

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

**CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA
NEUMONÍA ORGANIZADA ASOCIADA O NO A
ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS**

Tesis doctoral presentada para optar al grado de Doctora

Doctoranda:

María Marta Bianchi

Directores:

Iván Castellví Barranco

Diego Castillo Villegas

Tutor:

Jordi Casademont Pou

2024

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de una tesis doctoral es resultado del esfuerzo conjunto de muchas personas que ayudan a una a realizar un proyecto, que ha requerido conciliar actividades tanto laborales como personales y dedicación de mucho tiempo de todas ellas, sin las que no hubiera sido posible finalizar esta tesis.

Muchas gracias, Iván, por creer en mí y en este trabajo. Por tus consejos, aportaciones y todo el tiempo dedicado. Por aportar siempre un comentario gracioso y a la vez alentador en las correcciones. Por todo lo que me has enseñado en todos los años y porque siempre serás mi R grande.

Muchas gracias, Diego, por apoyar este proyecto y tus conocimientos. Por la dedicación, tiempo y correcciones. Por tu generosidad que demuestra lo positivo de trabajar de forma multidisciplinar.

Gracias el servicio de Reumatología del Hospital de Bellvitge, en especial al Dr. Valverde y Dr. Nolla que fueron los primeros en enseñarme la reumatología. A Javi, por ser un gran tutor y una guía presente siempre en el mundo de las sistémicas. A todo el Staff presente y pasado que me ha brindado sus conocimientos e infinita experiencia. A mis compañeras de residencia, *R grandes y pequeñas*, que por sobre todo son unas amigas incondicionales. Y sobre todo a Pili, la mejor *coR* que me puede haber tocado, por todos los días juntas de residencia donde nos lo pasamos tan bien.

Gracias a mis compañeros del Hospital de Terrassa, Carme y Roberto, por su apoyo en el trabajo y en el aprendizaje del día a día.

Gracias a mis padres por apoyarme desde la distancia siempre y darme sus sabios consejos y confianza en mí misma.

Gracias a mi hermano Enrique por tu ayuda. Gracias Nico por despertarme la vocación a la medicina. Gracias Ceci, Marcos y Andrés por ser referentes desde que era chica.

Mil gracias a vos Quim, por aguantarme cuando no podía seguir, por darme tu apoyo, amor y tiempo. Gracias infinitas a mis dos enanos, que me han dejado su tiempo para que trabajara en el ordenador.

LISTA DE ABREVIACIONES

LISTA DE ABREVIACIONES

Ac:	Anticuerpos
ADAR1:	Adenosina deaminasa, RNA específica
ACA:	Anticuerpos anticentrómero
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ACP5	Fosfatasa ácida 5
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
Ag:	Antígeno
AINE:	Antiinflamatorios no esteroideos
ANA:	Anticuerpos antinucleares
ANCA:	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos
Anti-RNA pol:	Autoanticuerpos anti-RNA polimerasa
ARN:	Ácido ribonucleico
ATA-I:	Anticuerpos antitopoisomerasa I/anti-Scl-70
ATS/ERS:	<i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>
AZA:	Azatioprina
BONO:	Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
CDP:	Células dendríticas plasmocitoides
CFM:	Ciclofosfamida
CK:	Creatinina quinasa
CMH:	Complejo mayor de histocompatibilidad
CP:	Capilaroscopia periungueal
CPT:	Capacidad pulmonar total
CVF:	Capacidad vital forzada
DAD:	Daño alveolar difuso
DM:	Dermatomiositis
DE:	Desviación estándar
DLCO:	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
DLCO/VA:	DLCO ajustada por el volumen alveolar
EA:	Enfermedad autoinmune
EAS:	Enfermedades autoinmunes sistémicas
ECG:	Electrocardiograma
ESSDAI:	Índice de actividad EULAR del síndrome de Sjögren

EITC:	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo
EPID:	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
ES:	Esclerosis sistémica/ esclerodermia
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF:	Factor de crecimiento de fibroblasto
FPI:	Fibrosis pulmonar idiopática
FPF:	Fibrosis pulmonar familiar
FPP:	Fibrosis pulmonar progresiva
FR:	Factor reumatoide
GC:	Glucocorticoides
GM-CSF:	Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos/Macrófagos
GPA:	Granulomatosis con poliangeítis
HAP:	Hipertensión arterial pulmonar
HIV:	Virus de inmunodeficiencia humano
HLA:	Antígeno leucocitario humano
IgIV:	Inmunoglobulinas intravenosas
IC:	Intervalo de confianza
IFI:	Inmunofluorescencia indirecta
IFN:	interferón
IL:	Interleuquina
IPAF:	Neumonía intersticial con características autoinmunes
IRF5:	Factor regulador de IFN5
IS:	Inmunosupresores/inmunomoduladores
JAK:	Janus quinasas
KL-6:	Glicoproteína sialilada Krebs von den Lungen-6
LAM:	Linfangioleiomiomatosis
LB:	Linfocitos B/ células B
LBA:	Lavado bronquioalveolar
LES:	Lupus eritematoso sistémico
LT:	Linfocitos T/ células T
MDA5:	<i>Melanoma differentiation-associated gene 5</i>
MEC:	Proteínas de matriz extracelular

miARN:	microARN
MI:	Miopatías inflamatorias
MMF:	Micofenolato de mofetil
MPO:	Mieloperoxidasa
MTX:	Metotrexato
NCH:	Neumonitis crónica por hipersensibilidad
NID:	Neumonía intersticial descamativa
NII:	Neumopatías intersticiales idiopáticas
NINE:	Neumonía intersticial no específica
NINEf:	Neumopatía intersticial no específica con fenotipo fibrosante
NIU:	Neumonía intersticial usual
NK:	Células <i>Natural killers</i>
NO:	Neumonía organizada
NOC:	Neumonía organizada criptogénica
O2:	Oxígeno
OR:	Odds ratio
PCC:	Péptido cíclico citrulinado
PCR:	Proteína C reactiva
PDGF:	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PET:	Tomografía con emisión de positrones
PFR:	Pruebas funcionales respiratorias
PM:	Polimiositis
PRKCD:	Protein kinasa C delta
PTPN22:	Proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22
PVB19:	Parvovirus humano B19
RR:	Riesgo relativo
RTX:	Rituximab
SLS:	<i>Scleroderma Lung Study</i>
SNP:	Polimorfismos de nucleótidos simples
SS:	Síndrome de Sjögren
STAT4:	Transductor de señal y activador de la transcripción 4
TCAR:	Tomografía axial computarizada de alta resolución
Th:	Célula T <i>helper</i>

TYK2:	Tirosin-kinasa 2
TM6M:	Test o prueba de la marcha de los 6 minutos
TNF:	Factor de necrosis tumoral
TP:	Trasplante pulmonar
Treg:	Célula T reguladora
TREX1:	Three prime repair exonuclease 1
VEB:	Virus Epstein–Barr
VEF1:	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHC:	Virus hepatitis C
VSG:	Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

- Figura 1:** Clasificación de las EPID
- Figura 2:** Tipos de EPID
- Figura 3:** Reparación normal de las heridas
- Figura 4:** Patogénesis de la fibrosis pulmonar
- Figura 5:** Mecanismo de organización intraalveolar
- Figura 6 :** Principales causas de neumonía organizada

RESULTADOS

- Figura 7:** TCAR patrón inicial
- Figura 8:** TCAR patrón al final del seguimiento
- Figura 9:** TCAR patrón inicial de NO asociada a EAS
- Figura 10:** TCAR patrón final en NO asociada a EAS
- Figura 11:** TCAR patrón inicial en la NO de otras causas
- Figura 12:** TCAR patrón final de NO de otras causas
- Figura 13:** Saturación de O2 en TM6M
- Figura 14:** Tratamientos de ambos grupos

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN

- Tabla 1:** Clasificación clínico-patológica de las NII
- Tabla 2:** Clasificación de las NII
- Tabla 3:** Fármacos relacionados como causantes de neumonía organizada
- Tabla 4:** Agentes infecciosos causantes de neumonía organizada
- Tabla 5:** Afectación pulmonar en las EAS
- Tabla 6:** Patrones de EPID en las EAS

RESULTADOS

- Tabla 7:** Pacientes con EAS y causas de la NO
- Tabla 8:** Características generales de la muestra
- Tabla 9:** Características serológicas de la muestra
- Tabla 10:** Características de las PFR
- Tabla 11:** Tratamientos de todos los pacientes
- Tabla 12:** Tipo de EAS y aparición de la NO
- Tabla 13:** Características generales de la NO asociada a EAS
- Tabla 14:** Características serológicas de la NO asociada a EAS
- Tabla 15:** Características de las PFR en las EAS
- Tabla 16:** Tratamientos de los pacientes con NO asociada a EAS

- Tabla 17:** Características generales de la NO asociada a otras causas
- Tabla 18:** Pacientes con neoplasia y NO
- Tabla 19:** Características serológicas de la NO asociada a otras causas
- Tabla 20:** Características de las PFR en la NO de otras causas
- Tabla 21:** Comparación de las características epidemiológicas y clínicas
- Tabla 22:** Características serológicas de ambos grupos
- Tabla 23:** Características del LBA en los pacientes con NO asociada o no a EAS

ÍNDICE

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	29
ABSTRACT	31
1. INTRODUCCIÓN	35
1.1. Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)	35
1.1.1. Generalidades	35
1.1.2. Clasificación de las EPID	37
1.1.3. Etiopatogenia	38
1.1.4. Manifestaciones clínicas y aproximación diagnóstica de las EPID	41
1.1.5. Evolución y pronóstico de las EPID	42
1.1.6. Tratamiento de las EPID	43
1.1.6.1. Tratamiento farmacológico	43
1.1.6.1.1. Tratamiento farmacológico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática	44
1.1.6.1.2. Tratamiento farmacológico de la EPID no FPI	44
1.1.6.2. Tratamiento no farmacológico	45
1.1.6.2.1. Oxigenoterapia	45
1.1.6.2.2. Rehabilitación respiratoria	45
1.1.6.3. Trasplante pulmonar	46
1.1.7. Neumopatías intersticiales idiopáticas	46
1.2. Neumonía Organizada	47
1.2.1. Definición y aspectos generales de la neumonía organizada	47

1.2.2.	Etiopatogenia de la neumonía organizada	48
1.2.2.1.	Fisiopatología del proceso de organización	48
1.2.3.	Características clínicas de la NO	50
1.2.3.1.	Variantes de presentación de la NO	51
1.2.4.	Características radiológicas de la NO	52
1.2.5.	Evaluación y diagnóstico de la neumonía organizada	54
1.2.6.	Clasificación de la neumonía organizada	56
1.2.6.1.	Neumonía organizada criptogénica	56
1.2.6.2.	Neumonía organizada de causa conocida	57
1.3.	Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)	60
1.3.1.	Generalidades y epidemiología	60
1.3.2.	Etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes sistémicas	61
1.3.3.	Clasificación de las enfermedades autoinmunes sistémicas	61
1.3.4.	Manifestaciones respiratorias de las enfermedades autoinmunes sistémicas	61
1.3.4.1.	Enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (EPID-EAS)	62
1.3.4.1.1.	Epidemiología y manifestaciones clínicas de la EPID-EAS	62
1.3.4.1.2.	Evolución y pronóstico de la EPID-EAS	63
1.3.4.1.3.	Tratamiento de la EPID asociada a EAS	64
1.4.	Neumonía organizada en las enfermedades autoinmunes sistémicas	67

1.4.1.	Características generales de la NO asociada a EAS	67
1.4.2.	Evolución y pronóstico de la NO asociada a EAS	70
2.	HIPÓTESIS	73
3.	OBJETIVOS	77
3.1.	Objetivo Principal	77
3.2.	Objetivos Secundarios	77
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	81
4.1.	Material	81
4.1.1.	Introducción	81
4.1.2.	Características de la muestra	81
4.1.3.	Criterios de inclusión y exclusión	81
4.1.4.	Procedencia de los pacientes	82
4.1.5.	Medios	82
4.2.	Métodos	83
4.2.1.	Introducción	83
4.2.2.	Variables demográficas	83
4.2.3.	Variables clínicas	83
4.2.4.	Variables de función pulmonar	83
4.2.5.	Pruebas de imagen: tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR)	84
4.2.6.	Variables del lavado bronquioalveolar	84
4.2.7.	Variables capilaroscópicas	84
4.2.8.	Parámetros de laboratorio e inmunológicos	84

4.2.9.	Variables de tratamiento	85
4.2.10.	Variables de seguimiento	85
4.3.	Análisis estadístico	85
5.	RESULTADOS	89
5.1.	Descripción general de la muestra	89
5.1.1.	Características epidemiológicas y clínicas	89
5.1.2.	Características serológicas	92
5.1.3.	Características del lavado bronquioalveolar	93
5.1.4.	Características de las pruebas de función respiratoria	93
5.1.5.	Características radiológicas pulmonares	94
5.1.6.	Tratamiento farmacológico de la NO	96
5.2.	Descripción de pacientes con neumonía organizada asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas	97
5.2.1.	Características epidemiológicas y clínicas	97
5.2.2.	Características serológicas	98
5.2.3.	Características de la capilaroscopia periungueal	100
5.2.4.	Características del lavado bronquioalveolar	100
5.2.5.	Características de la función pulmonar	100
5.2.6.	Características de la prueba de la marcha de 6 minutos	101
5.2.7.	Características radiológicas pulmonares	101
5.2.8.	Tratamiento farmacológico de la NO asociada a EAS	103
5.3.	Descripción de pacientes con Neumonía Organizada de causa subyacente diferente a EAS	104

5.3.1.	Características epidemiológicas y clínicas	104
5.3.2.	Características serológicas	106
5.3.3.	Características del lavado bronquioalveolar	107
5.3.4.	Características de la función pulmonar	107
5.3.5.	Características de la prueba de la marcha de 6 minutos	108
5.3.6.	Características radiológicas pulmonares	109
5.3.7.	Tratamiento farmacológico de la NO asociada a otras causas	110
5.4.	Diferencias entre la neumonía organizada asociada a EAS y la NO asociada a otras causas	111
5.4.1.	Características epidemiológicas y clínicas	111
5.4.2.	Características serológicas	113
5.4.3.	Características del lavado bronquioalveolar	114
5.4.4.	Características de la función pulmonar	115
5.4.5.	Características de la prueba de la marcha de 6 minutos	116
5.4.6.	Características radiológicas pulmonares	117
5.4.7.	Tratamiento farmacológico	117
6.	DISCUSIÓN	121
7.	CONCLUSIONES	135
8.	LÍNEAS DE FUTURO	139
9.	BIBLIOGRAFÍA	143

RESUMEN

Introducción: El término “Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa” (EPID) agrupa un conjunto de enfermedades que comparten características clínicas, radiológicas e histopatológicas. La Neumonía Organizada Criptogénica (NOC) se clasifica dentro de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII) puesto que su etiopatogenia no es conocida. Sin embargo, el patrón de neumonía organizada (NO), que es el que define a la enfermedad, también puede estar presente en formas secundarias, como la EPID asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) o a toxicidad farmacológica.

Objetivos: En la presente tesis se pretende estudiar si la NO secundaria a EAS presenta un carácter distintivo respecto al resto de NO.

Métodos: estudio retrospectivo de pacientes con NO de un centro hospitalario. Se recogieron los datos de las historias clínicas de pacientes con NO, de los cuales 13 pacientes presentaban NO asociada a EAS y en 57 casos la NO estaba asociada a otras causas. Se analizaron las características clínicas, pruebas funcionales respiratorias (PFR), estudios radiográficos, análisis de laboratorio, el lavado bronquiloalveolar (LBA), tratamientos y evolución.

Resultados: La edad media al diagnóstico de NO se produjo a los $65,8 \pm 13,6$ años. En el grupo de NO asociada a EAS predominaron las mujeres. Las manifestaciones clínicas de inicio (fiebre, disnea) fueron similares en ambos grupos, pero la presencia de rash cutáneo y fenómeno de Raynaud fue más frecuente en el grupo de NO asociada a EAS. Los análisis de laboratorio no demostraron diferencias entre ambos grupos. En el estudio autoinmune sólo destacó mayor positividad para anticuerpos específicos de miositis en el grupo con NO asociada a EAS. En el LBA se observó mayor porcentaje de

linfocitos T en el grupo con NO asociada a EAS así como mayor porcentaje de linfocitos CD8+ y menor de CD4+. No se observaron diferencias en las PFR. Los estudios de tomografía axial computarizada de alta resolución durante la evolución mostraron menor porcentaje de resolución en los paciente con NO asociada a EAS en comparación con la NO asociada a otras causas (7,7% vs 45,6%, $p= 0,011$). Se observó una mayor proporción de pacientes con NO asociada a EAS con evolución a fibrosis radiológica respecto a la NO de otras causas (61,5% vs 10,5%; $P<0,000$). No se observaron diferencias en el tratamiento con glucocorticoides entre ambos grupos, pero en el grupo de NO asociada a EAS se utilizaron mayor número de inmunosupresores ($p<0,001$).

Conclusión: las características clínicas y radiográficas son similares en la NO asociada a EAS y la NO asociada a otras causas, pero presenta algunas características diferenciales como la predominancia del sexo femenino, los síntomas de la enfermedad autoinmune de base, características del LBA y perfil de autoanticuerpos. Por último, en comparación con la NO de otras causas, la NO asociada a EAS requiere el uso de otros inmunosupresores y tiene más tendencia a evolucionar a un patrón fibrótico.

ABSTRACT

Background: The term “Interstitial Lung Disease” (ILD) groups together a set of diseases that share clinical, radiological, and histopathological characteristics. ILD can occur as a complication of another underlying disease, due to exposure to environmental factors, or it can be of unknown cause, which is encompassed under the term Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIP). Cryptogenic Organized Pneumonia (COP) is classified within IIP since its etiopathogenesis is unknown. However, the pattern of organizing pneumonia (ON), which defines the disease, can also be present in secondary forms, such as ILDs associated with systemic autoimmune diseases (SAD) or drug toxicity.

Objectives: In this thesis we aim to study whether organizing pneumonia secondary to SAD has a distinctive character compared to the rest of ON.

Methods: Retrospective study of patients with ON from a hospital center. Data were collected from the medical records of patients with ON, of which 13 patients had ON associated with SAD and 57 cases ON was associated with other causes. Clinical characteristics, respiratory function tests (RFT), radiographic studies, laboratory analysis, bronchioloalveolar lavage (BAL), treatments and evolution were analyzed.

