



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

ARTÍCULO ESPECIAL

Actualizaciones clínicas en enfermedades pulmonares intersticiales: estrategias diagnósticas y terapéuticas avanzadas

Clinical updates in interstitial lung diseases: advanced diagnostic and therapeutic strategies

Felipe Reyes-Cartes^{a,b}✉

^a Centro Respiratorio y Cirugía de Tórax, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Unidad de Patología Intersticial, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 25 03 2024

Aceptado: 13 05 2024

Key words:

Interstitial Lung Disease;
Pulmonary Fibrosis;
Rheumatoid Arthritis;
Systemic Sclerosis;
Idiopathic Inflammatory
Myopathies; Antisynthetase
Syndrome; Hypersensitivity
Pneumonitis.

Palabras clave:

Enfermedad Pulmonar
Intersticial; Fibrosis
Pulmonar; Artritis
Reumatoide; Esclerosis
Sistémica; Miopatías
Inflamatorias Idiopáticas;
Síndrome Antisintetasa;
Neumonitis por
Hipersensibilidad.

RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), son un grupo heterogéneo de trastornos, caracterizados por inflamación y/o fibrosis, que afectan el intersticio pulmonar. Históricamente, se basaban en características histopatológicas de biopsias pulmonares, pero con el avance de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), el enfoque ha cambiado, permitiendo identificar patrones de enfermedad que sugieren distintas etiologías. La clasificación de las EPI ha evolucionado, y actualmente se clasifican según etiología, patrones histopatológicos y/o radiológicos y curso evolutivo. Las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) son un grupo de EPI de origen desconocido, y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más común dentro de las NII. Se ha desarrollado el concepto de enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (EPI-FP), que describe un fenotipo de EPI con progresión a pesar del tratamiento. El diagnóstico se basa en una historia clínica detallada, examen físico, pruebas de función pulmonar, serología autoinmune y técnicas de imagen como la TCAR. El tratamiento varía según la etiología y puede incluir terapia inmunomoduladora o antiinflamatoria, terapia modificadora de la enfermedad con agentes antifibróticos y, en casos avanzados, trasplante pulmonar. La atención médica debe ser holística, incluyendo rehabilitación pulmonar, prevención de infecciones y oxigenoterapia.

El objetivo de este artículo es realizar una actualización clínica de las enfermedades pulmonares intersticiales y comentar los avances en las estrategias diagnósticas y terapéuticas.

ABSTRACT

Interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogeneous group of disorders that affect the lung interstitium, characterized by inflammation and/or fibrosis. Historically, they were based on histopathological characteristics of lung biopsies, but with the advancement of high-resolution computed tomography (HRCT), the approach has shifted, allowing for the identification of disease patterns that suggest different

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: freyescl@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2024.05.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



etiologies. The classification of ILDs has evolved, and they are currently classified according to etiology, histopathological and/or radiological patterns, and evolutionary course. Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are a group of ILDs of unknown origin, with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) being the most common within the IIPs. The concept of progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) has been developed, describing a phenotype of ILD with progression despite treatment. Diagnosis is based on a detailed clinical history, physical examination, pulmonary function tests, autoimmune serology, and imaging techniques such as HRCT. Treatment varies according to etiology and may include immunomodulatory or anti-inflammatory therapy, disease-modifying therapy with antifibrotic agents and, in advanced cases, lung transplantation. Medical care should be holistic, including pulmonary rehabilitation, infection prevention, and oxygen therapy. This article aims to provide a clinical update on interstitial lung diseases and comment on advances in diagnostic and therapeutic strategies.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) constituyen un conjunto heterogéneo de trastornos que presentan una amplia variedad de etiologías y que se manifiestan clínica e imagenológicamente de manera similar¹. Tradicionalmente agrupadas bajo la denominación inexacta de “fibrosis pulmonar”, las EPI se caracterizan por afectar el intersticio pulmonar con fenómenos inflamatorios y/o fibróticos².

Históricamente, el diagnóstico y la clasificación de las EPI se basaban en las características histopatológicas observadas en las biopsias pulmonares³. Sin embargo, con el desarrollo y la mejora de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) esto ha cambiado. La TCAR permite una visualización detallada de la estructura pulmonar y puede identificar diferentes patrones de enfermedad que sugieren etiologías⁴.

La histología, aunque sigue siendo una herramienta valiosa, ya no se considera el estándar de oro en el proceso diagnóstico y ha sido reemplazado por la opinión del comité multidisciplinario (CMD)^{5,6}.

El CMD está compuesto por neumólogos especializados en EPI, radiólogos de tórax, patólogos pulmonares, reumatólogos, entre otros especialistas. Este enfoque colaborativo permite una discusión integral que conduce a una mayor precisión en el diagnóstico y a una mejor selección de las opciones terapéuticas⁷.

CLASIFICACIÓN Y NUEVOS CONCEPTOS

La clasificación de las EPI ha experimentado una evolución significativa, reflejando una comprensión más profunda de los mecanismos patogénicos y el comportamiento clínico¹. Las EPI se pueden clasificar desde múltiples perspectivas, incluyendo su etiología, patrones histopatológicos y/o radiológicos y un curso evolutivo agudo o crónico⁸. Figura 1.

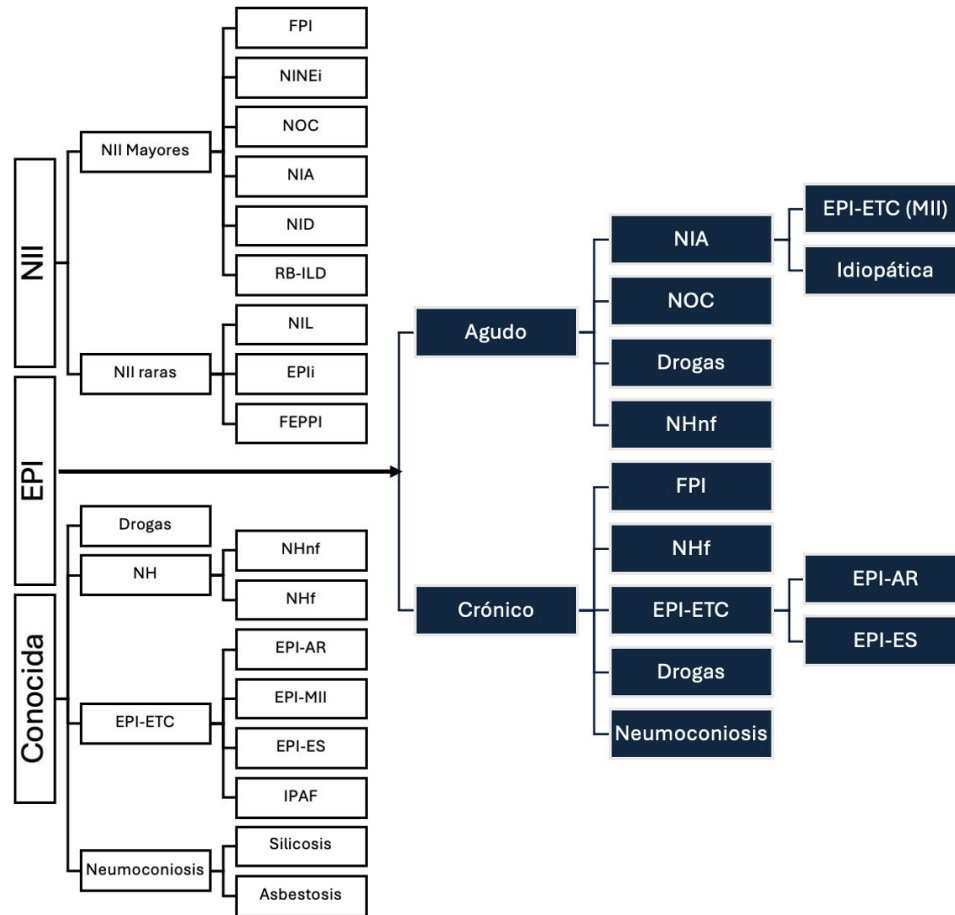
Las neumonías intersticiales idiopáticas (NII): son un grupo de EPI de origen desconocido, en las que no se identifica un

