Sebastiani M, Vacchi C, Cassone G, Manfredi A. Diagnosis, clinical features and management of interstitial lung diseases in rheumatic disorders: Still a long journey. *J Clin Med*. 2022;11:410.
3. Kallianos KG, Elicker BM, Henry TS. Approach to the patient with connective tissue disease and diffuse lung disease. *Semin Roentgenol*. 2019;54:21–9.
4. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranet 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.
5. Jee AS, Sheehy R, Hopkins P, Corte TJ, Grainge C, Troy LK, et al. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2021;26:23–51.
6. Méndez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Orsorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol*. 2019;25:112–25.
7. Vicente-Rabeneda EF, Bong DA, Castañeda S, Möller I. Use of ultrasound to diagnose and monitor interstitial lung disease in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2021;40:3547–64.
8. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733–48.
9. Kuszumek JE, Kanne JP. Thoracic manifestations of connective tissue diseases. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2018;40:239–54.
10. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasnowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics*. 2012;32:33–50.
11. Ahuja J, Arora D, Kanne J, Travis SH, Dodwin JD. Imaging of pulmonary manifestations of connective tissue diseases. *Radiol Clin N Am*. 2016;54:1015–31.
12. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: Differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246:288–97.
13. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN. CT features of the usual interstitial pneumonia pattern: Differentiating connective tissue disease-associated interstitial lung disease from idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210:307–13.
14. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:309–25.
15. GUIPCAR 17. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. Año 2019.
16. Groner LK, Green DB, Weisman SV, Legasto AC, Toy D, Gruden JE, et al. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *RadioGraphics*. 2021;41:32–55.
17. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2019;40:545–60.
18. Desai SR, Lynch DA, Elicker BM, Devaraj A, Sverzellati N. Connective tissue diseases Kluwer W Webb. Müller and Naidich's High-Resolution CT of the lung. 6.^a ed. 2021:259–79.

19. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:44–68.
20. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Coby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6:138–53.
21. Jacob J, Hirani N, van Moersel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, van ESHW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2019;53:1800869.
22. Jacob J, Song JW, Yoon HY, Cross G, Barnett J, Woo WL, et al. Prevalence and effects of emphysema in never smokers with rheumatoid arthritis interstitial lung disease. *E Bio Medicine*. 2018;28:303–10.
23. Strollo D, Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:156–61.
24. Khanna D, Distler O, Cottin V, Brown KK, Chung L, Goldin J, et al. Diagnosis and monitoring of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using high-resolution computed tomography. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022;0, <http://dx.doi.org/10.1177/23971983211064463>.
25. Gargani L, Bruni C, Romei C, Frumento P, Moreo A, Agoston G, et al. Prognostic value of lung ultrasound B-lines in systemic sclerosis. *Chest*. 2020;158:1515–25.
26. Ferrazza AM, Gigante A, Gasperini ML, Ammendola RM, Paone G, Carbone I, et al. Assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis using the quantitative algorithm CALIPER. *Clin Rheumatol*. 2020;39:1537–42.
27. Kloth C, Blum AC, Thaiss WM, Preibsch H, Ditt H, Grimmer R, et al. Differences in texture analysis parameters between active alveolitis and lung fibrosis in chest CT of patients with systemic sclerosis: A feasibility study. *Acad Radiol*. 2017;24:1596–603.
28. Barnett J, Devaraj A. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40:159–72, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1685165>.
29. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1789–801.
30. 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;177:1248–54.
31. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25:110–23.
32. Egashira R, Kondo T, Hirai T, Kamochi N, Yakushiji M, Yamasaki F, et al. CT findings of thoracic manifestations of primary Sjögren syndrome: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2013;33:1933–49.
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 syndrome. *Chest*. 2021;159:683–98.
34. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: Underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol*. 2019;10:1327.
35. Uffman M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: Assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging*. 2001;16:282–9.
36. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:291–300.
37. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2230–8.
38. Saketkoo LA, Ascherman DP, Cottin V, Christopher-Stine L, Danoff SK, Oddis CV. Interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rev*. 2010;6:108–19.
39. Sawal N, Mukhopadhyay S, Rayancha S, Moore A, Garcha P, Kumar A, et al. A narrative review of interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: A clinical approach. *J Thorac Dis*. 2021;13:5556–71.
40. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev*. 2015;24:216–38.
41. Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranet J, Delaval P, Ternamian PJ, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*. 2003;22:245–50.
42. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, Galuska L, Csipo I, Vègh J, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:656–61.
43. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy*. 2005;60:715–34.
44. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang Gs, Johnson JC, Sharp GC, et al. Longterm outcome in mixed connective tissue disease: Longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum*. 1999;42:899–909.
45. Di Bartolomeo S, Alunno A, Carubbi F. Respiratory manifestations in systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals*. 2021;14:276.
46. Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: Data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:280.
47. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso sistémico: afección pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa. *Reumatol Clin*. 2018;14:294–300.
48. Brady D, Berkowitz EA, Sharma A, Ackman JB, Bernheim A, Chung M, et al. CT Morphologic characteristics and variant patterns of interstitial pulmonary fibrosis in systemic lupus erythematosus. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3:200625.
49. Kadura S, Raghu G. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: A review. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210–23.
50. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2017;16:722–9.
51. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial lung disease with ANCA-associated vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:51–6.
52. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Front Med*. 2019;6:209.
53. 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>.