Results: The mean age at diagnosis of ON was 65.8 ± 13.6 years. In the group of ON associated with SAD, women predominated. The initial clinical manifestations (fever, dyspnea) were similar in both groups, but the presence of skin rash and Raynaud's phenomenon was more frequent in the ON group associated with SAD. Laboratory tests showed no differences between the two groups. In the autoimmune study, only higher positivity for myositis-specific antibodies was highlighted in the group with ON associated with SAD. In the BAL, a higher percentage of T lymphocytes was observed in

the group with ON associated with SAD, as well as a higher percentage of CD8+ lymphocytes and a lower percentage of CD4+ lymphocytes. No differences were observed in RFT. High-resolution computed tomography studies during the course showed a lower percentage of resolution in patients with ON associated with SAD compared to ON associated with other causes (7.7% vs 45.6%, $p= 0.011$). A higher proportion of patients with ON associated with SAD showed evolution to radiological fibrosis compared to ON of other causes (61.5% vs 10.5%; $P<0,000$). No differences were observed in glucocorticoid treatment between the two groups, but in the ON group associated with SAD a greater number of immunosuppressants were used ($p<0.001$).

Conclusions: The clinical and radiographic characteristics are similar in ON associated with SAD and ON associated with other causes, but it presents some differential characteristics such as female predominance, symptoms of the underlying autoimmune disease, characteristics of BAL and autoantibody profile. Finally, ON associated with SAD requires the use of other immunosuppressants and is more likely to evolve into a fibrotic pattern.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Bajo el término “Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa” (EPID) se agrupan un conjunto de enfermedades que comparten características clínicas, radiológicas e histopatológicas. La Neumonía Organizada Criptogénica (NOC) se clasifica dentro de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII) puesto que su etiopatogenia no es conocida. Sin embargo, el patrón de neumonía organizada (NO), que es el que define a la enfermedad, también puede estar presente en formas secundarias, como la EPID asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) o a toxicidad farmacológica. En la presente tesis se pretende estudiar si la NO secundaria a EAS presenta un carácter distintivo respecto al resto.

1.1. Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

1.1.1. Generalidades

La EPID engloba un grupo heterogéneo de enfermedades que alteran el parénquima pulmonar debido a una amplia variedad de causas, pero que tienen en común el compromiso del intersticio pulmonar. Este se afecta de forma variable con la aparición de infiltrados inflamatorios, fibrosis y proliferación celular en las paredes alveolares¹.

La EPID puede ser de causa desconocida – este grupo se engloba bajo el término Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII)- u ocurrir como complicación de otra enfermedad subyacente o por exposición a factores ambientales². Su pronóstico está claramente relacionado con la causa subyacente. La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es la más frecuente de las NII y se caracteriza por presentar un patrón radiológico de neumonía intersticial usual (NIU). Se presenta más frecuentemente en hombres mayores de 60 años y tiene un curso crónico e irreversible progresando a insuficiencia

respiratoria y muerte temprana³. En cambio, la EPID asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (EPID-EAS) suele ser más frecuente en mujeres jóvenes y en general con mejor pronóstico que la FPI⁴².

Las EPID son enfermedades poco frecuentes, pero su incidencia es cada vez mayor debido al aumento en la esperanza de vida y envejecimiento poblacional. La prevalencia y la incidencia de la EPID varía debido a especificidades genéticas y a características demográficas específicas influenciadas por la edad, el género y el hábito tabáquico⁵. La prevalencia global estimada de EPID es de 6,3-76,0 casos por 100.000 habitantes en Europa y de 74,3 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos^{1, 6}.

Las EPID pueden presentar un curso progresivo causando dificultad respiratoria y discapacidad con importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Además, las EPID generan un impacto en el sistema de salud en cuanto a la utilización de recursos médicos⁸.

Las EPID se caracterizan por la presencia de fibrosis pulmonar en menor o mayor grado, y este es el principal problema clínico. Recientemente ha habido un interés creciente en identificar a los pacientes con progresión a fibrosis. Inicialmente se utilizó la nomenclatura de EPID fibrosantes⁹. Más recientemente, se prefiere utilizar el término de Fibrosis Pulmonar Progresiva (FPP). La FPP es un fenotipo que pueden presentar diferentes tipos de EPID fibrosantes y que se manifiesta por empeoramiento clínico, funcional o radiológico durante el curso clínico del paciente¹⁰. La FPP no es una entidad clínica en sí misma, sino el comportamiento que presentan diferentes tipos de EPID¹⁰. Para considerar que el paciente presenta FPP debe identificarse un empeoramiento de síntomas respiratorios como tos y disnea (sin otras causas identificables), disminución del 5-10% del valor absoluto de la capacidad vital forzada (CVF) y/o disminución mayor

del 10% del valor absoluto de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), y empeoramiento radiológico¹⁰.

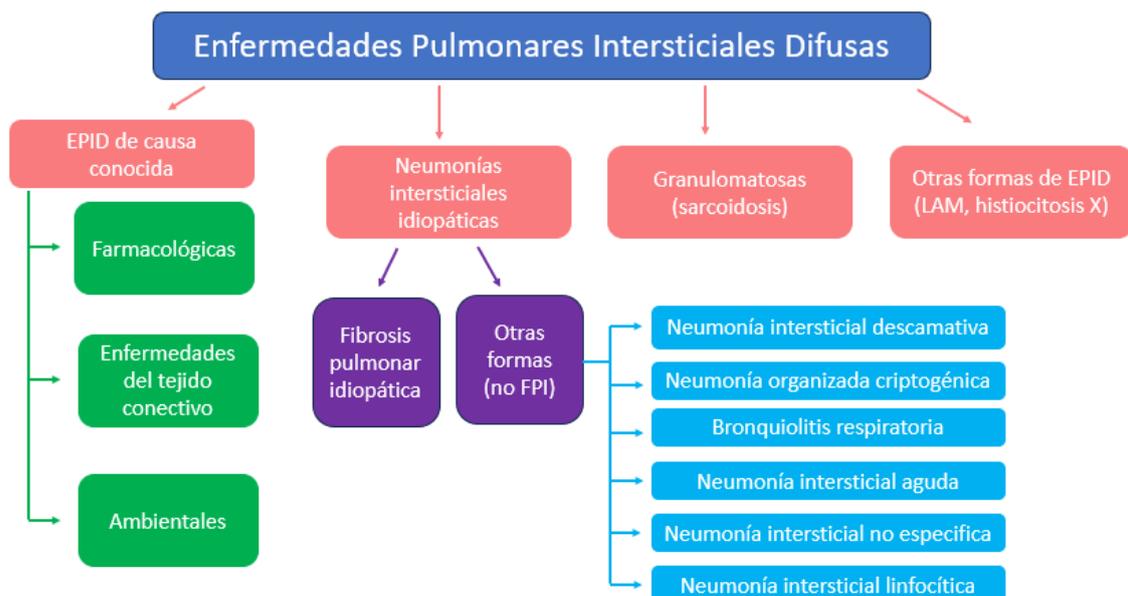
Se estima que entre el 13-40% de las EPID, excluyendo la FPI, desarrollan un FPP, con una prevalencia global de enfermedad pulmonar fibrosante progresiva de 2,2–20,0 por 100.000 habitantes en Europa y 28,0 por 100.000 en Estados Unidos de Norteamérica⁶.

1.1.2. Clasificación de las EPID

Según la normativa internacional de mayor consenso se pueden agrupar a las EPID en cuatro grandes grupos (**Figura 1**)¹¹:

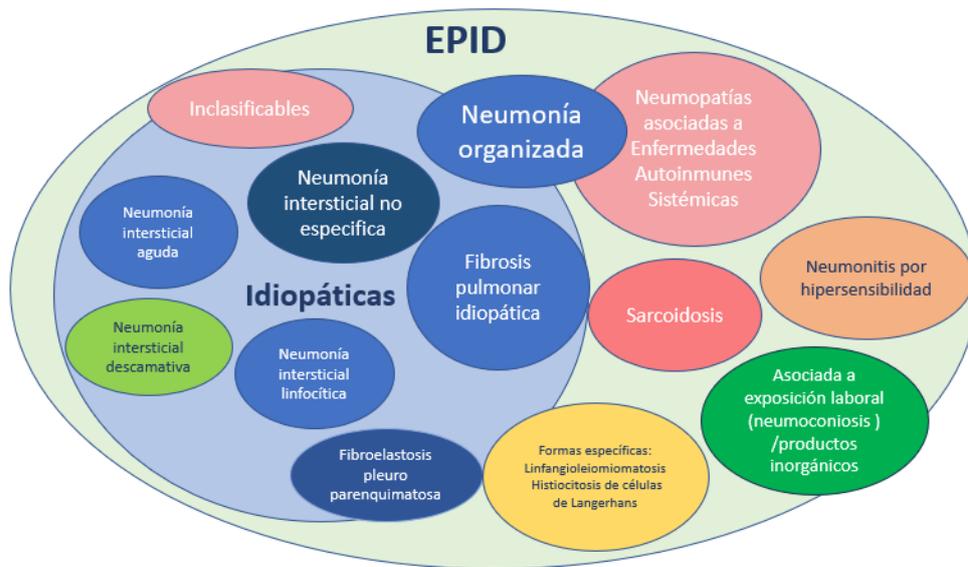
- NII: en donde se incluyen la FPI y la NOC.
- Asociadas o de causa conocida (como las relacionadas a EAS, a fármacos y las ambientales).
- Granulomatosas: como la sarcoidosis.
- Otras formas de presentación característica como la Linfangioleiomiomatosis (LAM), la histiocitosis X y la Neumonía Eosinofílica.

Figura 1: Clasificación de las EPID



La **Figura 2** engloba los diferentes tipos de EPID.

Figura 2: Tipos de EPID



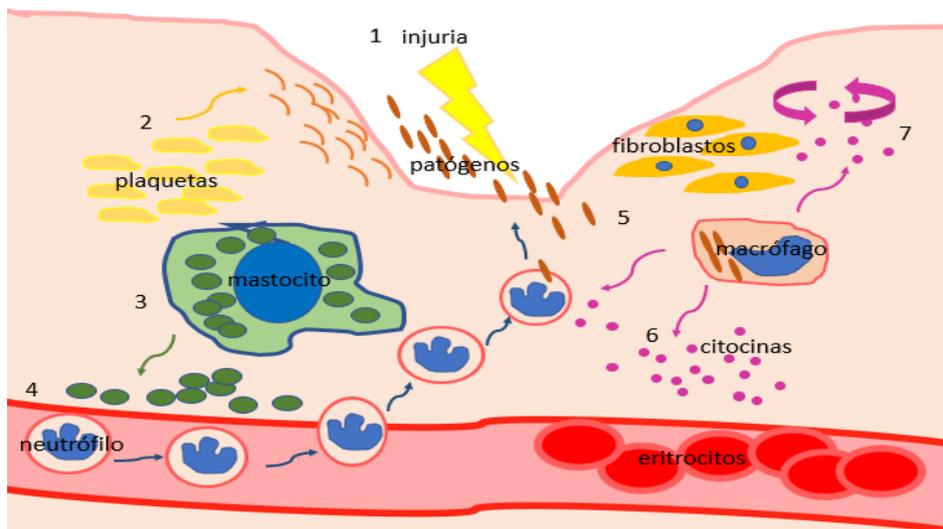
1.1.3. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la EPID es compleja y desconocida en varios aspectos. Tienen el nexo común de desarrollar un daño alveolar con la consecuente alteración de su reparación y la posibilidad de desarrollar fibrosis del tejido pulmonar. La fibrosis es un proceso donde existe un depósito excesivo de componentes del tejido conectivo en respuesta a una injuria o daño. El acúmulo de proteínas de matriz extracelular (MEC) en los órganos altera la arquitectura normal del tejido causando su disfunción.

La formación de fibrosis es una respuesta esencial del nuestro cuerpo contra diferentes noxas y una respuesta necesaria para la cicatrización de las heridas. En condiciones normales la fibrosis participa en la respuesta regenerativa normal de tejidos dañados y participa en una cascada de procesos de reparación para restaurar la integridad de los tejidos. Esta cascada frecuentemente se inicia con una respuesta inflamatoria a un estímulo que lleva a la infiltración, activación y acumulo de leucocitos con una respuesta predominante del subtipo linfocitos T-helper2 y liberación de mediadores profibróticos¹². Estos mediadores promueven la activación y acumulación de

miofibroblastos. Los miofibroblastos se someten a apoptosis durante la reparación normal de las heridas y así la respuesta finaliza una vez que el tejido se ha reparado (Figura 3).

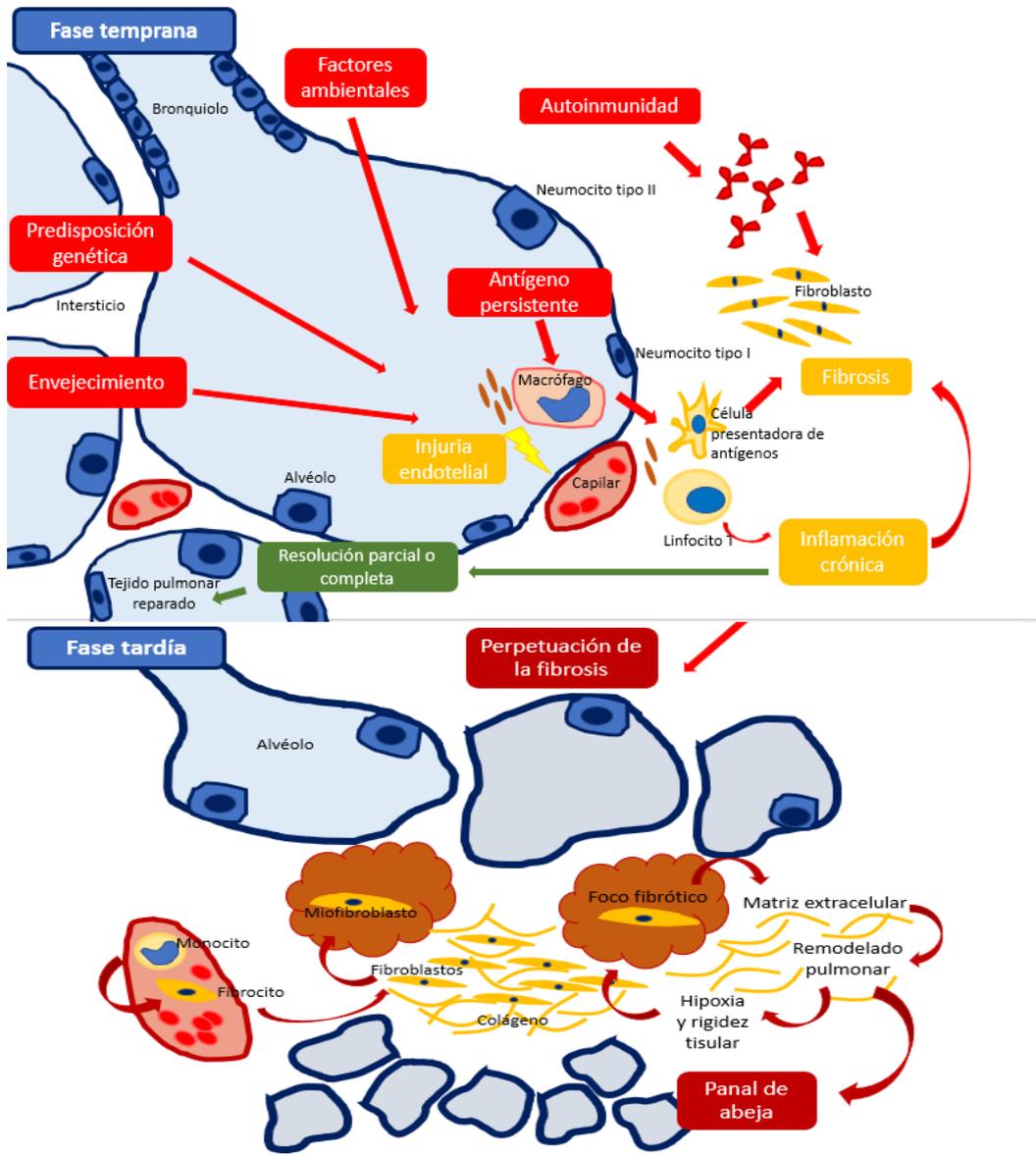
Figura 3: Reparación normal de las heridas



- 1- Ante una injuria, se produce entrada de bacterias u otros patógenos.
- 2- Se liberan plaquetas y factores derivados de plaquetas en la herida.
- 3- Los mastocitos liberan factores vasodilatadores con la consiguiente migración de neutrófilos.
- 4- Los neutrófilos liberan factores para degradar patógenos
- 5- Los neutrófilos y macrófagos remueven los patógenos por fagocitosis.
- 6- Los macrófagos liberan citocinas que activan los mecanismos de reparación tisular.
- 7- Las citocinas estimulan la migración y proliferación de fibroblastos.

En cambio, en las enfermedades fibrosantes, el proceso de remodelado tisular y la activación del fibroblasto es persistente. El fibroblasto, productor de la matriz extracelular, presenta proliferación no controlada y se diferencia en miofibroblasto que es el responsable final de la fibrosis pulmonar¹³. Por lo que las enfermedades fibrosantes no sólo son debido a una activación patológica de la respuesta reparativa sino también debido a una incapacidad de finalizar el proceso reparativo¹⁴ (Figura 4).

Figura 4: Patogénesis de la fibrosis pulmonar¹



- **Fase temprana:** consiste principalmente en activación y diferenciación de linfocitos. Puede ser causada por autoinmunidad y respuesta inmune exagerada (EPID asociada a EAS), inflamación granulomatosa crónica por la persistencia de un antígeno inhalado (neumonitis crónica por hipersensibilidad) o exposición a un fármaco (EPID por toxicidad) o antígeno desconocido (sarcoidosis). Factores de riesgo ambientales como el hábito tabáquico, la exposición ocupacional, la polución ambiental, las microaspiraciones o las infecciones virales causan un daño repetitivo al epitelio alveolar y pueden tener un papel

patogénico en la FPI. Otros factores influyentes en estas enfermedades son el envejecimiento, la genética y modificaciones epigenéticas.

Puede ocurrir resolución o mejoría de forma espontánea (sarcoidosis), o ante la retirada del antígeno causal (neumonitis por hipersensibilidad) o con tratamientos inmunosupresores (EPID asociada a EAS).

Tanto el daño alveolar repetitivo, la injuria endotelial como la actividad inflamatoria persistente activan a los fibroblastos mediante la liberación de citocinas profibróticas. Así, los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos y migran al intersticio alveolar iniciando la fibrogénesis.

- **Fase tardía:** independientemente de la causa inicial o el factor desencadenante, todas las condiciones pueden evolucionar al mismo desenlace. Esto consiste en la producción de matriz extracelular por parte del fibroblasto, lo que lleva al remodelado del tejido pulmonar y finalmente a la fibrosis (panal de abeja). La rigidez tisular y la hipoxia secundaria al remodelado del intersticio pulmonar, a su vez, estimulan citocinas profibróticas y la activación del miofibroblasto, perpetuando así la fibrogénesis.

1.1.4. Manifestaciones clínicas y aproximación diagnóstica de las EPID

Las EPID generalmente se presentan con disnea de inicio insidioso en la edad adulta a partir de la sexta o séptima década (como en la FPI¹⁵) o a edades más tempranas (como en la sarcoidosis o en las asociadas a EAS), por lo que frecuentemente existe un retraso de meses en el diagnóstico.