factor específico que contribuya a su desarrollo. La fibrosis pulmonar idiopática es la más común dentro de las NII, pero solo representa alrededor del 20% de todas las EPI, con frecuencias similares a la neumonitis por hipersensibilidad (NH) y las EPI asociadas a enfermedades del tejido conectivo (EPI-ETC). La clasificación vigente de las NII se actualizó en 2013; distinguiendo seis tipos principales y tres enfermedades raras^{8,9}.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la EPI más investigada, por definición es una enfermedad fibrosante progresiva y, en general tiene un pronóstico desfavorable¹⁰. Es más prevalente en hombres mayores de 65 años, especialmente entre aquellos con historial de tabaquismo. El diagnóstico de FPI se basa en la identificación de un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) probable o típico en la TCAR junto con la exclusión de causas secundarias, como EPI-ETC, especialmente artritis reumatoide (AR) y vasculitis asociadas con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) (VAA), neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (NHf), asbestosis, daño por drogas y sarcoidosis fibrótica^{11,12}.

EPI de causa conocida: Este conjunto incluye las EPI derivadas de enfermedades del tejido conectivo (ETC), exposiciones a polvos orgánicos como la neumonitis por hipersensibilidad, exposiciones a polvos inorgánicos tales como la neumoconiosis, asbestosis y silicosis, y las EPI inducidas por fármacos, entre otras^{1,3,4}.

Neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (NHf): La NH es una EPI causada por una respuesta inmune inadecuada tras la inhalación de sustancias orgánicas, afectando a individuos previamente sensibilizados¹³. Esta respuesta inmune se caracteriza por la participación de IgG y linfocitos TH1, lo que resulta en una inflamación pulmonar con infiltrados linfocíticos y granulomas mal formados¹⁴. La neumonitis por hipersensibilidad (NH) se clasifica en formas no fibróticas (NHnf) predominando el compromiso inflamatorio con un curso clínico agudo o subagudo y fibróticas (NHf)¹⁵. La prevalencia es mayor en adultos mayores y varía según factores ambientales y culturales, siendo la forma fibrótica generalmente progresiva¹⁶.

Figura 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales, según causa y evolución

Adaptado y modificado de: Travis WD et al. (2013)⁸.

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; NII: neumonías intersticiales idiopáticas; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NINEi: neumonía intersticial no específica idiopática; NOC: neumonía en organización criptogénica; NIA: neumonía intersticial aguda; NID: neumonía intersticial descamativa, RB-ILD: bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial; NIL: neumonía intersticial linfocítica; EPIi: enfermedad pulmonar intersticial inclasificable; FEPPi: fibroelastosis pleuro-parenquimatosa idiopática; NH: neumonitis por hipersensibilidad; NHnf: neumonitis por hipersensibilidad no fibrótica; NHf: neumonitis por hipersensibilidad fibrótica; EPI-AR: EPI secundaria a artritis reumatoide; EPI-MII: EPI secundaria a miopatías inflamatorias; EPI-ES: EPI secundaria a esclerosis sistémica; IPAF: neumonía intersticial con rasgos de autoinmunidad (*interstitial pneumonia with autoimmune features*).

EPI asociada a enfermedad del tejido conectivo (EPI-ETC): La EPI es una manifestación común de las ETC, impactando significativamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes¹⁷. La EPI puede ser diagnosticada al mismo tiempo que la ETC, manifestarse después de estas, o incluso aparecer antes. Entre el 15% y el 30% de los casos de EPI de causa desconocida podrían tener una ETC oculta. Además, algunos pacientes con EPI que no cumplen con los criterios formales para una ETC pueden mostrar signos de autoinmunidad clasificándose como un enfermedad intersticial con rasgos de autoinmunidad, (IPAF, por sus siglas en inglés de *interstitial pneumonia with autoimmune features*)^{18,19}. Las ETC con mayor frecuencia de afectación pulmonar incluyen la esclerosis sistémica (ES) 50-60%, la AR 10-30% y las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) 20%-86%²⁰⁻²². Dentro de las MII, el síndrome

antisintetasa (SAS) es un subgrupo específico caracterizado por artritis, miositis y un anticuerpo antisintetasa (ac-AS). En este grupo, la EPI es altamente frecuente (70-100%), dependiendo del anticuerpo específico^{23,24}.