Los síntomas más habituales de presentación de las EPID consisten en disnea progresiva, tos y limitación al ejercicio físico¹. La auscultación pulmonar se caracteriza por la presencia de crepitantes secos o en velcro. Éstos predicen la presencia de fibrosis

pulmonar y se correlacionan con los hallazgos radiológicos¹⁶. Por último, existen otras manifestaciones asociadas como la presencia de acropaquias.

Es importante realizar una cuidadosa anamnesis e historia clínica completa, donde se debe tener en cuenta los factores ambientales (exposición al asbesto, hábito tabáquico, etc.), antecedentes laborales, medicación y manifestaciones extrapulmonares.

También se debe interrogar la historia familiar para detectar un subgrupo de pacientes con Fibrosis Pulmonar Familiar (FPF)¹⁷.

Si el inicio es en menores de 50 años se recomienda descartar causas subyacentes. Una exploración física completa de las articulaciones nos ayuda a descartar enfermedades como la artritis reumatoide (AR), lesiones cutáneas sugestivas de dermatomiositis o esclerosis sistémica (ES), fenómeno de Raynaud, síntomas de sequedad ocular y oral que caracterizan al síndrome de Sjögren (SS), etc. Además, en estos pacientes se recomienda realizar pruebas serológicas y determinación de diferentes autoanticuerpos específicos de estas enfermedades.

1.1.5. Evolución y pronóstico de las EPID

Las EPID son un grupo heterogéneo de entidades que presentan un curso variable e impredecible. Algunos pacientes presentan periodos de estabilidad clínica seguidos de exacerbaciones agudas y deterioro de la función pulmonar.

En el caso de la FPI, la mayoría presentan mal pronóstico con una supervivencia de 2-3 años desde el diagnóstico¹⁸. Sin tratamiento la pérdida de la capacidad vital forzada puede ser de 150-200 ml por año¹⁹, siendo el empeoramiento de las pruebas funcionales respiratorias un importante predictor de mortalidad²⁰. En las pruebas funcionales respiratorias, los valores de la CVF y la DLCO reflejan la severidad de la enfermedad y tienen valor pronóstico²¹.

Otra forma utilizada para valorar la supervivencia de los pacientes con una EPID es la prueba de la marcha de 6 minutos(TM6M) donde estudios han demostrado que la desaturación de oxígeno al realizar esta prueba es predictora de la supervivencia²³.

La afectación pulmonar en la TCAR se relaciona con la progresión de la FPI²⁴; siendo la extensión de la fibrosis medida en el tiempo una herramienta para estratificar la severidad de la enfermedad.

Además del grado de afectación pulmonar en la TCAR, otro factor pronóstico para considerar es el tipo de patrón radiológico. En el caso de la EPID asociada a AR, los pacientes con un patrón de NIU presentan un riesgo de progresión casi 3 veces mayor con respecto a otros patrones²⁵.

El deterioro de la función pulmonar se ha asociado a diversos marcadores séricos²⁶, entre lo que cabe destacar la glicoproteína Krebs von den Lungen-6 (KL-6). Los niveles séricos elevados de KL-6 se asocian una mayor mortalidad en las EPID asociadas a EAS (entre ellas la AR²⁷) y también en la FPI²⁶.

1.1.6. Tratamiento de las EPID

Para el tratamiento de este conjunto de enfermedades tan heterogéneas, los pacientes se benefician de un abordaje global que incluyen tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, y en última instancia el trasplante pulmonar.

1.1.6.1. Tratamiento farmacológico

Para una adecuada estrategia de tratamiento de la EPID lo más importante es un correcto diagnóstico diferencial y diferenciar la fibrosis pulmonar idiopática del resto de enfermedades. La importancia de esta división radica en que la FPI es la enfermedad fibrótica idiopática más prevalente con peor pronóstico y que actualmente existen tratamientos específicos que retrasan la progresión de esta enfermedad.

1.1.6.1.1. Tratamiento farmacológico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Antifibróticos:

Numerosos fármacos han sido utilizados para el tratamiento de la FPI sin demostrar eficacia hasta hace poco. En los últimos años se han aprobado dos fármacos antifibróticos para el tratamiento de la FPI: nintedanib^{32, 19} y pirfenidona^{29, 30}. Estos medicamentos enlentecen el deterioro de la función pulmonar y reducen el riesgo de exacerbaciones agudas, que están asociadas a morbilidad²⁸.

1.1.6.1.2. Tratamiento farmacológico de la EPID no FPI

La decisión de iniciar un tratamiento específico de los pacientes con EPID requiere la estrecha colaboración entre los diferentes profesionales implicados (neumólogos, reumatólogos, radiólogos, etc.)

La estrategia global para estos pacientes consiste en primera instancia en eliminar los posibles desencadenantes de progresión de la enfermedad como exposición a drogas, síntomas de reflujo gastroesofágico, exposición ambiental y hábito de fumar.

Inmunomoduladores:

Se debe valorar el tratamiento con inmunomoduladores fundamentalmente en los casos con evidencia de componente inflamatorio o asociados a EAS. Se utilizan los glucocorticoides (GC); inmunomoduladores sintéticos como ciclofosfamida (CFM), azatioprina (AZA), micofenolato mofetil (MMF) e inhibidores de la calcineurina; terapias biológicas como rituximab (RTX)³⁶, tocilizumab y abatacept; e inmunosupresores sintéticos dirigidos como los inhibidores de las Janus kinasas³⁵.

Antifibróticos:

Los antifibróticos también debe valorarse en la EPID con fenotipo fibrosante progresivo.

El tratamiento de la EPID asociada a EAS se comentará en el **apartado 1.3.4.1.3.**

1.1.6.2. Tratamiento no farmacológico

Los pacientes con EPID presentan una importante limitación al ejercicio. Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos implicados, siendo los más importantes la desaturación de oxígeno, la limitación mecánica ventilatoria debido a la disminución del volumen pulmonar y la complacencia, y la disfunción de los músculos respiratorios y periféricos por desacondicionamiento físico y la hipoxia.

La prueba o test de la marcha de 6 minutos (TM6M) es una herramienta muy útil para la evaluación de la limitación al ejercicio y la disnea de esfuerzo. En pacientes con FPI una disminución de más de 50 metros en 24 semanas incrementa 4 veces el riesgo de muerte al año³⁷. También es un método fiable y válido para explorar los efectos de terapias como la suplementación de oxígeno y el ejercicio físico.

1.1.6.2.1. Oxigenoterapia

La suplementación de oxígeno (O₂) durante el ejercicio es una práctica habitual. Algunos estudios han demostrado que el aporte de oxígeno durante el TM6M mejora la distancia recorrida, la frecuencia cardíaca y recuperación de saturación de O₂, así como mejoría de los índices de disnea en pacientes con EPID³⁸ y en pacientes con FPI se demostró un aumento de la distancia recorrida en el TM6M³⁹.

1.1.6.2.2. Rehabilitación respiratoria

La rehabilitación respiratoria consiste tanto en entrenamiento físico como recomendaciones y educación al paciente. El entrenamiento físico individualizado incluye ejercicio aeróbico y ejercicio de resistencia. Además de educación en técnicas respiratorias y conservación de la energía⁴⁰. En pacientes con EPID, estas medidas han demostrado mejorar el TM6M, la calidad de vida y las escalas de disnea^{41, 42}.

1.1.6.3. Trasplante pulmonar

En las EPID, la desestructuración progresiva del parénquima pulmonar conduce a una insuficiencia respiratoria crónica. Son enfermedades de mal pronóstico, en particular las que presentan un patrón de NIU el cual está asociado a casi 30 veces mayor riesgo de mortalidad⁴³.

El trasplante pulmonar (TP) representa una opción terapéutica en pacientes con EPID que tienen un curso progresivo fibrosante a pesar de tratamiento médico, mejorando la supervivencia y calidad de vida⁴⁴. El TP debería considerarse desde el momento del diagnóstico⁴⁵, ya que estos pacientes pueden presentar un empeoramiento súbito con insuficiencia respiratoria. En estadios avanzados de la EPID, el único tratamiento que puede aumentar la supervivencia es el trasplante pulmonar⁴⁸.

1.1.7. Neumopatías intersticiales idiopáticas

Bajo este término se engloban una serie de entidades que tienen en común que su etiopatogenia aún desconocida. La primera gran propuesta se realizó en el año 2002 cuando la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Respiratoria Europea (ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society) consensuaron la definición de las claves individuales de estas enfermedades y la mejor manera de aproximación a su diagnóstico. La clasificación propuso las siguientes entidades (**Tabla 1**)¹¹:

Tabla 1: Clasificación clínico-patológica de las NII

Diagnóstico clínico-radio-patológico
FPI/alveolitis fibrosante criptogénica
Neumonía intersticial no específica
Neumonía organizada criptogénica
Neumonía intersticial aguda

Enfermedad pulmonar intersticial con bronquiolitis respiratoria
Neumonía intersticial descamativa
Neumonía intersticial linfoide

Esta clasificación fue posteriormente revisada en el año 2013^{11, 51}. Entre las novedades más relevantes cabe mencionar la incorporación de una nueva enfermedad: la fibroelastosis idiopática pleuroparenquimatosa; la subdivisión de las NII en 4 grupos principales (**Tabla 2**)⁵² y la incorporación de las NII “inclasificables”^{13, 12}.

Tabla 2: Clasificación de las NII

Fibrosante crónica	Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) Neumonía Intersticial No Específica (NINE)
Asociada al tabaco	Bronquiolitis asociada a EPID Neumonía Intersticial Descamativa
Agudas o subagudas	Neumonía Organizada Criptogénica (NOC) Neumonía Intersticial Aguda
Raras	Fibroelastosis idiopática pleuroparenquimatosa Neumonía Intersticial Linfoide

1.2. Neumonía Organizada

La Neumonía Organizada (NO) es una entidad clínica, radiológica e histológica que se clasifica dentro de las EPID⁵³. La NO constituye una reacción inflamatoria particular del pulmón que puede ser criptogénica (NOC) o que puede ocurrir en respuesta a un daño pulmonar específico. Las formas secundarias de NO pueden ser atribuidas a infecciones, fármacos, radioterapia, inhalación o pueden ocurrir en el contexto de EAS⁵⁴.

1.2.1. Definición y aspectos generales de la neumonía organizada

La NO es un patrón de reparación del tejido pulmonar en respuesta a un daño⁵⁴. Este patrón histopatológico consiste en tejido de granulación que forma racimos intraalveolares, seguido de depósito de fibrina y migración de fibroblastos y

miofibroblastos productores de matriz mixoide formada principalmente por colágeno⁵⁵. Estos hallazgos histológicos se correlacionan con manifestaciones clínicas y radiológicas características conformando un cuadro clínico típico que consiste en fiebre, fatiga, tos y disnea con múltiples áreas de consolidación. Se caracteriza además por una rápida respuesta a los glucocorticoides.

1.2.2. Etiopatogenia de la neumonía organizada

Entre los mecanismos implicados en el desarrollo de la NO existe evidencia de un aumento en el tejido pulmonar de células inflamatorias como los linfocitos T, diversas citocinas y factores de crecimiento⁵⁸.

1.2.2.1. Fisiopatología del proceso de organización

La fibrosis intraalveolar de la NO tiene aspectos similares a la de la neumonía intersticial usual, pero se diferencia en que suele ser reversible⁶².

La patogénesis de neumonía organizada comprende una secuencia de eventos⁶³:

1-Daño alveolar

Lo primero es que ocurre es una lesión del epitelio alveolar con necrosis y desprendimiento de los neumocitos que ocasiona la erosión de la lámina basal. Las células endoteliales no están totalmente dañadas ni tampoco toda la lámina basal epitelial, pero existen brechas. Así, las células inflamatorias (linfocitos, neutrófilos y algunos eosinófilos) infiltran el intersticio alveolar. También existen fibroblastos activados en el intersticio⁶².

2-Organización alveolar

a-El proceso de organización se inicia con la formación de racimos de células inflamatorias fibrinoides. Estos racimos están constituidos por bandas de fibrina y

células inflamatorias como los linfocitos, algunos polimorfonucleares, y ocasionalmente plasmocitos y mastocitos⁶².

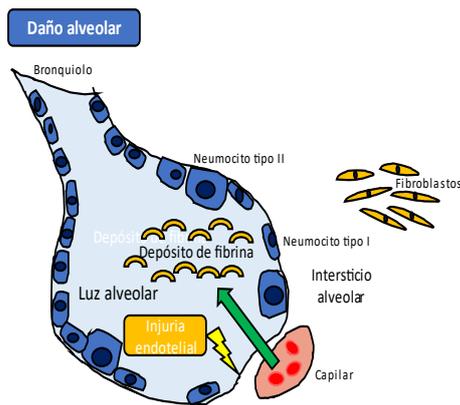
b-La siguiente etapa es la formación de brotes fibroinflamatorios: los fibroblastos emigran desde el intersticio hacia dentro de lumen alveolar, donde proliferan y se diferencian en miofibroblastos formando los brotes fibroinflamatorios (cuerpos de Masson) que son la característica de la neumonía organizada⁵⁴.

c-La tercera y última etapa del proceso de organización se caracteriza por los brotes fibróticos maduros. Las células inflamatorias han desaparecido en la mayoría de los brotes y tampoco hay fibrina dentro de la luz alveolar. Los miofibroblastos se disponen en anillos concéntricos alternados con capas de tejido conectivo⁶². La matriz de tejido conectivo de los brotes intraalveolares está formada al inicio por fibronectina, colágeno tipo III y proteoglicanos. En los brotes fibróticos maduros la matriz está constituida por manojos de fibras finas de colágeno tipo I sostenidas por fibrillas de colágeno y procolágeno tipo III y fibrina⁶². Esta matriz laxa de tejido conectivo donde predomina el colágeno tipo III, es más susceptible a la degradación y revertir el proceso fibrótico⁶³.

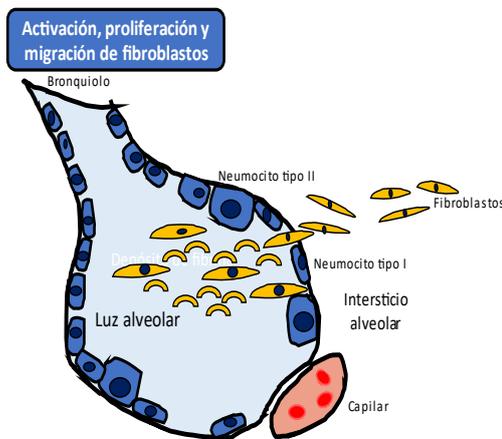
3-Remodelado

Los brotes fibróticos intraalveolares son remodelados dentro del intersticio. Se forman corpúsculos de colágeno que contienen fibrillas de colágeno y miofibroblastos que son recubiertos por las células epiteliales alveolares tipo I. Las células epiteliales alveolares proliferan y restauran la continuidad de la membrana capilar alveolar. Así se reconstituye la funcionalidad e integridad de la unidad alveolar^{55, 54}.

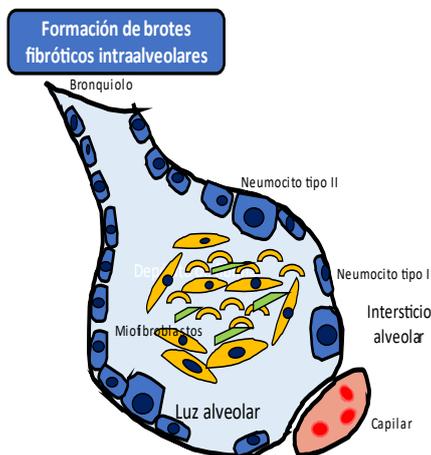
Figura 5: Mecanismo de organización intraalveolar



El daño epitelial alveolar ocasiona necrosis de los neumocitos tipo I con formación de grietas en la lámina basal y favoreciendo el drenaje de proteínas plasmáticas en la luz alveolar. Se favorece el depósito de fibrina intraalveolar.



Los fibroblastos activados proliferan y migran dentro del espacio alveolar a través de las grietas de la lámina basal.



Los fibroblastos activados proliferan y migran al alveolo a través de las grietas. Los fibroblastos se transforman en miofibroblastos productores de proteínas de matriz. Se constituyen los brotes fibróticos intraalveolares compuestos por miofibroblastos y matriz de tejido conectivo formada por fibras de colágeno, fibronectina y glicoproteínas.

1.2.3. Características clínicas de la NO

La NO se presenta en individuos de 50-60 años y se afectan ambos sexos de forma similar^{64, 62}. Es más frecuente en no-fumadores o exfumadores⁵⁵.

El inicio de los síntomas de la NO suele ser subagudo de semanas hasta algunos meses⁶⁵.

Las manifestaciones clínicas típicas de la neumonía organizada son tos seca (71% de los casos) y disnea de leve a moderada (62%)^{66, 67, 54}. La fiebre es frecuente (hasta un 44%). Entre el 10-15% presentan síntomas gripales como congestión nasal, cefalea, escalofríos, odinofagia, fatiga y artromialgias. Es rara la hemoptisis (menos al 5%)^{68, 54}. En la exploración física destaca la auscultación pulmonar de crepitantes (78%) y menos común la presencia de sibilancias (27%)⁵⁸. Los pacientes no presentan acropaquias⁶². Es frecuente que la sospecha de NO se plantee en un paciente con diagnóstico presuntivo de neumonía infecciosa que no responde al tratamiento antibiótico⁶⁹.

1.2.3.1. Variantes de presentación de la NO

Se han descrito diferentes variantes de la neumonía organizada clásica, las cuales explicaremos a continuación⁵².

Neumonía organizada focal

La neumonía organizada focal se presenta como una consolidación unilocal o cavitaria⁷⁰. Es una forma de presentación rara y se describe en menos del 15% de los casos⁷¹. Al diagnóstico los pacientes pueden presentarse con tos, disnea o dolor torácico, pero la mayoría suelen ser hallazgos casuales en personas asintomáticas⁷⁰. La resección es curativa y no suelen recidivar⁷¹.

Neumonía organizada fulminante

La enfermedad fulminante es la forma de presentación menos frecuente⁷². Las manifestaciones clínicas son tos persistente y disnea; también fatiga, pérdida de peso y fiebre^{73, 74}. El curso es agudo y la mayoría de los pacientes presentan afectación pulmonar bilateral (consolidaciones alveolares multifocales o afectación pulmonar infiltrativa difusa)⁷³. El desarrollo de la enfermedad es rápidamente progresivo con altos requerimiento de oxígeno e incluso ventilación mecánica^{74, 73}.

Neumonía organizada cicatricial

Esta variante de la neumonía organizada, denominada cicatricial, se presenta con nódulos bilaterales persistentes, en donde el espacio pulmonar es ocupado por tejido cicatricial de colágeno denso sin afectación de la arquitectura pulmonar circundante⁷⁵.

La neumonía organizada cicatricial parece ser un proceso benigno en donde las opacidades lineales son persistentes pero que no suelen progresar⁷⁶; sin embargo, se debe hacer diagnóstico diferencial con la neumonía intersticial fibrosante⁷⁷.

Neumonía organizada aguda y fibrinosa

Es una manifestación rara de neumonía organizada que se caracteriza por una distribución parcheada de “bolas de fibrina” distribuidas dentro de los alveolos. Puede ser idiopática o secundaria a otras causas como neumonitis por hipersensibilidad, infecciones, toxicidad farmacológica, neumonía eosinofílica o asociada a una enfermedad autoinmune⁷⁸. El diagnóstico definitivo requiere de la biopsia pulmonar y el tratamiento consiste en GC⁷⁹.

1.2.4. Características radiológicas de la NO

Las manifestaciones radiológicas características consisten en imágenes de consolidación parcheadas bilaterales en las regiones subpleurales y peribroncovasculares⁸⁰, que pueden contener broncograma aéreo y dilataciones bronquiales, así como áreas de vidrio deslustrado que coexisten con las zonas de consolidación⁵².

En la TCAR se observan opacidades perilobulares y el signo del halo inverso, que pueden encontrarse solos o junto a los demás hallazgos⁵². El signo del halo inverso se ha descrito en sólo una quinta parte de los casos pero parece ser muy específico⁸¹. El patrón perilobular se puede encontrar en más del 50% de los pacientes con NO⁸².

Las características radiológicas de la NO pueden dividirse en: patrones típicos y atípicos⁸³.

-Patrón típico

El patrón típico consiste en opacidades alveolares múltiples o consolidaciones periféricas con broncograma aéreo, que pueden estar delimitadas con áreas de vidrio deslustrado⁸⁴. Suelen ser bilaterales y asimétricas, de distribución parcheada o peribronquial en lóbulos inferiores. Tienen tendencia a migrar, desaparecer y reaparecer en otros sitios⁸³. Puede observarse en alrededor del 75% de los casos^{53, 84}.

-Patrones atípicos

Los patrones atípicos son descritos a continuación.

Patrón nodular

Entre el 15-50% de los casos pueden presentarse con nódulos (de 1-10 mm de diámetro) generalmente de distribución bilateral⁸⁵. Pueden ser sólidos, semisólidos o con vidrio deslustrado. A veces los nódulos tienen bordes espiculados y de apariencia maligna; otras veces están cavitados y hacen sospechar tuberculosis o émbolos sépticos⁵³.

Patrón perilobular

Las anomalías perilobulares son bandas curvadas o en forma de arcada del parénquima consolidado de bordes difusos y con engrosamiento del septo interlobular, alcanzando la superficie de la pleura⁵³, y se parece a un arco romano⁸³.

Patrón en empedrado

El patrón en empedrado se produce con la combinación de áreas de vidrio deslustrado adyacente a áreas focales de consolidación y engrosamiento septal⁵³. Es una presentación rara de la NO y se debe diferenciar de otras enfermedades como la sarcoidosis, infecciones y otras neumopatías intersticiales⁸³.

Patrón de fibrosis progresiva

En algunos casos podemos encontrar reticulaciones basales subpleurales y distorsión de la arquitectura similar a la neumonía intersticial no específica⁵³. Esta forma de presentarse se asocia a mal pronóstico y puede evolucionar a panal de abeja⁸³.

Signo del halo inverso

Es característico de la neumonía organizada, aunque no es patognomónico. El signo del halo inverso o “*atoll sign*”⁸³ es un área de vidrio deslustrado rodeada de un anillo de parénquima consolidado, con bordes lisos o espiculados⁵³.

Opacidades lineales y en banda

Son bandas radiales gruesas de consolidación mayores de 8 mm con broncograma aéreo que se extienden hacia la pleura. Si se encuentran, son muy sugestivas de una NO⁵³.

Otros hallazgos radiológicos

También puede presentar adenopatías mediastínicas y derrame pleural⁸⁵.

1.2.5. Evaluación y diagnóstico de la neumonía organizada

Para el adecuado diagnóstico se recomienda un abordaje multidisciplinar.

Análisis de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. Es frecuente la elevación de los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). También se suele elevar el recuento de leucocitos⁵⁵.

Lavado bronquioalveolar

En el lavado bronquioalveolar (LBA) podemos observar un patrón mixto, constituido por un porcentaje aumentado de linfocitos (20-40%), neutrófilos (10%) y menor proporción de eosinófilos (5%). El ratio de linfocitos CD4:CD8 suele estar disminuido^{87, 55}.

El recuento celular del LBA puede ser de utilidad para descartar otras enfermedades y/o causas. El cultivo del LBA puede demostrar una infección activa. El análisis citológico del LBA también sirve para descartar neoplasias. Un elevado porcentaje de eosinófilos puede hacer sospechar la presencia de una neumonía eosinofílica⁵⁵.

Pruebas funcionales respiratorias (PFR)

Es frecuente hallar un patrón restrictivo de leve a moderado^{69, 88}. En algunos estudios también se describen patrones obstructivos y mixtos⁶⁴, pudiendo ser normal entre 25%-43% de los casos^{64, 67}. Es frecuente la disminución en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) en hasta un 50% de los pacientes⁶⁴. También puede haber leve hipoxemia⁵⁵.

Biopsia bronquial

La decisión de realizar una biopsia pulmonar debe ser realizada por un equipo multidisciplinar, ya que muchas veces el manejo no requiere confirmación histopatológica, pero en otras si es necesario realizarla para confirmar el diagnóstico.

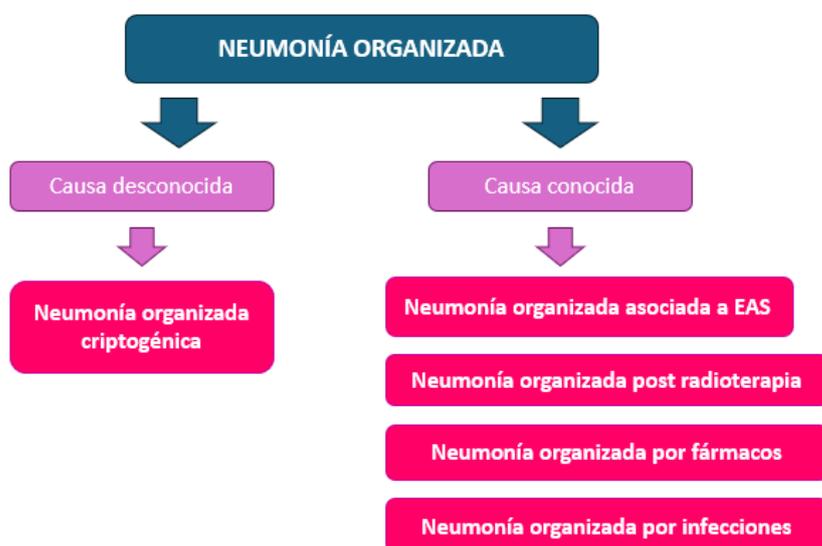
En el análisis histopatológico de la biopsia pulmonar los hallazgos característicos de una NO son los brotes de tejido de granulación compuestos por fibroblastos y miofibroblastos embebidos en tejido conectivo^{55, 89}. Se puede observar rollos intraluminales de tejido conectivo laxo que compromete el espacio alveolar, los conductos alveolares y a veces también a los bronquiolos⁹⁰. Una característica típica es la extensión del tejido de granulación de un alveolo al siguiente alveolo a través de los poros de Kohn, lo cual es conocido como patrón en mariposa^{55, 90}. La arquitectura global del pulmón esta preservada. En las paredes alveolares puede hallarse un infiltrado inflamatorio leve compuesto por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos^{54, 55}.

El hallazgo de inflamación crónica prominente en el intersticio, granulomas pobremente diferenciados, necrosis, microabscesos, metaplasia peribronquial, vasculitis, fibrosis intersticial, agregados linfoides o panalización, sugieren un diagnóstico alternativo^{54, 55}.

1.2.6. Clasificación de la neumonía organizada

La NO puede ser de causa desconocida (NOC) o puede ser secundaria a otras causas como las EAS, infecciones, etc⁹¹ (Figura 6).

Figura 6 : Principales causas de neumonía organizada



1.2.6.1. Neumonía organizada criptogénica

La NOC, previamente denominada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO)⁸⁸, es una forma de EPID. El término NOC fue acuñado por Davison y colaboradores para describir a 8 pacientes con neumonía organizada, sin evidencia de infección ni otra causa etiológica y que respondían favorablemente a los glucocorticoides⁹². Aunque las lesiones pulmonares en la NOC son predominantemente intraalveolares, se incluyen dentro de la clasificación de la EPID debido a su naturaleza idiopática y a que puede presentar un patrón infiltrativo con inflamación intersticial⁶².

La NOC afecta a ambos sexos de forma similar, con una edad media de presentación alrededor de 50-60 años. No está relacionada con el tabaquismo. Los síntomas clínicos iniciales consisten en cuadro catarral con tos, fiebre, malestar general y leve disnea. A veces anorexia y pérdida de peso. En la exploración física puede hallarse crepitantes difusos escasos⁵⁸. En las pruebas de imagen se pueden observar múltiples opacidades alveolares (NOC típica), opacidades solitarias (NOC focal) y opacidades infiltrativas (NOC infiltrativa)⁵⁷. La NOC se presenta con alteraciones ventilatorias de tipo restrictivo que suele ser leve o moderada. La capacidad de difusión de CO está reducida y la hipoxemia es de carácter leve⁶⁹. En el LBA se observa un patrón mixto que consiste en un aumento de linfocitos (20-40%), neutrófilos (10%) y eosinófilos (5%). La relación linfocitos CD4/CD8 suele estar disminuida⁹³.

1.2.6.2. Neumonía organizada de causa conocida

La NO puede ser causada por infecciones de origen viral o bacteriano; por EAS, asociarse a enfermedad injerto contra huésped, trasplante de médula ósea o trasplante pulmonar; también puede ser secundaria a toxicidad farmacológica o radioterapia, tumores pulmonares, colitis ulcerosa y síndrome mielodisplásico. Además, se describe también la NO asociada a colestasis y por exposición a pintura en aerosol⁵⁸.

Describiremos algunas de las más frecuentes:

-Neumonía organizada asociada a EAS- se explicará en el apartado **1.4**.

-Neumonía organizada post radioterapia

La radioterapia puede ser una causa de NO y debe diferenciarse de la fibrosis pulmonar post irradiación que se limita al aérea irradiada y es de causa no inmune. Se puede presentar en hasta el 1% de pacientes tras radioterapia por cáncer de mama. Los

síntomas de presentación consisten en fiebre, tos seca y disnea que puede aparecer desde meses hasta un año después de la radiación. La respuesta es favorable a los GC en el 80%, pero hasta un 15% se pueden cronificar y la mortalidad puede llegar al 5%⁹⁴.

-Neumonía organizada por fármacos

La NO puede desarrollarse posterior a tratamiento con diversos medicamentos. Puede ser difícil de determinar debido a que estos pacientes pueden tener una enfermedad autoinmune que podría ser la causa y en otros casos como en pacientes con neoplasias tratados con más de un medicamento que también pueden inducir una neumonía organizada. La resolución de la NO tras suspensión del fármaco es el mejor indicativo de causalidad⁹⁵. El tratamiento con GC y la suspensión del fármaco suelen ser suficientes para su resolución. Los fármacos relacionados con NO se resumen en la **Tabla 3**⁹⁵.

Tabla 3: Fármacos relacionados como causantes de neumonía organizada

Fármacos	Ácido amino salicílico	Hexamethonium	Sotalol
	Acebutolol	interferón Alfa	Sulfasalazina
	Acramin FWN	L-triptófano	Tacrolimus
	Amiodarona	Mesalazina	Ticlopidina
	Anfotericina	Minociclina	Vinabarbital- aprobarbital
	Bleomicina	Nilutamida	Sales de oro
	Busulfan	Paraquat	Cefalosporina
	Carbamazepina	Fenitoína	
Otros	Cocaína		

-Neumonía organizada por infecciones

La infección es una causa común de NO. Una de las primeras descripciones data de principios del siglo XX en pacientes con neumonía bacteriana^{97, 95}.

Existen casos de NO después de la infección por diversos virus entre los cuales se encuentran el virus de influenza A⁹⁸ y B⁹⁹, virus parainfluenza 3¹⁰⁰, virus de inmunodeficiencia humana¹⁰¹, varicela-zoster¹⁰², etc.

Entre las bacterias que pueden presentarse como NO se encuentran Legionella¹⁰³, Nocardia¹⁰⁴, Serratia¹⁰⁵, Mycoplasma^{106, 107}, etc. y muy raramente hay casos reportados de Mycobacterium tuberculosis¹⁰⁸.

La NO se ha asociado a numerosas infecciones (**Tabla 4**).

Tabla 4: Agentes infecciosos causantes de neumonía organizada (adaptado de Cordier⁹⁵).

Tipo de agente	Microorganismo
Bacterias	Chlamydia pneumoniae
	Coxiella burnetii
	Legionella pneumophila
	Mycoplasma pneumoniae
	Nocardia asteroides
	Pseudomonas aeruginosa
	Serratia marcescens
	Staphylococcus aureus
	Streptococcus grupo B
	Streptococcus pneumoniae
Micobacterias	Mycobacterium tuberculosis
Virus	Herpes virus/ herpes varicela zoster
	Virus de inmunodeficiencia adquirida
	Influenza
	Parainfluenza
Parásitos	Plasmodium vivax
Hongos	Cryptococcus neoformans

1.3. Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

Las EAS conforman un conjunto de enfermedades crónicas complejas caracterizadas por la desregulación del sistema inmune adaptativo e innato¹⁰⁹. También se las conoce como enfermedades del tejido conectivo o enfermedades reumatológicas sistémicas.

1.3.1. Generalidades y epidemiología

Las enfermedades autoinmunes (EA) comprenden un grupo heterogéneo de patologías donde, debido a una o varias alteraciones del sistema inmunitario, se produce una respuesta lesiva contra diferentes órganos o tejidos. Cuando se afectan varios órganos y sistemas se denominan enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)¹¹⁰.

La mayoría de las EAS presentan una predisposición por el sexo femenino con un ratio en pacientes adultos de mujer: hombre de 3:1¹¹⁰.

Las EAS pueden presentarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud¹¹⁰.

Por último, la distribución geográfica de las EAS es diferente según el tipo de enfermedad. En general hay más frecuencia de lupus eritematoso sistémico, miopatías inflamatorias y enfermedad de Kawasaki en pacientes afroamericanos, mientras que otras enfermedades como las vasculitis, arteritis de células gigantes y polimialgia reumática son más frecuentes en el norte de Europa¹¹⁰.

Las EAS tienen características comunes resultado de la inflamación persistente, afectación de múltiples órganos, tratamientos inmunosupresores y curso crónico que presentan. Como consecuencia de todo esto, la mortalidad global y las comorbilidades asociadas están aumentadas en los pacientes con EAS¹¹¹.

1.3.2. Etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes sistémicas

Cuando la respuesta inmune se produce contra un antígeno propio ocurre la autoinmunidad. La enfermedad autoinmune ocurre cuando el fenómeno autoinmune específico genera una condición patológica.

La etiología de las EAS es variada y fundamentalmente se basa en una combinación de factores ambientales (como el tabaco¹²⁵ y diversos fármacos^{126, 127}), factores genéticos^{113, 115, 116,117}), modificaciones epigenéticas^{116, 118, 119} y alteración de la inmunidad innata y adquirida. El desarrollo de una enfermedad autoinmune ocurre frecuentemente tras un desencadenante ambiental^{120, 121} en individuos con una base genética susceptible¹¹².

1.3.3. Clasificación de las enfermedades autoinmunes sistémicas

Las EAS presentan un conjunto de síntomas y signos diferenciales que permiten su agrupación en una enfermedad bien diferenciada.

Entre las EAS clásicamente se incluyen diferentes entidades donde destacan por su relevancia el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), la esclerosis sistémica (ES), el síndrome de Sjögren (SS), miopatías inflamatorias (MI), etc¹²⁸.

Sin embargo, muchas de las manifestaciones clínicas y marcadores de laboratorio son inespecíficos y en los estadios tempranos no siempre es posible realizar una clasificación denominándose Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (EITC)¹²⁹. Si cumple criterios de más de una enfermedad se clasifican como Síndrome de Superposición¹³⁰.

1.3.4. Manifestaciones respiratorias de las enfermedades autoinmunes sistémicas

El aparato respiratorio se encuentra afectado muy frecuentemente en las EAS. Pueden afectarse todas sus partes, incluyéndose la pequeña y gran vía aérea, la pleura, los vasos pulmonares y el tejido intersticial pulmonar¹³¹.

Existen ciertas afecciones predominantes en diferentes tipos de EAS¹³¹ (Tabla 5):

Tabla 5: Afectación pulmonar en las EAS

EAS	EPID	Vía aérea	Pleura	Vascular
ES	+++++	-/+	-/+	+++
AR	++	++++	+++	-/+
MI	++++	-/+	-	-/+
SS	+++	+++++	-/+	+
LES	+	-/+	++++	++

1.3.4.1. EPID asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (EPID-EAS)

La EPID es un hallazgo relativamente frecuente en las diferentes EAS y constituye una importante causa de morbilidad. El tipo de enfermedad intersticial y su evolución depende de la EAS de base¹³². Es fundamental realizar una evaluación multidisciplinaria cuidadosa de otros síntomas de una enfermedad autoinmune relacionados y valorar los diferentes autoanticuerpos¹³², y descartar infecciones y toxicidad farmacológica.

1.3.4.1.1. Epidemiología y manifestaciones clínicas de la EPID-EAS

Se estima que el 15% de los pacientes que debutan con EPID tiene una EAS de base¹³³.

Generalmente la EPID se presenta en pacientes con una enfermedad autoinmune sistémica ya conocida, pero también puede ser la primera y a veces la única manifestación de la enfermedad¹³⁴.

La prevalencia de EPID en las EAS en una revisión sistemática estima una prevalencia global de 0,5-10,2 por 100.000 hab⁶. La proporción de pacientes con EPID asociada a EAS que se estima que desarrollen un fenotipo fibrosante progresivo es del 16-40%⁶.