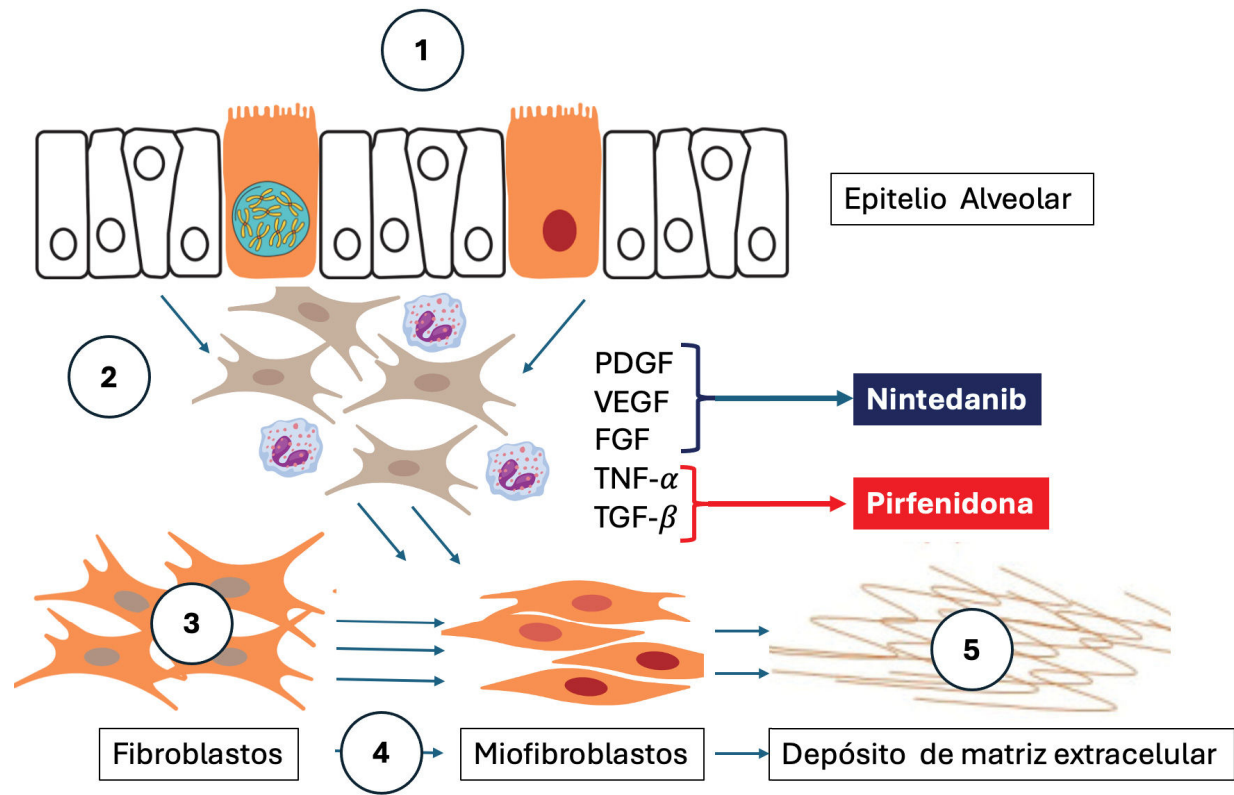
Recientemente, se ha desarrollado el concepto de enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (EPI-FP)²⁵. Este describe un fenotipo de EPI que, independientemente de su etiología, muestra progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento específico²⁶. Tabla 1. Es fundamental diferenciar este concepto de la enfermedad pulmonar intersticial fibrótica (EPI-F), que se refiere a la EPI donde predominan los elementos fibróticos tanto en la TCAR como en la histopatología. Esta distinción subraya que la EPI-FP es un "fenotipo de comportamiento" y no una entidad clínica independiente²⁶⁻²⁹. Figura 2.

Tabla 1. Enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (EPI-FP): criterios, clínicos, imagenológicos y funcionales

Empeoramiento de los síntomas respiratorios	
Evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad (cualquiera de los siguientes):	
a.	Disminución absoluta en CVF $\geq 5\%$ del teórico en 12 meses de seguimiento.
b.	Disminución absoluta en DLCO $\geq 10\%$ del teórico en 12 meses de seguimiento.
Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad (uno o más de los siguientes):	
a.	Aumento en la extensión o severidad de las bronquiectasias o bronquiolectasias por tracción
b.	Nueva opacidad en vidrio esmerilado con bronquiectasia por tracción
c.	Nuevas reticulaciones finas
d.	Aumento en la extensión o el grosor de las anomalías reticulares
e.	Incremento o nuevas zonas con panal abeja
f.	Aumento en la reducción de volúmenes pulmonares

Adaptado y modificado de Rajan SK et al. (2023)²⁶.
Abreviaturas: DLCO: prueba de difusión de monóxido de carbono; CVF: capacidad vital forzada.

Figura 2. Fisiopatología de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y blancos de acción de la pirfenidona y el nintedanib



Adaptado de Shumar JN et al. (2021)³⁰ y Spagnolo P et al (2021)³¹.
1. Epitelio alveolar donde ocurren mecanismos genéticos y epigenéticos (mutaciones que afectan la longitud telomérica, la síntesis de surfactante pulmonar y la mucina; y metilaciones del DNA, modificaciones de histonas y RNA no codificante) inducidos por estímulos patogénicos reiterados como infecciones respiratorias, reflujo gastroesofágico (RGE), tabaquismo, polución y la inhalación de sustancias nocivas.
2. La respuesta inflamatoria inicial implica la migración de fibroblastos, linfocitos TH1 y TH2 y neutrófilos. En estados anormales, se liberan citocinas inflamatorias como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que son dianas para los tratamientos antifibróticos como nintedanib y pirfenidona.
3. Proliferación de fibroblastos.
4. Transformación descontrolada de fibroblastos en miofibroblastos con pérdida de mecanismos de apoptosis.
5. Depósito excesivo de matriz extracelular y fibrosis^{28,29}.

Abordaje diagnóstico

La anamnesis debe incluir datos demográficos como edad, sexo y etnia, antecedentes familiares de EPI, tabaquismo, exposiciones, ETC preexistente y antecedentes de infecciones graves por COVID-19. Se debe registrar la agregación familiar de casos (hermanos y padres) que podría sugerir la posibilidad de fibrosis pulmonar familiar^{1,3,6}. Una historia detallada de exposiciones ambientales y ocupacionales, incluyendo el contacto con aves y exposición a ambientes húmedos o mohosos permite dirigir la sospecha diagnóstica a NH^{15,16}. Herramientas como encuestas de exposición pueden ser útiles para identificar exposiciones no evidentes (tabla 2). Se deben revisar los fármacos o drogas que se sospechen puedan tener rol patológico (www.pneumotox.com/)^{30,31}.

Los síntomas y signos de la EPI son inespecíficos, siendo la disnea en actividad la más común. Las crepitaciones son hallazgos característicos, mientras que otros ruidos respiratorios, como el graznido, pueden indicar compromiso de la vía aérea pequeña y orientar hacia diagnósticos específicos como la NH, EPI-AR o EPI-Síndrome de Sjögren (SS)³². La acropaquia, más común en la FPI pero también presente en otras EPI en etapas avanzadas, y signos sutiles como la presencia de canicie precoz antes de los 40 años, orienta a EPI familiar. Otros elementos clínicos sugerentes de EPI-ETC¹⁹⁻²¹ se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Síntomas y signos más frecuentes según enfermedades del tejido conectivo

Hogar	Laboral
Artritis reumatoide	Poliartralgias / Artritis Rigidez matinal (>30 min) Poli serositis
Esclerosis sistémica	Fenómeno de Raynaud Telangiectasias cuadradas (cara o mucosas) Esclerodactilia Pitting scar / Úlceras digitales Telangiectasias periungueales Reflujo gastroesofágico
Miopatías inflamatorias	Disfagia Debilidad muscular Puffy hands (edema de manos) Manos de mecánico Hiker's feet (pies de excursionista) Gottron Erythema in shawl (eritema en V o Chal) Erythema in holsters (eritema en pistoleras) Eritema heliotropo
Otras	Xeroftalmia/ Xerostomía Úlceras orales Fotosensibilidad Pérdida de peso (>10%)
Estudios complementarios	Biopsia de glándulas salivales menores Capilaroscopia del lecho ungueal

Tabla 2. Exposiciones más frecuentes, relacionadas con neumonitis por hipersensibilidad

Hogar	Laboral	Pasatiempo	Vecinos
Aves de ornato/mascotas	Henos/granos/paja (Pulmón del granjero)	Hidromasaje/saunas	Aves (criaderos de palomas)
Palomas/colombofilia/criadero de palomas	Criadero de hongos/champiñones/portobellos	Pinturas/pegamentos (isocianatos)	Humedad (hongos)
Cobertores/almohada/colchón de plumas	Maderas/aserrín/carpintero Sobre todo: cedro, caoba y roble.		Fábricas en las cercanías
Aves de corral	Criadero de animales (caballos, vacas)		
Granjas	Quesos: en especial los contaminados por hongos		
Aire acondicionado central	Industria del corcho (corteza del alcornoque-suberina) (suberosis)		
Sistemas de ventilación central (Pulmón del humidificador)	Peletero (trabajador de pieles de animales)		
Bañera con hidromasaje (hot tub)	Isocianatos: espumas de poliuretano (goma espuma), talleres de pintura.		
Manchas de humedad (blancas y/o negras) en las paredes o techos (pulmón doméstico)	Peluquería, tintura de cabello.		