La prevalencia de EPID-EAS varía según las poblaciones estudiadas y según la enfermedad autoinmune subyacente. Aunque la EPID puede ocurrir en muchas EAS, la prevalencia es mayor en la ES^{136,137} y la AR¹⁴⁵; y también en algunos subgrupos de MI

como la dermatomiositis y síndrome antisintetasa¹³⁵. Los patrones más habituales asociados a cada tipo de EAS se resumen en la **Tabla 6**¹³¹:

Tabla 6: Patrones de EPID en las EAS

EAS	Patrón EPID
ES	NINE > > > NIU
AR	NIU ¹⁴⁸ > NINE > NO = DAD
MI	NINE ¹⁵⁰ = NO > DAD ^{153,154} > NIU ^{151,152}
SS	NINE ¹⁶⁰ > NID > NO = NIU = DAD
LES	NINE > DAD = NID = NO = NIU

DAD: daño alveolar difuso

NID: neumonía intersticial descamativa

1.3.4.1.2. Evolución y pronóstico de la EPID-EAS

En general, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con EPID-EAS es mejor que en las EPID idiopáticas si se comparan el mismo patrón histológico⁴. Sin embargo, las exacerbaciones agudas de las EPID en EAS también pueden presentar mal pronóstico¹⁶⁵. La EPID puede ocurrir en cualquier tipo de EAS con diferente frecuencia y severidad¹⁶⁶; pudiendo desarrollar una fibrosis pulmonar progresiva (FPP). Sin embargo, es más frecuente que ocurra en la ES y la AR. Hasta un 67% de los pacientes con ES presentan progresión de la afectación pulmonar a los 5 años¹⁶⁷ y en los pacientes con AR se estima un progresión del 40% a los 5 años²⁵. Los factores relacionados con el riesgo de progresión en la ES son el sexo masculino, raza afroamericana, afectación cutánea extensa y positividad para ac. anti-Scl-70¹⁶⁸. En la AR el sexo masculino, la edad avanzada, el hábito tabáquico y la positividad para el factor reumatoide (FR) y los ac. anti-péptido cíclico citrulinado (PCC) son factores de riesgo para presentar compromiso pulmonar¹⁶⁹. La afectación intersticial en la AR se caracteriza por un patrón tipo NIU y menos frecuente un patrón de NINE, y ambos suelen tener un curso progresivo¹⁷⁰. Más

raramente la afectación es un daño alveolar difuso o se presenta como neumonía organizada y el curso suele ser agudo¹⁷¹. En el SS los factores predisponentes para la aparición de EPID son el sexo masculino, la edad avanzada, hábito tabáquico y la positividad del FR y ac. anti-PCC¹⁷².

En los pacientes con MI la presencia de EPID es un factor pronóstico que se asocia a menor supervivencia¹⁷³; siendo la mortalidad mayor en los pacientes con MI que presentan EPID comparados con los que no la tienen¹⁷⁴. Algunos de los factores asociados para el desarrollo de EPID son mayor edad al inicio de la enfermedad, la positividad para ac. anti-Jo-1 y la presencia de artritis/artralgias¹⁷⁴. También la fiebre al inicio de la enfermedad¹⁷⁵ y la elevación de la PCR/VSG se han asociado a EPID. En cambio en las MI asociadas a neoplasias el riesgo de EPID es menor¹⁷⁶. Se han descrito varios factores de mal pronóstico en la EPID asociada a MI siendo factores independiente de mortalidad la edad mayor a 60 años, elevación de PCR mayor 1 mg/dL., saturación de O₂ menor al 95% y positividad para los ac. anti-MDA5¹⁷⁷.

En la EPID asociada a EAS la progresión de la enfermedad pulmonar puede estabilizarse con el tratamiento o como parte de la historia natural de la enfermedad o incluso un pequeño porcentaje puede mejorar¹⁷⁸ a diferencia de los pacientes con FPI que presentan un curso progresivo de la fibrosis¹⁷⁹.

En la ES, la frecuencia de EPID es más baja en los pacientes de origen europeo (en comparación con asiáticos y afroamericanos), presentando además menor deterioro de la función pulmonar y mejores índices de supervivencia¹⁸⁰.

Se han investigado biomarcadores para predecir la severidad, respuesta al tratamiento y progresión de la EPID asociada a EAS. Los niveles séricos de KL-6 están elevados en

pacientes con EPID asociada a EAS y tienen una correlación positiva con el grado de afectación medida por TCAR, reflejando la severidad de la afectación pulmonar¹⁸².

1.3.4.1.3. Tratamiento de la EPID asociada a EAS

Dependiendo del patrón de EPID y la EAS de base, el tratamiento es diferente.

Esclerosis sistémica

La afectación intersticial pulmonar inicial más común en la ES consiste en aéreas de vidrio deslustrado con opacidades reticulares que progresan a un patrón de panal de abejas¹⁸³. El tratamiento inicial tanto con CFM como con MMF ha demostrado eficacia clínica^{184,185}. Otro tratamiento que considerar es el tocilizumab^{186, 187}. Estos tratamientos se pueden utilizar en combinación con fármacos antifibróticos como el nintedanib^{188, 189, 190, 191}. En casos refractarios, se puede considerar el uso de RTX^{192, 193, 36}. En casos severos también se ha realizado el trasplante autólogo de células madre¹⁹⁴. Por último, se puede considerar el trasplante pulmonar.

Artritis reumatoide

En cuanto a la AR, las recomendaciones sobre el uso de GC en pacientes con patrones radiográficos inflamatorios recomiendan utilizar la menor dosis eficaz y el menor tiempo posible. Es el caso del subgrupo de pacientes con AR y EPID tipo NO o con daño alveolar difuso que presentan un curso agudo y en donde tienen mayor utilidad los GC. Como fármaco inmunosupresor, se prefiere el uso de MMF. Si el patrón de EPID presenta evolución a un fenotipo fibrosante progresivo, es recomendable asociar al tratamiento un antifibrótico como el nintedanib^{196,197} o la pirfenidona^{198,199}.

Miopatías inflamatorias

La EPID se observa en hasta el 80% de los pacientes con MI²⁰⁰ y presenta un amplio espectro en cuanto a severidad, velocidad de progresión, respuesta al tratamiento y pronóstico. Es por ello por lo que la colaboración multidisciplinaria (neumólogos, reumatólogos, radiólogos, etc.) es fundamental para su manejo. El diagnóstico temprano, la caracterización del paciente y la identificación de factores de mal pronóstico son claves para diferenciar pacientes con un patrón de NINE progresiva o de neumonía intersticial aguda que requieren un tratamiento inmunosupresor intensivo de pacientes con enfermedad leve²⁰¹. Para la inducción se suelen utilizar los GC orales o EV, seguido de inmunosupresores de forma precoz^{202,203, 204}. En los casos de enfermedad subaguda o severa con compromiso respiratorio en la inducción se recomiendan los GC EV asociados a RTX²⁰⁵ o CFM. Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) como terapia coadyuvante pueden ser de utilidad²⁰⁶. En los pacientes con EPID fibrosante progresiva se puede considerar el nintedanib²⁰⁹ y la pirfenidona²¹⁰.

Otras EAS

En el SS predominan los patrones tipo NIU y NINE²¹¹. Tampoco existen guías de tratamiento, pero se recomienda el uso de GC cuando hay un patrón inflamatorio, asociando AZA o MMF²¹². En casos refractarios se ha utilizado el RTX²¹³.

El LES puede presentar neumonitis aguda o una EPID de curso crónico. El tratamiento de inicio recomendado son los GC y si la respuesta es insuficiente se pueden añadir otros inmunosupresores como el MMF, CFM, AZA o las IgIV²¹⁶. En casos refractarios se han utilizado RTX y la plasmaféresis^{164, 217, 218}.

1.4. Neumonía organizada en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Las EAS son una causa conocida de NO. Entre las diferentes EAS, la NO ha sido descrita más frecuentemente en la AR, menos frecuentemente en el SS, en el LES y en las MI y más raramente en la ES. Aunque la mayoría de las veces, la NO asociada a EAS se manifiesta en una enfermedad autoinmune previamente conocida, en algunas ocasiones la NO se diagnostica previamente a la enfermedad autoinmune. Por lo que al igual que en las otras EPID, es importante investigar sobre otros síntomas sistémicos ante un caso de NO, sobre todo en mujeres jóvenes.

1.4.1. Características generales de la NO asociada a EAS

Una revisión de pacientes con NO y EAS encontró 32 casos bien documentados²¹⁹, con una edad media de 48,4 años y ligero predominio de mujeres. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron: tos no productiva (75%), disnea (62.5%) y fiebre (56%). Los hallazgos radiológicos consistieron en infiltrados multifocales bibasales (65,5%), un patrón intersticial (15,6%) y derrame pleural (2 casos)²¹⁹.

El tratamiento de primera línea suelen ser los GC aunque frecuentemente es necesario añadir otros inmunosupresores (CYC, AZA) e incluso terapias biológicas (RTX)²¹⁹.

Neumonía organizada en la artritis reumatoide

En la AR, la NO se puede presentar tras el diagnóstico de la enfermedad²²⁰; simultáneamente (y asociado a alta actividad de la artritis)²²¹ o a veces puede ser su manifestación inicial^{222, 223}. La mayoría de los pacientes presentan positividad para el FR²²⁴ y los ac. anti-PCC, incluso en los casos donde los síntomas articulares y el diagnóstico de la AR fue posterior a la NO²²¹. Generalmente se presenta en pacientes con brotes de su enfermedad articular²²¹.

En comparación con otros tipos de EPID (como NIU o NINE) que se pueden presentar, la NO es la menos frecuente y la considerada con mejor pronóstico²²¹. Sin embargo, se han descrito casos con desenlace fatal a pesar del tratamiento^{225, 221}.

La respuesta al tratamiento con GC suele ser favorable en la mayoría de los casos²²⁶, con recidivas ocasionales al bajar la dosis de GC por lo que suele ser necesario añadir otro inmunosupresor como el metotrexato²²¹. En raras ocasiones, la enfermedad es refractaria y se han utilizado pulsos de GC y CFM²²¹.

Por otro lado, existen numerosos reportes de casos donde la NO se ha atribuido a la toxicidad farmacológica de inmunosupresores (metotrexato, leflunomida) y terapias biológicas (infliximab, etanercept, tocilizumab, RTX) utilizadas en pacientes con AR^{221, 227-229, 230}. Las características clínicas y radiográficas son inespecíficas y no permiten diferenciar entre la NO asociada a AR y la secundaria en toxicidad farmacológica o infecciosa. El diagnóstico debe sospecharse cuando existe una clara relación temporal entre el inicio del fármaco y la aparición de los síntomas respiratorios²²¹.

Neumonía organizada en las miopatías inflamatorias

La NO puede ocurrir en el contexto de una MI²³¹ e incluso ser la primera manifestación de la enfermedad^{232, 233, 234}. En una revisión de 16 casos de la literatura, 9 presentaban polimiositis y 7 dermatomiositis, siendo la mayoría mujeres y la edad de presentación entre los 40-50 años. La NO fue la presentación inicial de 10/16 pacientes²³⁵. En algunos casos la miopatía inflamatoria con NO está asociada a la presencia de anticuerpos anti-Jo-1^{233, 236, 237}, y ser la primera manifestación del síndrome antisintetasa²³⁸. La respuesta al tratamiento con GC orales suele ser favorable²³², pero algunos casos se ha descrito un curso rápidamente progresivo con insuficiencia respiratoria aguda que requiere

tratamientos más agresivos con pulsos de GC y CFM²³⁹. El pronóstico de la NO en las miopatías inflamatorias parece ser mejor comparada con otras formas de afectación pulmonar (NIU y DAD)²³⁵. Sin embargo, la NO en pacientes con miopatía inflamatorias parece tener peor pronóstico que la NOC²¹⁹.

Neumonía organizada en el síndrome de Sjögren

La afectación pulmonar ocurre en el SS pero raramente en forma de NO. Sin embargo, existen casos reportados en donde puede ser la manifestación inicial²⁴⁰. Los síntomas de presentación suelen ser fiebre, tos y disnea. Además de las manifestaciones típicas de síndrome seco, también se ha descrito la asociación con poliartritis, purpura, crioglobulinemia y vasculitis cutánea^{219,241}. Los tratamiento usados son los GC, solos²⁴¹ o en combinación con inmunosupresores²¹⁹.

Neumonía organizada en la esclerosis sistémica

La NO es una manifestación pulmonar rara en los pacientes con esclerosis sistémica²⁴². Se describen tanto en pacientes con enfermedad cutánea limitada como en los que tienen afectación cutánea difusa²¹⁹. Los síntomas de presentación de la NO más frecuentes son fiebre, tos y disnea²¹⁹. Algunos casos mejoran con el tratamiento con GC^{219,242}. En cambio, otros pacientes requieren añadir inmunosupresores (AZA y CFM)²⁴³, en especial si la NO está asociada a un patrón de NINE²⁴⁴.

Neumonía organizada en el lupus eritematoso sistémico

La NO se encuentra dentro de las numerosas manifestaciones pulmonares del LES^{245, 246}, siendo fiebre, tos y disnea los síntomas más habituales de presentación²¹⁹.

Se ha reportado como manifestación inicial del LES^{245, 247, 248} y también en pacientes con afectación concomitante de otros órganos (como glomerulonefritis, artritis, anemia, citopenias, etc²¹⁹) y alta actividad de la enfermedad^{249, 248}. También en pacientes con LES y síndrome antifosfolípido²⁵⁰. La respuesta al tratamiento con GC suele ser favorable²⁴⁵, aunque en muchos caso es necesario el uso de inmunosupresores como tacrolimus, CFM, MMF y terapia biológicas como el belimumab^{219, 248}.

1.4.2. Evolución y pronóstico de la NO asociada a EAS

En las EAS, la NO puede ser la presentación principal de enfermedad pulmonar con un mínimo componente de otro patrón como la NINE. Dentro de las NII, la NO parece tener mejor evolución y buena respuesta al tratamiento²²³. Sin embargo, el pronóstico de las NO asociadas a EAS no está tan claramente establecido.

Según algunos estudios la NO asociada a EAS parece presentar mayor frecuencia de recaídas²⁵¹, una menor tasa de respuesta completa así como mayor frecuencia de enfermedad residual en comparación con al NOC^{252, 253}. Sin embargo otros autores no encuentran diferencias en la respuesta ni recaídas²⁵¹.

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de entidades que, aunque tienen en común la afectación del parénquima pulmonar, no todas presentan la misma evolución. Las EPID se pueden presentar en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) y el pronóstico de la enfermedad pulmonar es diferente cuando ocurre en el contexto de una EAS.

La neumonía organizada (NO) es una entidad distintiva que se puede presentar en pacientes con una EAS o como consecuencia de otras causas (infecciones, tratamientos farmacológicos, radioterapia, etc.) o ser de causa desconocida (NOC).

Por tanto y considerando la NO, puede ser que las características de la NO sean diferentes en los pacientes con EAS, pudiendo hipotetizar que cuando la NO se presenta asociada a una EAS, el comportamiento es diferente que cuando se presenta asociada a otras causas.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Principal

- Determinar las características diferenciales de la neumonía organizada asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas respecto a la neumonía organizada de otras causas.

3.2. Objetivos Secundarios

- Describir las características clínicas de la neumonía organizada asociada o no a enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Determinar si la NO asociada a EAS presenta diferencias en su presentación en comparación con la neumonía organizada no asociada a EAS.
- Determinar si la NO asociada a EAS presenta diferencias en el abordaje terapéutico en comparación con la neumonía organizada no asociada a EAS.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1. Introducción

Estudio retrospectivo realizado en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa del subtipo Neumonía Organizada procedentes de un centro hospitalario de tercer nivel (Hospital Universitario de la Creu i Sant Pau) desde enero de 1999 a diciembre de 2017.

4.1.2. Características de la muestra

La muestra comprende la revisión sistemática de los datos presentes en la historia clínica de los pacientes del centro hospitalario recogidos de manera retrospectiva y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión

4.1.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes que presentaran una enfermedad intersticial pulmonar subtipo neumonía organizada diagnosticada por una prueba de imagen (tomografía computada de alta resolución-TCAR). La definición de neumonía organizada fue la usada por la *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary*)¹¹ que define como neumonía organizada los siguientes hallazgos:

- 1- *Características radiológicas*: consolidaciones bilaterales parcheadas.

2- *Características tomográficas*: consolidaciones parcheadas y/o nódulos de distribución subpleurales y peribronquiales.

De estos pacientes se identificó a aquellos que presentaban una enfermedad autoinmune sistémica. Para determinar la presencia o no de una enfermedad autoinmune sistémica se utilizaron los respectivos criterios clasificatorios: esclerosis sistémica²⁵⁴, artritis reumatoide²⁵⁵, miopatías inflamatorias^{256, 257}, síndrome de Sjögren primario^{258,259}, lupus eritematosos sistémico²⁶⁰ y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo^{261, 262}.

También se reclutaron a los pacientes con neumonía organizada secundaria a fármacos, radioterapia, infecciones, de causa desconocida (criptogénica) u otras causas.

Criterios de exclusión

Pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial sin confirmación radiológica del diagnóstico de neumonía organizada.

Pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial diferente a neumonía organizada.

4.1.4. Procedencia de los pacientes

Toda la información de los pacientes procedió de los datos clínicos, analíticos y de las pruebas complementarias recogidas de las historias clínicas de las consultas externas del hospital y realizadas desde el inicio del estudio con la inclusión del paciente en la cohorte hasta la finalización de la recogida en diciembre 2017.

4.1.5. Medios

Se recogieron retrospectivamente los datos de la historia clínica electrónica procedente del hospital. Los datos clínicos, pruebas complementarias y variables recogidas se definen más adelante. Las variables se incluyeron en un registro mediante el programa Microsoft Office Excel y Access 2010.

4.2. Métodos

4.2.1. Introducción

Se recogieron en los pacientes con neumonía organizada las diferentes variables detalladas a continuación durante el seguimiento clínico desde su diagnóstico inicial hasta la finalización de recogida de datos en diciembre 2017 o la pérdida de controles, abandono de los controles o fallecimiento del paciente.

4.2.2. Variables demográficas

Se recogieron las siguientes variables demográficas: edad, sexo y hábito tabáquico.

4.2.3. Variables clínicas

Se recogieron las siguientes variables clínicas: edad al diagnóstico de la neumonía organizada (NO) y tiempo de evolución, fecha de inicio de los síntomas de la enfermedad pulmonar (principalmente la disnea) y tipo de síntomas asociados (fiebre, rash y fenómeno de Raynaud), presencia de enfermedad autoinmune sistémica (EAS) previa, concomitante o posterior al diagnóstico de la NO, tipo de enfermedad autoinmune y fecha de diagnóstico y tiempo de evolución de la EAS, presencia de fármacos, enfermedades, tóxicos o infecciones causantes de la NO, y ausencia de causas conocidas de NO y por lo tanto el diagnóstico de neumonía organizada criptogénica.

4.2.4. Variables de función pulmonar

Se recogieron las siguientes variables de las pruebas de función respiratoria al inicio y a la finalización del seguimiento: la capacidad pulmonar total (CPT), CVF, VEF1 y DLCO.

4.2.5. Pruebas de imagen: tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR)

Se recogieron los informes de las pruebas de imagen al diagnóstico de la neumonía organizada y cuando se finalizó el seguimiento de los pacientes. Se evaluó la evolución de la enfermedad pulmonar según había presentado resolución de la NO, mejoría, estabilidad o evolución a fibrosis u otros patrones de enfermedad pulmonar.