Adaptado de la historia clínica utilizada en el consultorio EPID del Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer", Buenos Aires, Argentina.

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

La tomografía computarizada de alta (TCAR) es una herramienta diagnóstica esencial, permitiendo no solo la identificación de patrones fibróticos y no fibróticos, sino también proporcionando información valiosa sobre el pronóstico.

Neumonía intersticial usual (NIU)

Este patrón se distingue por reticulado intersticial con orientación apicocaudal y subpleural, bronquiectasias por tracción y, de manera distintiva para el patrón típico frente al probable, la presencia de panal de abeja o *honeycombing*^{1,3,4,8,33}. (Figura 3).

Aunque es patognomónico de la FPI, también puede observarse en NHf, EPI-AR, EPI-ES, daño por drogas, asbestosis y sarcoidosis fibrótica entre otras.

Algunos signos como la presencia de panal de abeja anterior o “cuatro esquinas”, panal exuberante, y esófago dilatado, pueden sugerir un patrón NIU secundario a ETC.

Neumonitis intersticial no específica (NINE). Figura 4A: Caracterizada por opacidades en vidrio esmerilado (VE) y un patrón reticular difuso en las bases, puede incluir bronquiectasias por tracción en la NINE fibrótica o predominar el VE en la NINE celular^{8,33,34}. El respeto subpleural es el elemento más específico. Este patrón se asocia frecuentemente a ETC, especialmente a la ES.

Neumonía en organización (NO). Figura 4B: Presenta opacidades alveolares en VE o condensantes, migratorias en parches de distribución subpleurales o peribroncovasculares^{1,8}. Este patrón puede encontrarse en diversas condiciones, incluyendo reacciones a drogas, etc, son más frecuente en las MII o en su forma idiopática NOC (neumonía en organización criptogénica). NINE-NO (neumonitis intersticial no específica con patrón de neumonía en organización): Integra características de NINE y NO, siendo este patrón altamente indicativo de ETC, particularmente en subtipos como el SAS^{1,8,33,34}.

Neumonía intersticial linfocítica (NIL). Figura 4C: Se manifiesta por opacidades bilaterales y difusas en vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares mal definidos, nódulos subpleurales, engrosamiento peribroncovascular y la presencia de espacios aéreos quísticos de paredes finas con distribución aleatoria. Este patrón es específico de ETC, como el SS⁸. Su forma idiopática (NILi), es clasificada como una EPI rara en las NII.

Patrón de neumonitis por hipersensibilidad fibrótico (NHf)

Combina elementos fibróticos y de compromiso de la vía aérea pequeña. En la figura 5 se observa reticulación intersticial gruesa con distorsión de la arquitectura pulmonar, predominante axial, con una distribución que suele ser desde los lóbulos superiores o zonas media y relativamente preservada en las zonas inferiores^{15,16}. La bronquiectasia por tracción y el panal de

Figura 3. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) con patrón de neumonía intersticial usual (NIU) típico

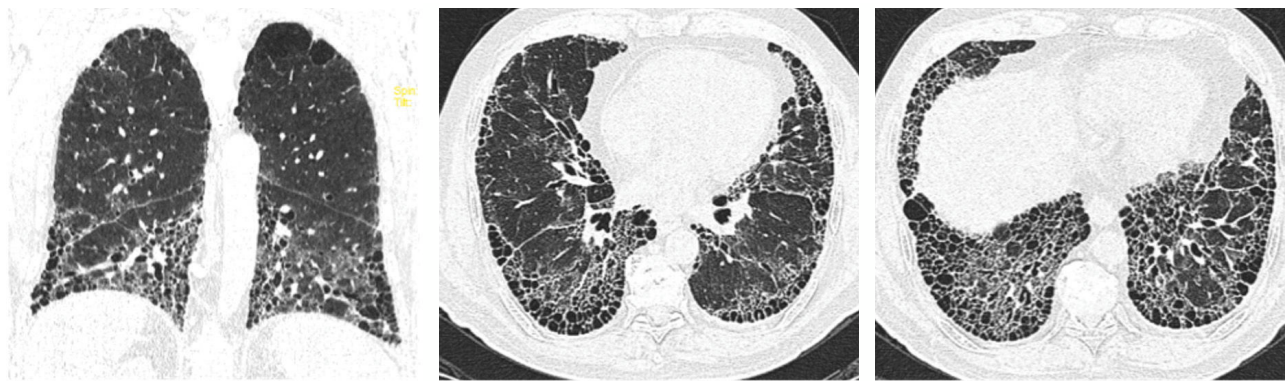


Figura 4. Patrones tomográficos alternativos en neumonía intersticial usual



A: Tomografía computarizada de alta (TCAR) con patrón de neumonía intersticial no específica (NINE), B: TCAR con patrón de neumonitis intersticial no específica con patrón de neumonía en organización (NINE-NO) y C: TCAR con patrón de neumonía intersticial linfocítica (NIL).

Figura 5. Tomografía computarizada de alta (TCAR) con patrón de neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (NHf)

abeja pueden estar presentes pero no dominan. Las anomalías que indican enfermedad de la vía aérea pequeña incluyen nódulos centrolobulillares mal definidos y/u opacidades en vidrio esmerilado, atenuación en mosaico, patrón de tres densidades y/o atrapamiento aéreo, frecuentemente en una distribución lobulillar^{33,35,36}. Figura 6.

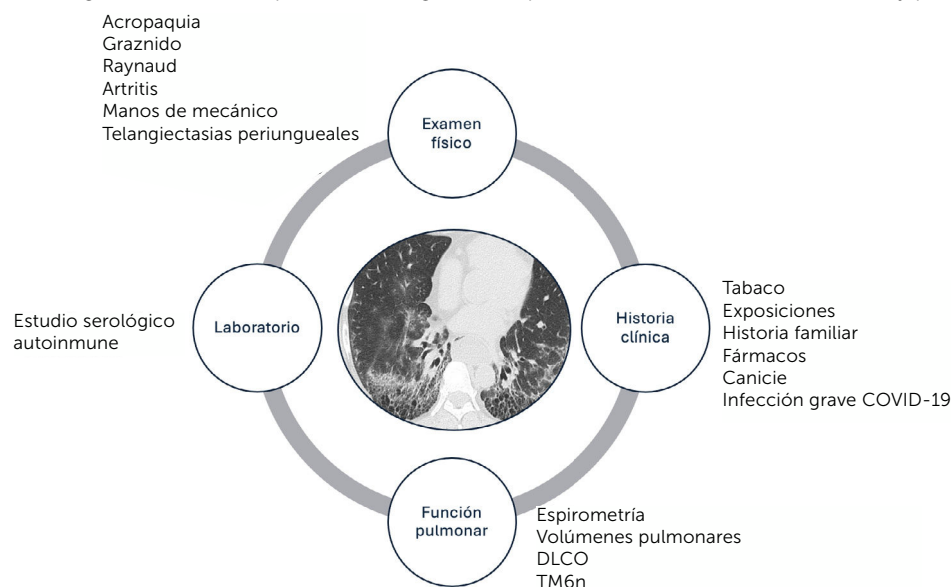
ESTUDIOS NO IMAGENOLÓGICOS

– Las pruebas de función pulmonar (PFP): la espirometría, la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés), los volúmenes pulmonares y el test de marcha de 6 minutos (TM6m), son las PFP fundamentales aunque no diagnostican directamente la EPI ni distinguen su causa, permiten definir severidad, pronóstico, seguimiento y respuesta a

terapia^{1,4,9}. El TM6m mide la capacidad de ejercicio submáximo, reflejando la tolerancia al ejercicio, la necesidad de oxígeno suplementario en actividad y la respuesta a la rehabilitación pulmonar^{37,38}.

– La serología autoinmune desempeña un papel esencial en el diagnóstico de la EPI-ETC; sin embargo, su interpretación puede ser compleja, el rol patogénico de un anticuerpo positivo, debe correlacionarse con la clínica y otros estudios complementarios^{39,40}. (Tabla 4).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son los autoanticuerpos más frecuentemente solicitados^{19,20}. La detección se realiza mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 que identifica la fluorescencia específica de distintos antígenos pre-

Figura 6. Esquema diagnóstico con enfoque en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y patrón radiológico

Patrón de neumonía intersticial usual (NIU), el objetivo diagnóstico debería ser excluir causas secundarias, considerando la FPI como diagnóstico más probable. Patrones como la neumonitis intersticial no específica (NINE) o NINE/NO (neumonía en organización) búsqueda de enfermedad de tejido conectivo oculta. Patrón de neumonitis por hipersensibilidad (NH) de manera compatible o típica, búsqueda dirigida del antígeno causante.

DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; TM6m: el test de marcha de 6 minutos.

Tabla 4. Patrones en la tomografía computarizada de alta y estudio serológico recomendado según sospecha de enfermedad del tejido conectivo

Patrón de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	Anticuerpo sugerido
NIU	FR, CCP, ANA, perfil ENA (Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo-1), ANCA, MPO, PR3
NINE, NO, NINE/NO	ANA, perfil ENA (Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo-1), panel de miositis, MDA-5
NINE o NIU con esófago dilatado o signos de hipertensión pulmonar arterial	ANA, perfil ENA, panel de esclerodermia (NOR90, Th/To, U3RNP)
Neumonía intersticial linfocítica	ANA, FR, perfil ENA, DNA, CCP
Neumonía intersticial aguda	ANA, perfil ENA, DNA, panel de miositis, MDA-5

Adaptado y modificado de Wolff y Valenzuela (2019)³⁹.
Abreviaturas: NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; NO: neumonía en organización; FR: factor reumatoide; CCP: péptidos citrulinados cíclicos; ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: antígenos nucleares extraíbles; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; MDA-5: *melanoma differentiation-associated protein 5*; MPO: anticuerpo antimieloperoxidasa; PR3: anticuerpo antiproteína 3.

sentados en el núcleo celular. Los resultados se informan con un título, menor a 1/80, generalmente se considera negativo; los títulos superiores se reportan como positivos acompañados de un patrón específico, ya sea nucleolar, homogéneo, moteado o centromérico.

La presencia de ANA no necesariamente indica una enfermedad; por ejemplo, hasta un 20% de las mujeres sanas pueden tener un ANA positivo en títulos bajos (1/80 a 1/160)^{19,23}. Sin embargo, títulos más elevados suelen ser patológicos, asociándose principalmente con enfermedades autoinmunes, procesos infecciosos y neoplásicos. Los cambios recientes en la clasificación del consenso internacional sobre patrones de ANA (ICAP, por sus siglas en inglés) han refinado esta interpretación, solicitando la notificación no solo de la presencia de fluorescencia nuclear, sino también citoplasmática y del aparato mitótico (<https://www.anapatterns.org>). Esto es relevante para autoanticuerpos como los ac-AS, cuyos antígenos se encuentran en el citoplasma y podrían explicar hasta el 60% de los ANA negativos en SAS. La inclusión de otros autoanticuerpos, como el perfil de antígenos nucleares extraíbles (ENA, por sus siglas en inglés de *extractable nuclear antigens*), que típicamente incluye la detección de anti-Sm (Smith), anti-RNP (ribonucleoproteína nuclear U1), anti-SS-A/Ro (antígeno A relacionado con el SS o proteína Ro) y anti-SS-B/La (antígeno B relacionado con el SS o proteína La), anti-Scl-70 (topoisomerasa I) y anti-Jo-1 (histidil-ARNt sintetasa-único ac-AS descrito en el perfil ENA). Los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y el factor reumatoide (FR) también deben formar parte del estudio inmunológico inicial³⁰.

Un estudio serológico más específico se debe plantear cuando existe alta sospecha de una ETC oculta. El panel para miopatías identifica anticuerpos específicos de miopatía, entre ellos los ac-AS (Jo-1, PL-12 (alanil-ARNt sintetasa), PL-7 (treonil-ARNt sintetasa), EJ (glicina-ARNt sintetasa) y OJ (isoleucil-ARNt

sintetasa) que son excluyentes entre sí y se encuentran en aproximadamente el 25-30% de los casos de MII²²⁻²⁴. Además identifica anticuerpos relacionados como Ro52/TRIM21, PM/Scl (polimiositis/esclerodermia) y Ku (subunidad reguladora ADN-PK) o MDA5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) anticuerpo asociado a una EPI rápidamente progresiva (EPI-RP) y de curso agudo y grave⁴¹. El panel de esclerodermia es otra herramienta menos común pero mucho más específica que principalmente nos proporciona la identificación de anticuerpos como NOR90/hUBF (región 90 organizadora del nucléolo/factor de unión humano río arriba), Th/To (ribonucleasas mitocondrial y P) y U3-RNP (anti-fibrilarina), los cuales son marcadores específicos en ES y sobre todo en la forma “sine” donde predomina el compromiso pulmonar con escasas manifestaciones extrapulmonares. Recientemente se ha establecido que la VAA también podría manifestarse como EPI^{22,42,43}. Se recomienda solicitar pruebas de ANCA (ANCA-p, ANCA-c), MPO (mieloperoxidasa) y PR-3 (proteína 3), especialmente ante TCAR con patrón NIU y elementos clínicos o de laboratorio sospechosos.