4.2.6. Variables del lavado bronquiloalveolar

Se recogieron las siguientes variables del lavado bronquiloalveolar al inicio de la enfermedad pulmonar: recuento de macrófagos, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, hemosiderófagos y lipófagos. Además, se recogieron: recuento de linfocitos T CD4+ y CD8+, recuentos de linfocitos B y recuento de células NK.

4.2.7. Variables capilaroscópicas

Las variables capilaroscópicas consideradas fueron la presencia de patrones esclerodermiforme inicial, esclerodermiforme activo y esclerodermiforme tardío, según la clasificación de Cutolo y colaboradores²⁶³.

4.2.8. Parámetros de laboratorio e inmunológicos

Se recogieron los siguientes parámetros de laboratorio: hemograma completo, reactantes de fase aguda (VSG y PCR), creatinina, urea, enzimas hepáticas y creatinina quinasa (CK).

Los parámetros inmunológicos que se recogieron fueron: presencia de factor reumatoide, anticuerpos anti-PCC, presencia y patrón de ANA por IFI (moteado, homogéneo o nucleolar), presencia de autoanticuerpos específicos para esclerosis sistémica y miopatías inflamatorias.

4.2.9. Variables de tratamiento

Se recogieron de forma retrospectiva las siguientes variables de tratamiento: uso de pulsos de glucocorticoides (GC), uso de GC orales, duración de tratamiento con GC y fecha de suspensión, reinicio de tratamiento con GC o permanencia.

Se recogieron los siguientes tratamientos con inmunosupresores, antifibróticos e inmunomoduladores (dosis, duración de tratamiento, motivo de retirada y efectos adversos): micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida, tacrolimus, anti-TNF, tocilizumab, rituximab, abatacept, ciclosporina, nintedanib, inmunoglobulinas y plasmaféresis.

4.2.10. Variables de seguimiento

Se recogieron las siguientes variables de seguimiento: fallecimiento y causa de muerte (relacionada con enfermedad, tratamientos, infecciones, cáncer u otras), presencia de cáncer, requerimiento de oxigenoterapia y trasplante pulmonar.

4.3. Análisis estadístico

La estadística descriptiva de las variables de la cohorte de pacientes con neumonía organizada asociada a EAS o secundaria a otras causas se realizó detallando número de casos y porcentaje de pacientes en las variables cualitativas, mientras que en las

variables cuantitativas se calculó la media, desviación estándar (DE), la mediana, los percentiles 25 y 75, y el intervalo de confianza del 95%.

La prueba estadística aplicada en las variables cualitativas fue la prueba exacta de Fisher y la prueba t de Student para los datos independientes en las variables cuantitativas.

Para la evaluación del cambio durante el seguimiento de las variables de función pulmonar y la afectación radiológica evaluada por TCAR con respecto al inicio de la enfermedad entre los dos grupos de estudio, en las variables cuantitativas la significación estadística del cambio se calculó mediante la prueba t de Student para datos apareados, mientras que en las variables cualitativas se aplicó la prueba de McNemar. Con respecto a la comparativa entre grupos, se aplicó la prueba de la U de Mann Whitney en las variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher en las variables cualitativas.

Se consideró un nivel de significancia estadística si $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 22 (IBM, Chicago, Illinois, EE.UU).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Descripción general de la muestra

Se recogieron los datos de un total de 75 pacientes con diagnóstico de Neumonía Organizada (NO) entre los años 1999 y 2017, excluyéndose 5 casos por falta de información.

Se consideró que la neumonía organizada no estaba asociada a una enfermedad autoinmune sistémica (EAS) en 57 pacientes (*grupo NO no asociado a EAS*; 81,4%) mientras que 13 pacientes presentaban como causa subyacente una EAS (*grupo NO asociado a EAS*; 18,6%).

5.1.1. Características epidemiológicas y clínicas

De los 70 pacientes que finalmente se analizaron 42 (60%) eran hombres y 28 (40%) mujeres, con una edad media de $70,9 \pm 13,4$ años.

33 de los 70 pacientes (47,1%) tenían antecedentes de hábito tabáquico, siendo de estos pacientes fumadores activos únicamente 2, mientras que nunca habían fumado 37 pacientes (52,9%).

La edad media al diagnóstico de NO se produjo a los $65,8 \pm 13,6$ años.

21 pacientes (30%) estaban diagnosticados de alguna enfermedad autoinmune sistémica (EAS) previa o simultáneamente al diagnóstico de la NO. Las EAS identificadas fueron artritis reumatoide (AR) en 6 casos, miopatía inflamatoria (MI) en 5 casos, síndrome de Sjögren (SS) en 4 casos, esclerosis sistémica (ES) en 3 casos, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) en 2 pacientes y un caso de lupus eritematoso sistémico (LES).

Respecto a la etiología de la neumonía organizada, se atribuyó como causa subyacente la enfermedad autoinmune en 13 (18,6%) de los 21 pacientes que tenían una EAS (**Tabla 7**).

Tabla 7: Pacientes con EAS y causas de la NO

EAS-n	21	NO asociada a EAS	NO asociada a toxicidad farmacológica/radioterapia	NO asociada a infección	NO asociada a nefropatía
AR	6	2	4		
MI	5	5			
SS	4	1	1	1	1
ES	3	3			
EITC	2	2			
LES	1		1		

Otras causas identificadas de neumonía organizada fueron la toxicidad farmacológica y radioterapia en 20 pacientes (28,6%), infecciosa en 15 pacientes (21,4%), broncoaspirativa en 3 enfermos (4,3%) y otras causas en 5 pacientes (7,1%): 1 caso de nefropatía membranosa, 1 caso de espondilitis anquilosante, 1 caso de enfermedad de Crohn, 1 caso de síndrome mielodisplásico y 1 caso de trasplante de médula ósea con enfermedad injerto contra huésped. No se filió la etiología y se orientó como criptogénica en 14 casos (20%).

Uno de cada 5 pacientes con NO tenía antecedentes de neoplasia (20%). Los tipos de cáncer más frecuentes fueron linfoma en 5 pacientes (7,14%), cáncer de mama en 4 pacientes (5,71%), cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de próstata, leucemia y síndrome mielodisplásico en 1 paciente respectivamente.

El inicio de los síntomas se produjo una media de $25,9 \pm 107,43$ días antes del diagnóstico de la NO. El síntoma principal fue la disnea en 60 pacientes (85,71%), seguido de fiebre

en 38 casos (54,3%), fenómeno de Raynaud en 7 pacientes (10%) y rash cutáneo 4 pacientes (5,7%).

Siete pacientes (10%) fallecieron durante el seguimiento. Las causas documentadas de muerte fueron debido a enfermedad pulmonar e infección en 1 paciente (1,4%), por cáncer en 1 paciente (1,4%) y por otras causas en 5 pacientes (7,1%).

Las características clínico-epidemiológicas se resumen en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Características generales de la muestra	
Característica	Neumonía organizada (n=70)
Sexo masculino -n (%)	42 (60)
Edad media -años	70,9 ±13,4
Edad media al diagnóstico de NO -años	65,8±13,6
Hábito tabáquico -n (%)	33 (47,1)
EAS -n (%)	22(30)
AR	6
MI	5
SS	4
ES	3
EITC	2
LES	1
Inicio síntomas -días	25,9±107,43
Disnea -n (%)	60 (85,71)
Fiebre -n (%)	38 (54,3)
Fenómeno de Raynaud -n (%)	7(10)
Rash -n (%)	4(5,7)
Causas de NO	
Tóxicos -n (%)	20(28,6)
Infección -n (%)	15(21,4)
Criptogénica -n (%)	14(20)
EAS -n (%)	13(18,6)
Broncoaspiración -n (%)	3(4,3)
Otras -n (%)	5(7,1)
Neoplasia -n (%)	14(20)
Exitus -n (%)	7(10)

5.1.2. Características serológicas

Las características serológicas de la muestra se resumen en la **Tabla 9**.

43 pacientes tenían valores de proteína C reactiva (PCR), mostrando una media basal de $79,45 \pm 73,68$ mg/L. La PCR fue >100 mg/L en 15 pacientes (21,43%) y >50 mg/L en 26 casos (37,14%).

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) se observó en 20 pacientes (28,6%).

Respecto a los autoanticuerpos específicos se observaron anticuerpos (ac.) asociados a miositis en 8 casos (11,4%), ac. anti-Ro52 en 6 pacientes (8,6%), ac. anti-Ro60 en 4 pacientes (5,7%), ac. anti-La en 4 pacientes (5,7%), anti-Scl-70 en 2 pacientes y los ac. anti-U1RNP, anti-RNA-polimerasa III y ac. anti-DNA se dieron en 1 paciente respectivamente.

Además, se detectaron títulos elevados de factor reumatoide (FR) y ac. anti-péptido cítrico citrulinado (PCC) en 20 (28,6%) y 4 (5,7%) pacientes respectivamente.

Por último, presentaron positividad para anticoagulante lúpico 2 pacientes (2,9%), para ac. anticardiolipina 2 pacientes (2,9%) y para ac. anti- β 2-glicoproteína 1 paciente (1,4%).

Parámetro	Valor
PCR -n (mg/L)	79,45±73,68
ANA -n (%)	20(28,6)
Ac. miositis -n (%)	8(11,4)
Ac. anti-Ro52 -n (%)	6 (8,6)
Ac. anti-Ro60 -n (%)	4 (5,7)
Ac. anti-La -n (%)	4 (5,7)
Ac. anti-U1RNP -n (%)	1 (1,4)
Ac. anti-Scl-70-n (%)	2 (2,9%)
Ac. anti-RNA-polimerasa III-n (%)	1 (1,4)
Ac. anti-DNA-n (%)	1 (1,4)
Factor reumatoide -n (%)	20 (28,6)
Ac. anti-PCC -n (%)	4 (5,7)
Anticoagulante lúpico -n (%)	2 (2,9)
Ac. anti-cardiolipina -n (%)	2 (2,9)
Ac. anti- β 2-glicoproteína -n (%)	1 (1,4)

5.1.3. Características del lavado bronquioalveolar

En 41 pacientes se obtuvieron muestras mediante lavado bronquioalveolar (LBA), con una celularidad que presentaba una media de 44,4% \pm 19,3 de macrófagos, 24,6% \pm 18,1 de linfocitos y 16,3% \pm 15,1 de neutrófilos. Se analizó las poblaciones de linfocitos en 22 pacientes con un predominio de linfocitos T (91,09% \pm 8,85), donde se encontró una media de 47.1% \pm 20,9 de CD4+ y una media de 41,3% \pm 23,8 de CD8+.

5.1.4. Características de las pruebas de función respiratoria

Durante el período de estudio 65 pacientes tenían 1 prueba, 49 tenían 2, 36 tenían 3 y 20 pacientes se habían realizado al menos 4 pruebas funcionales respiratorias (PFR).

El porcentaje de la capacidad vital forzada media (%CVF) en el diagnóstico de NO era del 74,86 \pm 19,4% del valor predicho.

En los 49 casos donde se habían realizado 2 PFR, el % CVF inicial media fue 73,14 \pm 20,25% y la CVF media final fue 87,47% \pm 23,04, con una mejora media de 14,33 \pm 2,16% ($p < 0,000$). En estos 49 casos el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer minuto (%VEF1) medio inicial fue 72,27 \pm 20,29% y el %VEF1 final medio fue 83,65 \pm 23,23%, con una mejora de valores media de 11,39 \pm 15,48% ($p < 0,000$).

En los 26 casos con porcentajes de los valores de la difusión de CO (%DLCO), su valor medio inicial y final fue 68,19 \pm 20,13% y 72,35 \pm 23,16% respectivamente, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p > 0,2$). Tampoco se objetivaron diferencias entre los valores iniciales y finales del porcentaje de la capacidad pulmonar total (%CPT) en los 20 casos donde se poseían los valores (84,25% \pm 14,96 vs 90,1% \pm 20,99; $p = 0,074$).

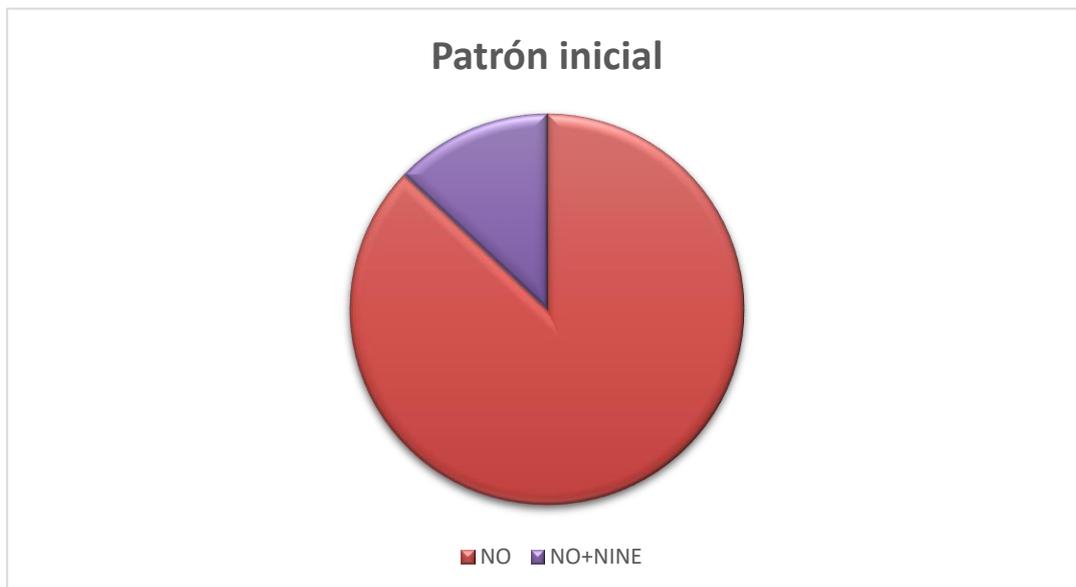
Cuatro pacientes (8,16%) presentaron progresión con una disminución de %CVF mayor al 5% y también 4 pacientes (15,38%) progresaron con disminución del %DLCO más del 10%. La **Tabla 10** recoge las características de las PFR de los pacientes.

Tabla 10: Características de las PFR		
CVF % inicial	73,14 ±20,25	(p<0,000)
CVF % final	87,47 ±23,04	
VEF1-inicial%	72,27 ±20,29	(p <0,000)
VEF1-final %	83,65 ±23,23	
DLCO-inicial %	68,19 ±20,13	(p>0,2)
DLCO-final%	72,35 ±23,16	
CPT-inicial %	84,25 ±14,96	(p= 0,074)
CPT-final %	90,10 ±20,99	

5.1.5. Características radiológicas pulmonares

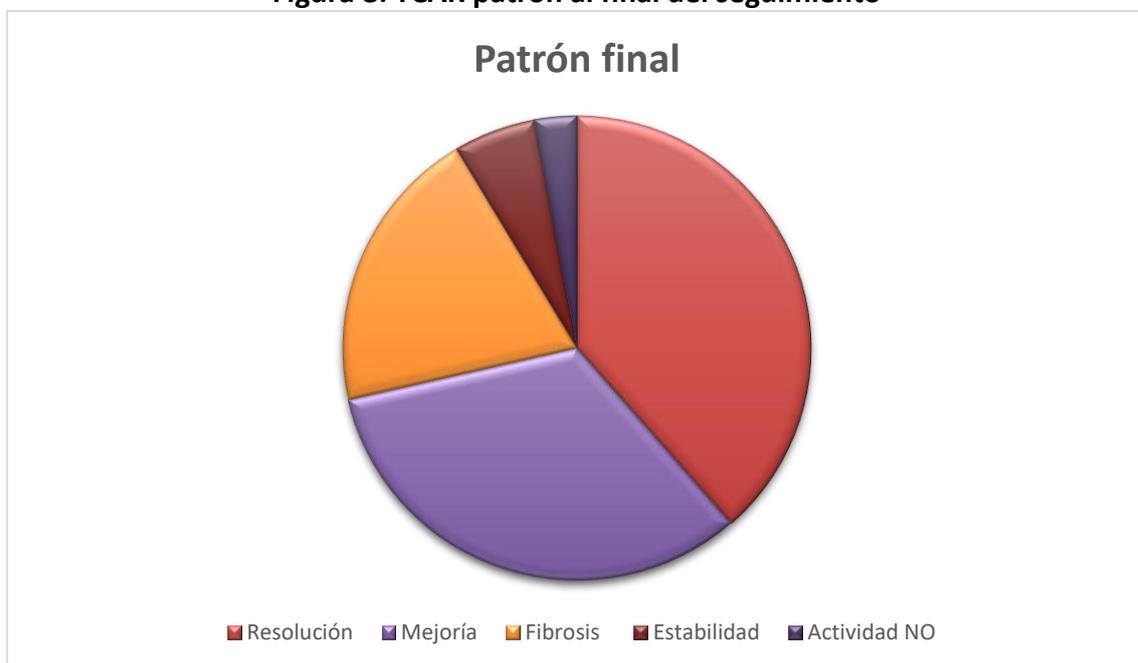
La tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) inicial mostró un patrón exclusivo de neumonía organizada en 61 casos (87,1%) y un patrón de NO asociada a neumonía intersticial no específica (NINE) en 9 casos (12,9%) (**Figura 7**).

Figura 7: TCAR patrón inicial



Durante el seguimiento la mayoría de los pacientes presentaron un patrón radiológico de resolución completa de la NO (27 pacientes; 38,6%), mejoría en 23 casos (32,9%), evolución a fibrosis en 14 pacientes (20%), estabilidad de las lesiones en 4 casos (5,7%) y persistencia de actividad de la NO en 2 casos (2,9%) (Figura 8).

Figura 8: TCAR patrón al final del seguimiento



De los 9 pacientes que al inicio presentaron un patrón de NO + NINE, la evolución final fue fibrosis en 4 casos (44,44%), mejoría en 2 casos (22,22%), resolución en 2 casos (22,22%) y estabilidad en 1 caso (11,11%). De los 61 casos que sólo tenían patrón de NO, 10 evolucionaron a fibrosis (16,4%). La presencia de fibrosis al final del seguimiento pareció ser superior en los pacientes que presentaban patrones iniciales de NO+NINE respecto a los casos con NO($p=0,05$).

5.1.6. Tratamiento farmacológico de la NO

La mayor parte de los enfermos con NO recibieron tratamiento con glucocorticoides (85,7%) siendo el tiempo medio de uso 255,58 (\pm 238,8) días. La administración en emboladas solamente se recogió en 2 casos (2,9%). 24 pacientes (34,3%) mantuvieron su uso y 12 pacientes (17,1%) precisaron reiniciar por recidiva de la enfermedad.

Además, recibieron otras terapias 14 pacientes donde el fármaco más utilizado fue el micofenolato mofetil en 10 pacientes (14,3%). Los diferentes tratamientos utilizados se detallan en la **Tabla 11**.