Estudios invasivos e histológicos: La fibrobroncoscopia (FBC) y el lavado broncoalveolar (LBA) presentan una utilidad limitada en casos donde se identifica un patrón de NIU en la TCAR. Generalmente, no se aconseja su realización salvo que existan indicios de procesos infecciosos o neoplásicos^{1,4,8}. El LBA puede ser de utilidad diagnóstica en otras EPI tales como la NH caracterizada por un recuento celular con predominio linfocítico; la sarcoidosis, que se distingue por un incremento en la relación CD4/CD8 de células T; la NINE celular, con linfocitosis; la neumonía intersticial aguda (NIA) asociada a un predominio de neutrófilos; la neumonía eosinofílica (NE), que cursa con eosinofilia, y la hemorragia alveolar difusa (HAD)^{44,45}. La biopsia transbronquial (BTB) convencional desempeña un papel limitado en el diagnóstico, aunque puede contribuir en la identificación de NH, NO, NE, sarcoidosis y linfangitis carcinomatosa. En los últimos años, la BTB mediante el uso de criosondas, conocida como

criobiopsia, ha evidenciado una mayor eficacia diagnóstica, llegando a ser comparable con la biopsia quirúrgica en términos de rendimiento. Sin embargo, esta técnica no está exenta de riesgos y puede conllevar complicaciones como neumotórax y hemoptisis^{46,47}. La biopsia pulmonar quirúrgica se considera el método de referencia, pero implica riesgos considerables, incluyendo una tasa de mortalidad del 1,7%. Este porcentaje puede incrementarse significativamente en aquellos pacientes que están hospitalizados por insuficiencia respiratoria, observándose riesgo elevado de una exacerbación^{1,4,48}.

En pacientes con signos clínicos y radiológicos definidos que sugieren un diagnóstico de FPI o aquellos con ETC manifiestas o exposiciones conocidas con sospecha de NH, generalmente no se requiere realizar una biopsia pulmonar. El CMD desempeña un papel crucial en la evaluación y la toma de decisiones de realizar biopsia u otros estudios complementarios⁵⁻⁷.

TRATAMIENTO

Es crucial identificar comorbilidades que pueden impactar significativamente en la calidad de vida antes de comenzar un tratamiento. Condiciones como depresión, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), reflujo gastroesofágico (RGE) e hipertensión arterial pulmonar (HAP)^{37,49}.

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

La rehabilitación pulmonar: es el pilar más importante de la terapia, ya que es la única intervención que ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, la autonomía del paciente y, en general, la calidad de vida. Además, formar parte de un equipo junto con otros pacientes que experimentan la misma enfermedad facilita la empatía respecto a las experiencias compartidas y ayuda a mejorar el estado de ánimo^{37,38,49}.

La prevención de infecciones: en todos los pacientes, no solo en aquellos con inmunosupresión, se debe realizar vacunación contra el neumococo, la influenza anual y el COVID-19.

La oxigenoterapia: los programas de oxigenoterapia domiciliaria están diseñados para pacientes con EPOC. Sin embargo, para la EPI, no hay indicaciones claras ni una evidencia específica que demuestre los beneficios de la oxigenoterapia^{50,51}. En la práctica, cuando existe hipoxemia en reposo, se indica oxigenoterapia domiciliaria continua, aumentando los flujos basales para actividades que requieren esfuerzo^{52,53}. En casos donde solo se presenta hipoxemia inducida por el ejercicio, se prefiere el soporte con oxígeno durante dicha actividad y, si es posible, también de forma nocturna, siempre que se pueda constatar la caída de la saturación nocturna mediante oximetría o poligrafía⁵³.

Cuidados paliativos: en etapas avanzadas de la enfermedad, al igual que en las enfermedades oncológicas, los cuidados paliativos buscan manejar los síntomas como la tos y la disnea que suelen ser muy incapacitantes^{1,4,54}.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

La elección del tratamiento debe basarse en la etiología de la EPI, patrón radiológico, comportamiento clínico y funcional y, no menos importante, el *performance* del paciente⁵⁵.

Terapia inmunomoduladora o antiinflamatoria

Los corticosteroides, el micofenolato de mofetilo (MMF), la azatioprina, la ciclofosfamida (CYC) y el rituximab son los fármacos más utilizados. La indicación se considera cuando hay signos de un proceso inflamatorio activo que puede ser tratado o la presencia de una enfermedad sistémica asociada, como la EPI-ETC²⁰, que requiere de una terapia inmunosupresora. Esta terapia no solo se dirige a tratar la afección pulmonar sino también a los síntomas extrapulmonares y a modular el sistema inmune^{21,22}.

En la neumonitis por hipersensibilidad, está claro que el tratamiento con esteroides es útil en su forma no fibrótica. En la NHf no existe evidencia y extrapolamos su tratamiento de otras EPI⁵⁶, la presencia de gránulos, exposición conocida identificada, atrapamiento aéreo, vidrio esmerilado o tres densidades en el TCAR, elementos de atrapamiento aéreo en las PFP, podrían sugerir algún grado de actividad inflamatoria y justificar el inicio de terapia inmunomoduladora⁵⁷. La azatioprina y el MMF asociados a un corticosteroide como la prednisona han sido los más usados. Ambas terapias tienen un rol limitado y han demostrado estabilizar la caída de la función pulmonar. Ambos fármacos parecen ser igual de efectivos, con un perfil de tolerancia y seguridad ligeramente mejor para el micofenolato de mofetilo⁵⁸.

En el manejo de la EPI-ETC la decisión es determinar qué pacientes requieren terapia específica para la EPI y a cuáles solo se le debe realizar seguimiento. Dada la escasez de evidencia directa, las recomendaciones actuales se basan en la opinión de expertos y en evidencia indirecta²⁰. Es esencial considerar el tratamiento farmacológico para pacientes con enfermedad grave, extensión en la TCAR mayor a un 20%, elementos radiológicos de actividad como VE, condensaciones, PFP con capacidad vital forzada (CVF) menos del 70%, DLCO menos 80%, TM6m con desaturación, progresión al comparar PFP anteriores o factores de mal pronóstico específicos para cada condición^{21,22,59}. Tabla 5⁶⁰⁻⁶³.

Terapia modificadora de la enfermedad

En pacientes con FPI y EPI-FP, se recomienda el uso de la terapia antifibrótica. En el año 2014, tres grandes ensayos aleatorios controlados con placebo demostraron una disminución más lenta de la CVF en pacientes con FPI tratados con pirfenidona o ninte-

Tabla 5. EPI-ETC específicas, factores de riesgo y opciones terapéuticas

EPI	Factores de riesgo	Opciones de tratamiento
EPI-ES	Anti-Scl-70, sexo masculino, raza negra, > <i>modified Rodnan skin score</i> (mRSS)*	MMF o CyC (cualquiera de las dos opciones puede usarse como primera línea) ^{59,60} , rituximab ^{61,62} como primera línea asociado o no a MMF o como terapia para EPI refractaria. Tocilizumab, casos seleccionados (parámetros inflamatorios elevados, EPI inflamatoria no extensa)
EPI-AR	Hombre, anti-CCP títulos altos, Tabaquismo, patrón NIU	Rituximab MMF o CyC (en combinación con terapia para tratar manifestaciones articulares DMARD, otras terapias anti-TNF (infiximab, adalimumab, etanercept), abatacept y tofacitinib
EPI-MII	Anti-Jo1, anti-PL-7, anti-PL-12, raza negra	Corticosteroides en dosis altas asociado a azatioprina, MMF, CyC, rituximab o tofacitinib
EPI-RP (MDA5, SAS)	-	Considerar la terapia combinada anticalcineurínicos como la ciclosporina o el tacrolimus, junto con rituximab o CyC, dosis altas de corticosteroides y la administración de inmunoglobulina intravenosa
Otros	-	Según el patrón radiológico dominante. Si es NINE, tratar como EPI-ES, si el subtipo dominante es NO, tratar como EPI-MII, si el subtipo dominante es NIU, es discutible el uso de terapia con nintedanib o pirfenidona asociada a IS o solo terapia IS, estos casos deben evaluarse según cada paciente.

Adaptado y modificado de (Maher TM y Wuyts W (2019)⁵⁹.
EPI-ES: enfermedad pulmonar intersticial-esclerosis sistémica; EPI-AR: enfermedad pulmonar intersticial-artritis reumatoide; EPI-MII: enfermedad pulmonar intersticial-miopatías inflamatorias idiopáticas; IPAF: neumonía intersticial con características autoinmunes; NIA: neumonía intersticial aguda; EPI-RP: EPI rápidamente progresiva; Ac-AS: anticuerpos antisintetasa; MDA5: *melanoma differentiation-associated protein 5*; IS: inmunosupresión; MMF: micofenolato de mofetilo; CyC: ciclofosfamida; DMARD: fármacos modificadores de la enfermedad antirreumática; TNF: factor de necrosis tumoral; NINE: neumonía intersticial no específica; NO: neumonía organizada; NIU: neumonía intersticial usual.
* El mRSS, o *modified Rodnan Skin Score*, es una herramienta clínica utilizada para evaluar la extensión y severidad del engrosamiento cutáneo en pacientes con esclerosis sistémica. La puntuación total varía de 0 (sin engrosamiento cutáneo) a 51 (engrosamiento cutáneo severo en todas las áreas).

danib en comparación con un grupo de placebo⁶⁴⁻⁶⁶. En el año 2019, nintedanib fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y las Agencia Europea de Medicinas para el tratamiento de la EPI-ES y para la EPI-FP después de los ensayos SENSICIS⁶⁷ e INBUILD⁶⁸. (Tabla 6)⁶⁹⁻⁷³.

Terapia combinada
Aunque varios estudios han demostrado un perfil de seguridad adecuado con la combinación de ambas terapias, inmunomoduladora o inmunosupresora y terapia antifibrótica, no hay claridad sobre cuándo combinarlas. Parece adecuado en EPI-ETC

Tabla 6. Terapia antifibrótica

Fármaco	Mecanismo de acción	ECA	Dosis	Monitoreo	Preferir	Efectos secundarios/toxicidad comunes
Nintedanib	Inhibidor de tirosina quinasa PDGF VEGF FGFR	FPI: TOMORROW, INPULSIS EPI-ES: SENSICIS EPI-FP: INBUILD	150 o 100 mg dos veces al día	Hemograma y función hepática mensual x 3 meses, luego trimestralmente	Exposición solar prolongada ya sea por lugar de residencia o trabajo	Diarrea, baja de peso, fatiga, elevación de transaminasas
Pirfenidona	Antifibrótico por múltiples mecanismos TNF-α TGF-β	FPI: CAPACITY y ASCEND EPI-ES: SLS III EPI-AR: TRAIL-1 ⁷⁰ EPIi: μ ILD ⁷¹ EPI-FP: RELIEF ⁷² NH: (NCT02958917) ⁷³	267 mg tres veces al día, titulado a 801 mg tres veces al día	Hemograma y función hepática mensual x 3 meses, luego trimestralmente	Uso de anticoagulación. Antecedentes de IAM Diarrea crónica	Intolerancia gastrointestinal, fatiga, baja de peso, elevación de transaminasas, fotosensibilidad, rash cutánea

Adaptado y modificado de Collins BF y Raghu G. (2019)⁶⁹.
Se describen los mecanismos de acción principales, ECA (estudios controlados aleatorizados) más importantes, dosis, parámetros a monitorizar, preferencia y efectos adversos de la terapia antifibrótica con nintedanib y pirfenidona.

con fenotipo FP, pero en NHF no está claro si deben mantenerse ambas terapias o si, ante la progresión bajo terapia inmunomoduladora, debe interpretarse como fracaso terapéutico y cambiar a terapia antifibrótica como en EPI-FP²⁶. En la tabla 7 se describen los beneficios vs. Las complicaciones de mantener la terapia antiinflamatoria en pacientes con EPI-FP.

CONCLUSIÓN

En resumen, las enfermedades pulmonares intersticiales representan un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su variabilidad etiológica y clínica. A lo largo de este análisis, se destaca la importancia de la tomografía computarizada de alta resolución, de la opinión del comité multidisciplinario en el proceso diagnóstico, así como la evolución en la clasificación de estas enfermedades. Es necesario discutir las opciones de tratamiento, con énfasis en la importancia de considerar la etiología, el patrón radiológico, el comportamiento clínico de cada paciente junto a la histopatología para una gestión óptima de estas complejas afecciones respiratorias.

Tabla 7. Beneficio de terapia inmunosupresora en EPI-FP

Probable	Menos probable
Patrón NO	Patrón NIU
Patrones NINE/ NINE+NO	Edad avanzada
EPI-MII	Infecciones recurrentes
Edad joven	Ausencia de mejoría clínica o PFP, con riesgo alto de efectos secundarios
Síntomas extrapulmonares	
Respuesta previa objetivada a la inmunosupresión	

Adaptado y modificado de Rajan SJ et al. (2023)²⁶. Evaluación para decidir entre suspender o mantener la terapia inmunosupresora en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (EPI-FP) depende de factores clínicos y radiológicos específicos. Abreviaturas: NO: neumonía en organización; NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; MII: miopatía inflamatoria idiopática; PFP: pruebas de función pulmonar.