En la evolución requirieron oxigenoterapia 4 pacientes (5,7%).

Ningún enfermo requirió trasplante pulmonar.

Tabla 11: Tratamientos de todos los pacientes

Fármaco	Pacientes-n (%)
Glucocorticoides	60 (85,7)
Micofenolato	10 (14,3)
Ciclofosfamida	3 (4,3)
Azatioprina	3 (4,3)
Metotrexato	1 (1,4)
Tacrolimus	2 (2,9)
Anti-TNF	1 (1,4)
Tocilizumab	3 (4,3)
Rituximab	6 (8,6)
Abatacept	1 (1,4)
Igs	1 (1,4)
Ciclosporina	1 (1,4)
Nintedanib	1(1,4)

5.2. Descripción de pacientes con neumonía organizada asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas

13 pacientes con neumonía organizada presentaban como causa subyacente una enfermedad autoinmune sistémica (EAS) siendo clasificadas como- grupo *NO asociado a EAS*.

5.2.1. Características epidemiológicas y clínicas

En el *grupo NO asociada a EAS* la edad media era de 67,3 ±9,92 años y la edad al diagnóstico era de 61,38± 10,63 años.

Predominó el sexo femenino; con un total de 10 mujeres (76,9%) y 3 hombres (23,1%).

Tenían antecedente de hábito tabáquico 4 pacientes (30,8%) y nunca habían fumado 9 pacientes (69,2%). No había ningún fumador activo en este grupo.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas fueron: miopatía inflamatoria (MI) en 5 pacientes (38,5%), esclerosis sistémica (ES) en 3 pacientes (23,1%), enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) en 2 pacientes (15,4%), artritis reumatoide (AR) en 1 paciente (7,7%), AR y síndrome de Sjögren (SS) en 1 paciente (7,7%) y SS en 1 paciente (7,7%). El diagnóstico de la NO precedió a la aparición de la EAS una mediana de 5 (-1708; 308) días. La relación entre la aparición de la NO y el diagnóstico de la EAS se describen en la **Tabla 12**.

Tabla 12: Tipo de EAS y aparición de la NO

EAS	Total n- (%)	EAS previa	NO previa	Concomitante
MI	5(38,5)	2	1	2
ES	3(23,1)	1	1	1
EITC	2(15,4)		1	1
AR	1(7,7)		1	
AR+SS	1(7,7)			1
SS	1(7,7)		1	

El tiempo desde la aparición de los síntomas, principalmente la disnea, hasta el diagnóstico de la NO fue de una media de 51,36 ±33,52 días.

Las manifestaciones clínicas al inicio de la NO fueron disnea en 11 pacientes (84,6%).

Otros síntomas fueron fiebre en 6 pacientes (46,2%), rash en 4 pacientes (30,8%) y fenómeno de Raynaud en 5 pacientes (38,5%).

Requirieron oxigenoterapia 2 casos (15,4%).

No hubo ningún caso de cáncer, ni tampoco hubo ningún fallecimiento en este grupo.

Las características clínico-epidemiológicas se resumen en la **tabla 13**.

Tabla 13: Características generales de la NO asociada a EAS	
Característica	NO asociada a EAS n=13 (%)
Sexo femenino -n (%)	10 (76,9)
Edad media -años	67,3 ±9,92
Edad al diagnóstico de NO -años	61,38±10,67
Hábito tabáquico -n (%)	4 (30,8)
EAS -n (%)	13(100)
MI	5(38,5)
ES	3(23,1)
EITC	2(15,4)
AR	1(7,7)
AR+SS	1(7,7)
SS	1(7,7)
Inicio síntomas -días	51 (±33,52)
Disnea -n (%)	11(84,6)
Fiebre -n (%)	6(46,2)
Fenómeno de Raynaud -n (%)	5(38,5)
Rash -n (%)	4(30,8)
Neoplasia -n (%)	0
Exitus -n (%)	0
Oxigenoterapia -n (%)	2(15,4)

5.2.2. Características serológicas

Las características serológicas más destacables fueron la presencia de PCR al diagnóstico de 45,21 ±40,73 mg/L y los valores de CKs de 58 ±18,46 U/L.

Se realizaron marcadores de enfermedades autoinmunes. Mostraron positividad para el factor reumatoide (FR) 6 pacientes (46,2%) y para el ac. anti-PCC 2 pacientes (15,4%). Los ANA fueron positivos en 6 casos (46,2%). El ac. anti-Ro52 fue positivo en 5 casos (38,5%), el ac. anti-Ro60 fue positivo en 2 casos (15,4%), el ac. anti-U1RNP fue positivo en 1 caso (7,7%) y el ac. anti-La en 3 casos (23,1%). Solo 1 paciente (7,7%) presentó positividad para ac. anticardiolipina, anticoagulante lúpico y ac. anti-β2-glicoproteína (ac. antifosfolípidos AFF). En cuanto a los anticuerpos asociados a miositis fueron positivos en 6 casos (46,2%): 2 anti-PL7 (15,4%), 1 anti-EJ (7,7%), 1 anti-TIF1 (7,7%), 1 anti-Jo1 (7,7%) y 1 anti-MDA5 (7,7%). Los anticuerpos específicos de esclerosis sistémica fueron positivos en 3 casos: 2 anti-Scl-70 y 1 RNA- polimerasa III.

Las características serológicas se resumen en la **Tabla 14**.

Tabla 14: Características serológicas de la NO asociada a EAS	
Característica	N=13
PCR media (mg/L)	45,21 (±40,73)
CKs U/L	58 ±18,46
ANA -n (%)	6(46,2)
Ac. miositis -n (%)	6(46,2)
Ac. anti-Ro52 -n (%)	5 (38,5)
Ac. anti-Ro60 -n (%)	2 (15,4)
Ac. anti-La -n (%)	3 (23,1)
Ac. anti-U1RNP- n (%)	1 (7,7)
Ac. anti-Scl-70- n (%)	2 (15,4)
Ac. anti-RNA-polimerasa III-n (%)	1 (7,7)
Ac. AFF- n (%)	1 (7,7)
Factor reumatoide -n (%)	6 (46,2)
Ac. anti-PCC -n (%)	2 (15,4)

5.2.3. Características de la capilaroscopia periungueal

Se tenían los hallazgos en la capilaroscopia de 7 pacientes (53%) del grupo *NO asociado a EAS*, siendo los patrones capilaroscópicos normales en 2 pacientes, patrón esclerodermiforme activo de Cutolo en 1 paciente, patrón esclerodermiforme tardío de Cutolo en 2 pacientes y patrón inespecífico en 2 pacientes.

5.2.4. Características del lavado bronquioalveolar

Se pudo analizar los datos del lavado bronquioalveolar en 11 pacientes. La celularidad predominante fue la presencia de $44\% \pm 10,25$ de macrófagos, $21,45\% \pm 12,5$ de linfocitos y $21,45\% \pm 13,18$ de neutrófilos. Se analizó las poblaciones de linfocitos en 6 pacientes, donde predominó el recuento de linfocito T ($96,67\% \pm 0,82$). Respecto a las subpoblaciones predominaron los linfocitos T CD8+ ($72,17\% \pm 8,38$) en comparación con los linfocitos T CD4+ ($22,5\% \pm 6,41$).

5.2.5. Características de la función pulmonar

Se realizaron pruebas funcionales respiratorias (PFR) a los 13 pacientes.

El %CVF media al diagnóstico fue $72 \pm 18,27\%$ del valor predictivo. El %CVF media al final del seguimiento fue de $83,46 \pm 23,38\%$ del valor predictivo. Se produjo un incremento del %CVF media de $11,46 \pm 13,81\%$, con una diferencia significativa ($p= 0,001$).

El %VEF1 media inicial fue $75,31 \pm 15,2\%$ y el %VEF1 al final fue $80,08 \pm 19,8\%$. Se produjo un incremento del %VEF1 media de $4,77 \pm 13,5\%$ con una diferencia significativa ($p=0,05$).

La medición del %DLCO y del %TLC se realizó en 5 casos. El %DLCO media al inicio fue $61,2 \pm 20,13\%$ y el %DLCO media al final fue $59,4 \pm 23,94\%$. Se produjo una disminución

del %DLCO media significativa de $1,8 \pm 4,27\%$ ($p < 0,000$). No se observaron disminuciones significativas respecto al %CPT.

Las características de las PFR se resumen en la **tabla 15**.

Tabla 15: Características de las PFR en las EAS	
CVF % inicial	72 \pm 18,27
CVF % final	83,46 \pm 23,38
VEF1 inicial %	75,31 \pm 15,20
VEF1 final %	80,08 \pm 19,8
DLCO inicial %	61,2 \pm 20,13
DLCO final %	59,4 \pm 23,94
CPT inicial %	78,83 \pm 10,53
CPT final %	78,5 \pm 12,86

5.2.6. Características de la prueba de la marcha de 6 minutos

8 enfermos tenían una prueba de la marcha de 6 minutos realizada durante el período de inclusión del estudio. La saturación de O₂ inicial media fue $94 \pm 2,83\%$ y la saturación de O₂ media al final fue $86,75 \pm 5,39\%$, Presentando 5 de los 8 enfermos (62,5%) desaturación durante la prueba. La distancia media recorrida fue inferior a 400 metros ($372,125 \pm 137,11$ metros).

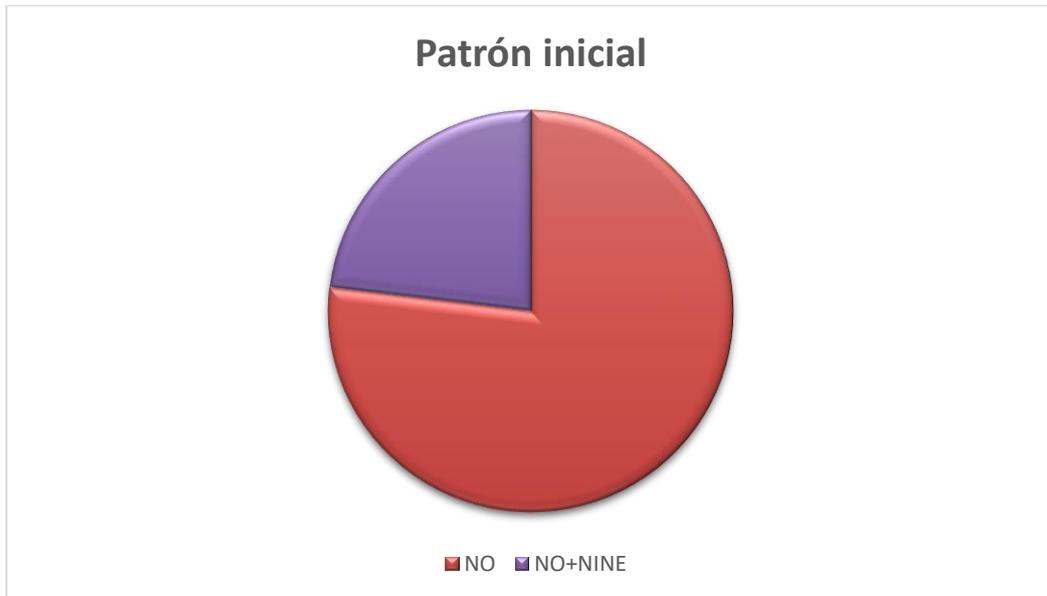
5.2.7. Características radiológicas pulmonares

Se realizaron pruebas de imagen a todos los pacientes (TCAR).

El TCAR inicial de los pacientes con *NO asociada a EAS* mostró en 10 pacientes un patrón de NO (76,9%) y en 3 pacientes un patrón radiológico de NO + NINE (23,1%)

(Figura 9).

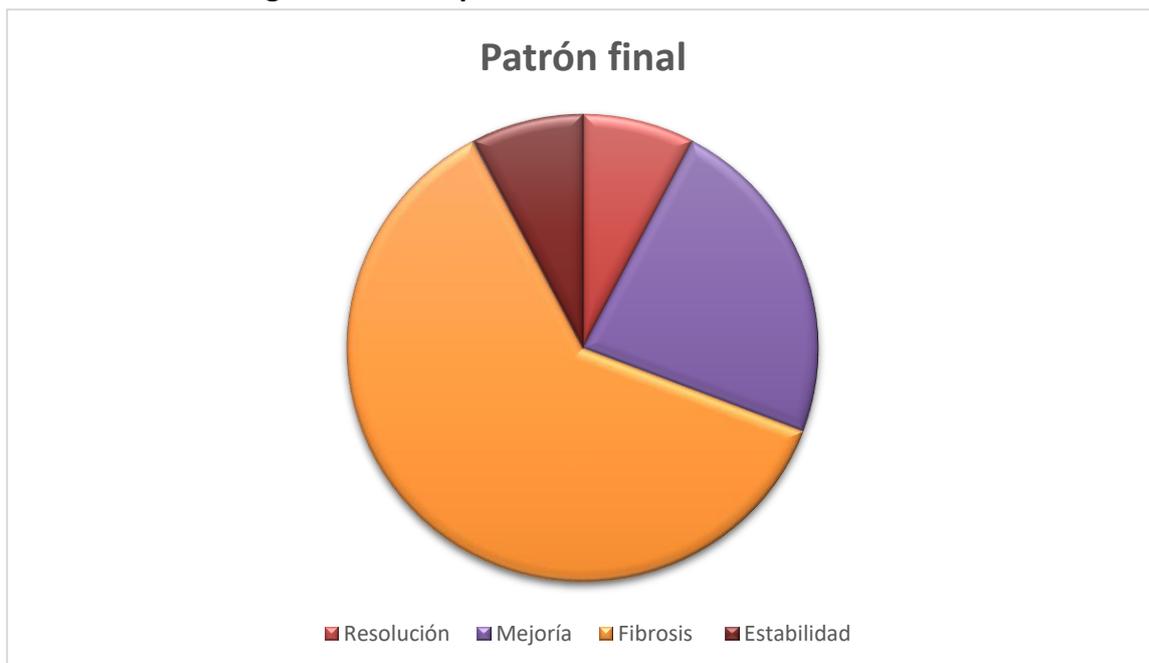
Figura 9: TCAR patrón inicial de NO asociada a EAS



El TCAR pulmonar al final del seguimiento mostró un patrón de fibrosis en 8 pacientes (61,5%), mejoría en 3 pacientes (23,1%), resolución en 1 paciente (7,7%) y estabilidad en 1 paciente (7,7%) (**Figura 10**).

Un total de 8 pacientes (61,5%) presentaron fibrosis durante la evolución, mientras que sólo 5 pacientes tuvieron mejoría/estabilidad de su enfermedad.

Figura 10: TCAR patrón final en NO asociada a EAS



5.2.8. Tratamiento farmacológico de la NO asociada a EAS

Recibieron tratamiento con glucocorticoides (GC) un total de 12 de los 13 pacientes (92,3%) durante una mediana de 287 días (31; 901).

Recibieron pulsos de GC 2 pacientes (15,4%) y GC orales 12 pacientes (92,3%).

Precisaron reiniciar el uso de GC 4 pacientes (30,8%) y durante el seguimiento continuaron el uso de GC 5 pacientes (38,5%).

Precisaron tratamiento con inmunosupresores 11 pacientes (84,62%); 2 pacientes recibieron 6 fármacos, 1 paciente 4 fármacos, 1 paciente 3 fármacos y 2 pacientes 2 fármacos. El fármaco más utilizado fue el micofenolato mofetil en 9 pacientes (69,2%).

Sólo 1 paciente recibió antifibróticos (nintedanib). El resto de los tratamientos se resumen en la **Tabla 16**.

Tabla 16: Tratamientos de los pacientes con NO asociada a EAS

Fármaco	Pacientes-n
Micofenolato	9
Ciclofosfamida	2
Azatioprina	2
Metotrexato	1
Tacrolimus	1
Anti-TNF	1
Tocilizumab	3
Rituximab	5
Abatacept	1
Inmunoglobulinas	1
Ciclosporina	1
Nintedanib	1

5.3. Descripción de pacientes con Neumonía Organizada de causa subyacente diferente a EAS

Los pacientes con NO asociada a otras causas o *grupo NO no asociada a EAS* fueron 57 casos (81,4%). Sus características se detallan en los siguientes apartados.

5.3.1. Características epidemiológicas y clínicas

La edad media en el grupo NO asociada a otras causas era de 71,68 ±14 años, siendo la edad al diagnóstico de la NO de 66,81 ±14,12 años.

La mayor parte de los enfermos eran varones, con un total de 39 hombres (68,4%) por 18 mujeres (31,6%).

Tenían antecedente de hábito tabáquico 29 pacientes (50,9%) de los cuales sólo 2 pacientes eran fumadores activos. Nunca habían fumado 28 pacientes (49,1%).

9 pacientes presentaban una EAS sin ser esta la causa de su NO: 4 pacientes (7%) tenían AR, 3 pacientes (5,3%) síndrome de Sjögren, 1 paciente (1,8%) tenía LES y 1 paciente (1,8%) tenía otra EAS.

El tiempo desde la aparición de los síntomas (disnea) hasta el diagnóstico de la NO fue una media de 20 ±117,4 días.

Las manifestaciones clínicas al inicio de la NO fueron disnea en 49 pacientes (85,96%), fiebre en 32 pacientes (56,1%) y fenómeno de Raynaud en 2 pacientes (3,5%). Ningún paciente presentó rash cutáneo.

Las causas de la neumonía organizada en el grupo de *NO no asociada a EAS* fueron: toxicidad por fármacos en 20 pacientes (35,1%), infección en 15 pacientes (26,3%), criptogénica en 14 pacientes (24,6%), broncoaspiración en 3 pacientes (5,3%) y otras causas en 5 pacientes (8,8 %).

Fallecieron 7 pacientes (12,3%). Las causas de fallecimiento fueron debido a enfermedad pulmonar e infección en 1 paciente (1,8%), por cáncer en 1 paciente (1,8%) y por otras causas en 5 pacientes (8,8%).

Requirieron oxigenoterapia 2 casos (3,5%).

Las características epidemiológicas se resumen en la **Tabla 17**.

Tabla 17: Características generales de la NO asociada a otras causas	
Característica	(N=57)
Sexo masculino -n (%)	39 (68,4)
Edad media -años	71,68 ±14
Edad al diagnóstico de NO -años	66,81 ±14,12
Hábito tabáquico -n (%)	29 (50,9)
Causa de NO-n (%)	
Toxicidad farmacológica	20 (35,1)
Infección	15 (26,3)
Criptogénica	14 (24,6)
Broncoaspiración	3 (5,3%)
Otras	5 (8,8)
Inicio síntomas -días	20 ±117,4
Disnea -n (%)	49 (85,96)
Fiebre -n (%)	32 (56,1)
Fenómeno de Raynaud -n (%)	2 (3,5)
Rash -n (%)	0
Exitus -n (%)	7 (12,3)
Oxigenoterapia -n (%)	2(3,5)

Por último, presentaron algún tipo de cáncer 14 casos (24,56%). Los tipos de cáncer más frecuentes fueron linfoma en 5 pacientes (8,77%), cáncer de mama en 4 pacientes (7,02%), cáncer de pulmón en 1 paciente (1,8%), cáncer de colon en 1 paciente (1,8%), cáncer de próstata en 1 paciente (1,8%), leucemia en 1 paciente (1,8%) y síndrome mielodisplásico en 1 paciente (1,8%). En estos pacientes con antecedentes de neoplasia la NO se atribuyó a infección, radioterapia, fármacos y otras causas (**Tabla 18**).