Conflictos de interés:

El autor no declara ningún conflicto de interés para esta publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST
- Reyes F. Definición, patogenia y factores de riesgo de la fibrosis pulmonar idiopática. [Definition, pathogenesis and risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35(4):261-263. doi: 10.4067/S0717-73482019000400261
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):426.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
- Florenzano M, Reyes F, Undurraga Á. Discusión multidisciplinaria para el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. [Multidisciplinary discussion for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35(4):282-286. doi: 10.4067/S0717-73482019000400282
- Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557-565. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9
- Walsh SLF. Multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: current insights: Number 1 in the Series "Radiology" Edited by Nicola Sverzellati and Sujal Desai. *Eur Respir Rev*. 2017;26(144):170002. doi: 10.1183/16000617.0002-2017
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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(6):733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
- Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*. 2004;126(6):2007-2013. doi: 10.1378/chest.126.6.2007

10. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823. doi: 10.1056/NEJMra1705751
11. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180077. doi: 10.1183/16000617.0077-2018
12. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;46(3):795-806. doi: 10.1183/09031936.00185114
13. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al.; HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):952-958. doi: 10.1164/rccm.200301-137OC
14. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):460-469. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC
15. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(2):e97-e156. doi: 10.1016/j.chest.2021.03.066
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vaskova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):150-151. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(4):518.
17. Wells A, Devaraj A, Renzoni EA, Denton CP. Multidisciplinary Evaluation in Patients with Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):184-193. doi: 10.1055/s-0039-1684020
18. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al.; "ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD". An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-987. doi: 10.1183/13993003.00150-2015
19. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016;352:h6819. doi: 10.1136/bmj.h6819
20. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):705-711. doi: 10.1164/rccm.200607-912OC
21. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47(2):588-596. doi: 10.1183/13993003.00357-2015
22. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-1254. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC
23. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):100-109. doi: 10.1590/s1806-37132011000100015
24. Ghazi E, Sontheimer RD, Werth VP. The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):128-134.
25. 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(150):180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018
26. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2103187. doi: 10.1183/13993003.03187-2021
27. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST
28. Guías Chilenas de Fibrosis Pulmonar Idiopática: FPI 2019. Anexo 2. (2020). *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35(4). Recuperado a partir de <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/867>
29. Barnes H, Morisset J, Molyneaux P, Westall G, Gaspolo I, Collard HR; CHP Exposure Assessment Collaborators. A Systematically Derived Exposure Assessment Instrument for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2020;157(6):1506-1512. doi: 10.1016/j.chest.2019.12.018 Erratum in: *Chest*. 2020;158(3):1292. Erratum in: *Chest*. 2021;159(3):1310.
30. Shumari JN, Chandel A, King CS. Antifibrotic Therapies and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD): Building on INBUILD. *J Clin Med*. 2021;10(11):2285. doi: 10.3390/jcm10112285
31. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleakis A, Lee JS, Bonella F, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):143-150. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-2172
32. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690-699. doi: 10.1164/rccm.201608-1675PP
33. Díaz JC, Palavecino T, Pereira R. High resolution computed tomography in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35:268-274. doi: 10.4067/S0717-73482019000400268
34. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 2009;251(1):271-279. doi: 10.1148/radiol.2511080917
35. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134(1):133-138. doi: 10.1378/chest.07-3005
36. Chung JH, Zhan X, Cao M, Koelsch TL, Manjarres DCG, Brown KK, et al. Presence of Air Trapping and Mosaic Attenuation on Chest Computed Tomography Predicts Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10):1533-1538. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-035OC
37. Undurraga A, Reyes F, Velásquez JL, Azócar C, Cabello H, Aguayo M, et al. Terapias adyuvantes a la terapia antifibrótica en la fibrosis pulmonar idiopática. Importancia del manejo multidisciplinario. [Adjuvant therapies to antifibrotic therapy in IPF. Importance of multidisciplinary management]. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35:293-303. doi: 10.4067/S0717-73482019000400293
38. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD006322. doi: 10.1002/14651858.CD006322.pub4
39. Wolff V, Valenzuela O. Evaluación reumatológica del paciente con enfermedad pulmonar intersticial. [Rheumatological evaluation of the patient with interstitial lung disease]. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35:278-281. doi: 10.4067/S0717-73482019000400278
40. Saavedra S, Reyes-Cartes F. Enfermedades reumatológicas y compromiso pulmonar, lo que hay que saber. [Rheumatological diseases and pulmonary manifestations, what you need to know]. *Rev Med Clin Condes*. 2024;35(3-4): 262-272. Doi: 10.1016/j.rmcl.2024.05.005

41. Fischer A, Lee JS, Cottin V. Interstitial lung disease evaluation: detecting connective tissue disease. *Respiration*. 2015;90(3):177-184. doi: 10.1159/000440665
42. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med*. 2009;103(8):1152-1158. doi: 10.1016/j.rmed.2009.02.009.
43. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-1295. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.015
44. Efaried B, Ebang-Atsame G, Rabiou S, Diarra AS, Tahiri L, Hammam N, et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed*. 2017;16(1):4. doi: 10.1186/s12952-017-0069-0
45. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2004;24(6):1000-1006. doi: 10.1183/09031936.04.00101303
46. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):745-752. doi: 10.1164/rccm.201504-0711OC
47. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Valley MP, Cooper WA, et al.; Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):171-181. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30342-X
48. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(10):1161-1167. doi: 10.1164/rccm.201508-1632OC
49. Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:123. doi: 10.3389/fmed.2017.00123
50. Grossman D, Grossman Y, Nadler E, Rootenberg M, Karuza J, Berall A. Integrating Palliative Care Assessment Tools to Enhance Understanding of Illness Trajectory in Post-Acute Care and Long-Term Care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2022;39(3):340-344. doi: 10.1177/10499091211018193
51. Troy L, Young I, Munoz P, Taylor N, Webster S, Lau E, et al. Does supplemental oxygen increase exercise endurance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Respirology*. 2014;19(2):57-133. doi:10.1111/resp.12263
52. Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, Yamazaki R, Satoh R, Yamagata T, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med*. 2013;107(8):1241-1246. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.015
53. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Kondoh Y. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology*. 2020;25(11):1152-1159. doi: 10.1111/resp.13829
54. Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391-398. doi: 10.7326/0003-4819-93-3-391
55. Florenzano M, Reyes F. Tratamiento farmacológico en la fibrosis pulmonar idiopática. Drogas modificadoras de enfermedad. Pharmacological treatment in the FPI. Disease modifying drugs. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35(4):287-292. doi: 10.4067/S0717-73482019000400287
56. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res*. 2017;3(3):00016-2017. doi: 10.1183/23120541.00016-2017
57. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis-A single-centre experience. *Clin Respir J*. 2019;13(12):791-794. doi: 10.1111/crj.13086
58. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619-625. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.029
59. Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Adv Ther*. 2019;36(7):1518-1531. doi: 10.1007/s12325-019-00992-9
60. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al.; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-2666. doi: 10.1056/NEJMoa055120
61. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al.; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
62. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al.; EVER-ILD investigators and the OrphaLung network. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2023;61(6):2202071. doi: 10.1183/13993003.02071-2022
63. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al.; RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9
64. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082. doi: 10.1056/NEJMoa1402584. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015;373(8):782.
65. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4
66. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1402582. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014;371(12):1172.
67. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
68. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
69. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190022. doi: 10.1183/16000617.0022-2019. Erratum in: *Eur Respir Rev*. 2019 Nov 13;28(154).
70. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I, et al.; TRAIL1 Network Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):87-96. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00260-0

71. 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(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8
72. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al.; RELIEF investigators. 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(5):476-486. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3
73. Fernández Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Thorax*. 2023;78(11):1097-1104. doi: 10.1136/thorax-2022-219795