Tabla 18: Pacientes con neoplasia y NO

Neoplasia	Causa de NO	Nro. de casos
Linfoma	Bleomicina	3
Linfoma	Metotrexato	1
Linfoma	Rituximab	1
Cáncer de mama	Radioterapia	2
Cáncer de próstata	Quimioterapia	1
Cáncer de colon	Amiodarona	1
Cáncer de pulmón	Infecciosa	1
Leucemia	Quimioterapia	1
Síndrome mielodisplásico	NOC	1

5.3.2. Características serológicas

La PCR media al diagnóstico fue de $91,23 \pm 79,13$ mg/L y los valores de CKs fueron de $99,88 \pm 97,96$ U/L.

Al analizar la presencia de marcadores de autoinmunidad, mostraron positividad para el factor reumatoide 14 enfermos (24,56%) y para los ac. anti-PCC 2 pacientes (3,5%). Los ANA fueron positivos en 14 casos (24,6%) y al ac. anti-DNA fue positivo en 1 paciente (1,8%). El ac. anti-Ro52 fue positivo en 1 caso (1,8%), el ac. anti-Ro60 fue positivo en 2 casos (3,5%) y el ac. anti-La en 1 caso (1,8%). Solo 1 paciente (1,8%) presentó positividad para ac. anticardiolipina y 1 paciente presentó anticoagulante lúpico positivo (1,8%). En cuanto a los anticuerpos asociados a miositis fueron positivos débil en 2 casos (3,6%): anti-Mi-2 y anti-Pm/Scl. Ningún paciente presentó positividad para los anticuerpos específicos de esclerosis sistémica y tampoco para los ANCA.

Las características serológicas se resumen en la **Tabla 19**.

Característica	N=57
PCR media (mg/L)	91,23 ±79,13
CKs media U/L	99,88 ± 97,96
ANA -n (%)	14 (24,6)
Ac. miositis -n (%)	2 (3,6)
Ac. anti-Ro52 -n (%)	1 (1,8)
Ac. anti-Ro60 -n (%)	2 (3,5)
Ac. anti-La -n (%)	1 (1,8)
Ac. anti-U1RNP- n (%)	0
Ac. anti-Scl-70- n (%)	0
Ac. anti-RNA-polimerasa III-n (%)	0
Ac. anticardiolipina - n (%)	1 (1,8)
Anticoagulante lúpico- n (%)	1 (1,8)
Factor reumatoide -n (%)	14 (24,56)
Ac. anti-PCC -n (%)	2(3,5)

5.3.3. Características del lavado bronquioalveolar

Presentaron resultados de lavado bronquioalveolar 30 pacientes.

Se observó una media de 44,6%± 21,8 de macrófagos, 25,9%±19,8 de linfocitos y 18,5%±15,9 de neutrófilos.

Se analizó las subpoblaciones de linfocitos T en 16 pacientes, donde se encontró una media de 56,31%±16,24 de CD4+ y una media de 29,8%±15,8 de CD8+.

5.3.4. Características de la función pulmonar

Se realizaron pruebas de función respiratoria donde en 36 pacientes el %CVF inicial media al diagnóstico fue de 73,56±21,15% del valor predictivo y al final de seguimiento el %CVF media fue 88,92±23,08% del valor predictivo. Se produjo un incremento significativo de 15,36 ±15,66% en el %CVF(p<0,000).

Los valores del %VEF1 al inicio fueron $71,17 \pm 21,92\%$, y el %VEF1 final fue $84,78 \pm 24,57\%$, con un incremento de $13,61 \pm 15,82\%$, que fue estadísticamente significativo ($p= 0,000$).

La medición del %DLCO se realizó en 21 casos siendo al diagnóstico y al final del seguimiento de $69,95 \pm 20,15\%$ y $75,62 \pm 22,22\%$ respectivamente, con un incremento porcentual significativo de $5,67 \pm 19,74\%$ ($p= 0,007$).

Respecto al %CPT, los valores iniciales y finales fueron $86,33 \pm 15,71\%$ y $93,87 \pm 21,88\%$, mostrando un incremento porcentual de $7,53 \pm 14,40\%$ ($p 0,001$) al final del seguimiento.

Los resultados de las PFR se resumen en la **Tabla 20**.

Tabla 20: Características de las PFR en la NO de otras causas	
CVF-inicial %	CVF % final
73,56 \pm 21,15	88,92 \pm 23,08
DLCO-inicial %	DLCO % final
69,95 \pm 20,15	75,62 \pm 22,22
VEF1-inicial %	VEF1 % final
71,17 \pm 21,92	84,78 \pm 24,57
CPT-inicial %	CPT % final
86,33 \pm 15,71	93,87 \pm 21,88

5.3.5. Características de la prueba de la marcha de 6 minutos

Se realizó la prueba de la marcha de 6 minutos a 10 pacientes.

La saturación de O2 inicial media fue $95,9 \pm 1,37\%$ y la saturación de O2 media al final fue $92,2 \pm 3,46\%$.

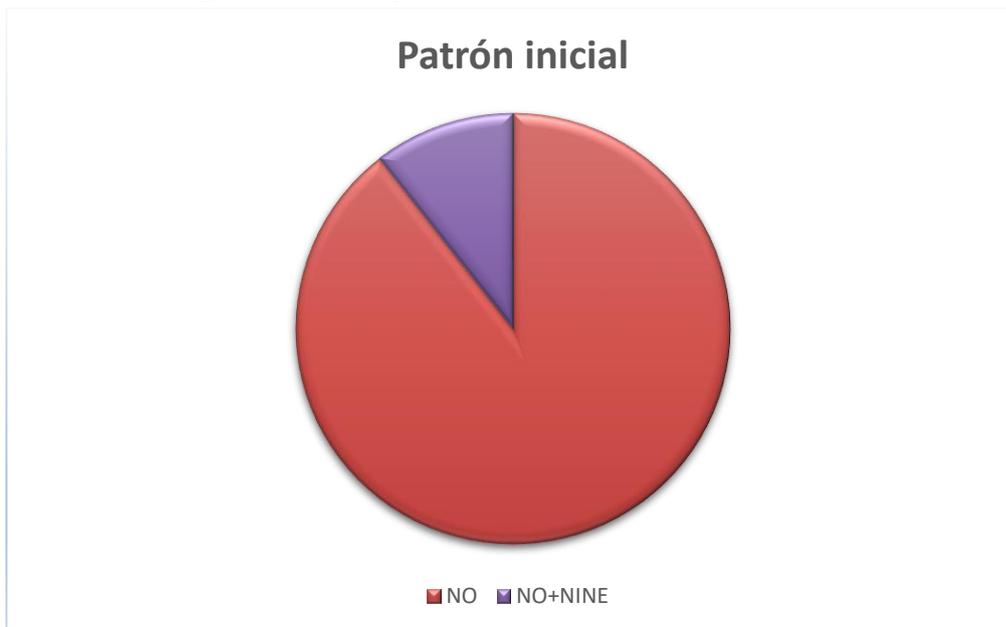
Presentaron desaturación en la prueba de la marcha 2 pacientes (20%).

La distancia recorrida fue $364,3 \pm 127,31$ metros.

5.3.6. Características radiológicas pulmonares

El TCAR inicial de los pacientes con *NO asociada a otras causas* mostró un patrón de NO típico en 51 pacientes (89,5%) y un patrón de NO + NINE en 6 casos (10,5%). **(Figura 11).**

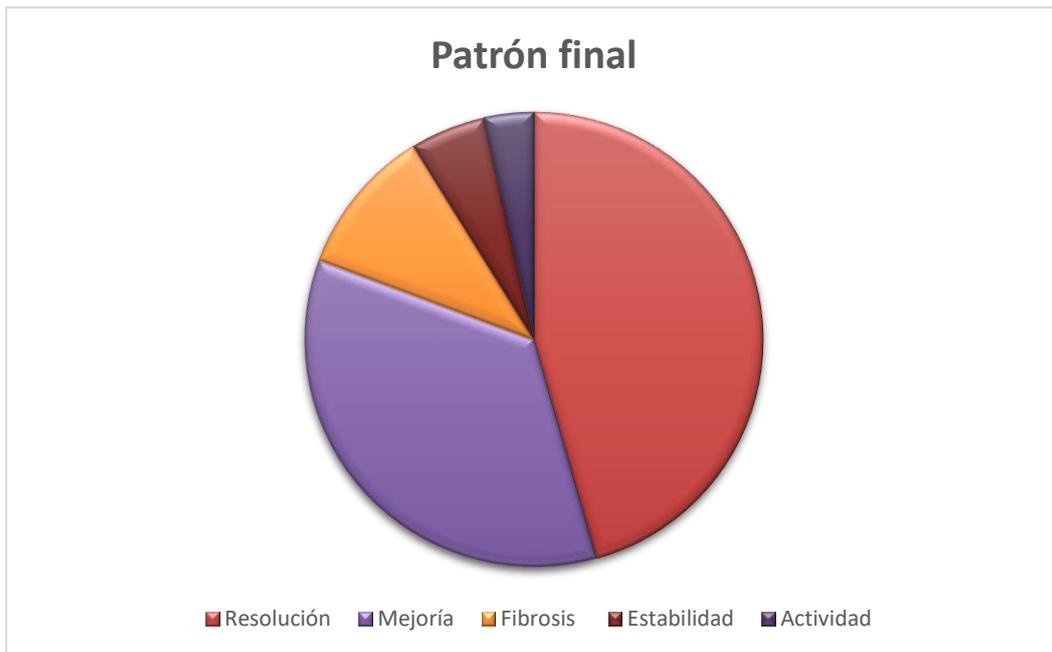
Figura 11: TCAR patrón inicial en la NO de otras causas



El TCAR pulmonar al final del seguimiento mostró resolución de la NO en 26 pacientes (45,6%), mejoría en 20 pacientes (35,1%), un patrón de fibrosis en 6 pacientes (10,5%), estabilidad de la NO en 3 pacientes (5,3%) y actividad de la NO en 2 pacientes (3,5%).

(Figura 12).

Figura 12: TCAR patrón final de NO de otras causas



En resumen, presentaron evolución a fibrosis un total de 6 pacientes (10,5%) mientras que 49 pacientes (86%) tuvieron resolución/mejoría/estabilidad de su enfermedad.

5.3.7. Tratamiento farmacológico de la NO asociada a otras causas

Recibieron tratamiento con glucocorticoides (GC) un total de 48 pacientes (84,2%) durante una media de $226,3 \pm 227,3$ días. Ningún paciente recibió pulsos de GC. Precisaron reiniciar el uso de GC 8 pacientes (14%) y durante el seguimiento continuaron el uso de GC 19 pacientes (33,3%).

Además, recibió tratamiento con Micofenolato mofetil en 1 paciente (1,8%), con ciclofosfamida 1 paciente, con azatioprina 1 paciente, con rituximab 1 paciente y con tacrolimus 1 paciente.

5.4. Diferencias entre la neumonía organizada asociada a EAS y la NO asociada a otras causas

A continuación centramos el análisis en 2 grupos: *NO asociada a EAS* y *NO no asociada a EAS*.

5.4.1. Características epidemiológicas y clínicas

Al comparar la cohorte de pacientes con *NO asociada a EAS* respecto a la *NO no asociada a EAS*, en el grupo de *NO no asociada a EAS* predominaba claramente el sexo masculino con 39 hombres mientras que en el grupo *asociado a EAS* predominaron las mujeres ($p=0,004$).

Pese a que la edad de los pacientes con *NO asociada a EAS* eran más jóvenes con respecto al otro grupo (edad media de $67,31\pm 9,9$ años vs $71,68\pm 14$), no se observaron diferencias ($p=0,19$).

Tampoco se observó que la edad media al diagnóstico de la NO fuese diferente entre los grupos de *NO asociada a otras causas* respecto el grupo *NO asociada a EAS* ($66,81\pm 14,12$ años vs $61,38\pm 10,67$ años) ($p= 0,198$).

No se observaron diferencias significativas en la presencia de hábito tabáquico entre ambos grupos, aunque el antecedente de consumo de tabaco en el grupo de *NO asociado a otras causas* era más frecuente en comparación con el grupo de *NO asociado a EAS* (50,9% vs 30,8%, $p=0,230$).

Respecto las manifestaciones clínicas, no se observaron entre grupos diferencias en el tiempo de diagnóstico desde el inicio de los síntomas de NO ($p=0,389$), pero si se objetivó algunas diferencias en las características clínicas, presentando los pacientes del grupo de *NO asociada a EAS* mayor porcentaje de rash cutáneo y fenómeno de Raynaud

de manera estadísticamente significativa (4 vs 0; $p=0,001$ y 5 vs 2; $P=0,003$ respectivamente).

Respecto a otras manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Las manifestaciones clínicas y epidemiológicas se recogen en la **Tabla 21**.

Tabla 21: Comparación de las características epidemiológicas y clínicas			
Característica	Grupo asociado a otras causas (N=57)	Grupo asociado a EAS (N=13)	P
Sexo masculino -n (%)	39 (68,4)	3 (23,08)	0,004
Edad media -años	71,68 ±14	67,31 ±9,9	0,190
Edad al diagnóstico de NO-años	66,81 ±14,12	61,38 ±10,67	0,198
Hábito tabáquico -n (%)	29 (50,9)	4 (30,8)	0,230
Inicio síntomas -días	20 ±117,4	51 (±33,52)	0,389
Disnea -n (%)	49 (85,96)	11(84,6)	ns
Fiebre -n (%)	32 (56,1)	6(46,2)	0,348
Fenómeno de Raynaud-n (%)	2 (3,5)	5(38,5)	0,003
Rash -n (%)	0	4(30,8)	0,001

Al analizar la presencia de neoplasia, se observó mayor presencia de cáncer en el grupo de *NO asociada a otras causas* respecto el grupo de *NO asociado a EAS* (14 vs 0; $p=0,029$). En estos casos la causa de NO fue atribuida a la quimioterapia, radioterapia, infecciones y otras causas diferentes al cáncer.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad durante el seguimiento, falleciendo 7 pacientes del grupo de *NO asociado a otras causas* y ninguno del grupo *NO asociado a EAS* ($P =0,333$). La causa de muerte fue relacionada con enfermedad pulmonar e infección en 1 paciente y por otras causas no relacionadas con enfermedad pulmonar en 6 pacientes.

5.4.2. Características serológicas

Al analizar los parámetros de laboratorio, los datos de la PCR mostraron una tendencia de valores basales mayores en el grupo *NO asociado a otras causas* con respecto al grupo de *NO asociado a EAS* ($91,23 \pm 79,13$ mg/L vs $45,22 \pm 40,73$ mg/L; $p= 0,074$).

Los valores de CK al inicio fueron de $99,88$ U/L ($\pm 97,96$) en el grupo *NO no asociada a EAS* y de 58 U/L ($\pm 18,46$) en el grupo *NO asociado a EAS*, sin diferencias significativas ($p= 0,427$).

Se encontró positividad para ANA en 14 pacientes del grupo *NO asociado a otras causas* vs 6 pacientes del otro grupo ($p= 0,130$).

Con respecto a los Ac. específicos de miositis, en el grupo con EAS fueron positivos en el 46,2% vs 3,6% del grupo asociado a otras causas con una diferencia significativa ($P=0.000$).

Además, sólo 1 paciente del grupo *NO asociado a otras causas* fue positivo para ac. anti-Ro52 vs 5 pacientes del grupo *NO asociado a EAS*, sin ser estos datos significativos ($p= 0,287$).

Dos pacientes en cada grupo tenían positividad para el ac. anti-Ro60 ($p= 0,560$), y solamente 1 paciente presentó ac. anti-La del grupo *NO asociada a otras causas* vs 3 pacientes del grupo *NO asociada a EAS* ($p= 0,266$).

Tampoco hubo diferencias entre grupos en cuanto a frecuencia de pacientes con FR o ac. anti-PCC.

La **Tabla 22** recoge los datos serológicos más relevantes de ambos grupos.

Tabla 22: Características serológicas de ambos grupos			
Característica	Grupo asociado a otras causas N=57	Grupo asociado a EAS N=13	P
PCR media mg/L	91,23 ±79,13	45,21 ±40,73	0,074
CKs media U/L	99,88 ± 97,96	58 ±18,46	0,427
ANA -n (%)	14 (24,6)	6(46,2)	0,130
Ac. miositis -n (%)	2 (3,6)	6(46,2)	0,000
Ac. anti-Ro52 -n (%)	1 (1,8)	5 (38,5)	0,287
Ac. anti-Ro60 -n (%)	2 (3,5)	2 (15,4)	0,560
Ac. anti-La -n (%)	1 (1,8)	3 (23,1)	0,266
Ac. anti-U1RNP- n (%)	0	1 (7,7)	0,333
Ac. anti-Scl-70- n (%)	0	2 (15,4)	
Ac. anti-RNA-polimerasa III- n (%)	0	1 (7,7)	
Ac. anticardiolipina - n (%)	1 (1,8)	1 (7,7)	1,000
Anticoagulante lúpico- n (%)	1 (1,8)	1 (7,7)	1,000
Ac. anti-β2-glicoproteína	0	1 (7,7)	1,000
Factor reumatoide -n (%)	14 (24,56)	6 (46,2)	0,758
Ac. anti-PCC -n (%)	2 (3,5)	2 (15,4)	0,254

5.4.3. Características del lavado bronquioalveolar

En el estudio del lavado bronquioalveolar (LBA) no hubo diferencias significativas en el recuento del total de células (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, hemosiderófagos, linfocitos y lipófagos), sin embargo se observaron importantes diferencias en las características de las poblaciones linfocitarias en el LBA de los pacientes con NO causada por EAS respecto a los que no. El recuento total de linfocitos T fue $96,67 \pm 0,82\%$ en el grupo *NO asociado a EAS* y fue $89,0 \pm 9,61\%$ en el otro grupo, con una diferencia significativa ($p= 0,006$). El recuento de subpoblaciones de linfocitos T CD4+ fue $22,5 \pm 6,41\%$ en el grupo *NO asociada a EAS* y $56,31 \pm 16,24\%$ en el grupo *NO asociada a otras causas*, con una diferencia significativa ($p= 0,000$). El recuento de subpoblaciones de linfocitos T CD8+ también mostró una diferencia significativa ($p=0,000$), con valores

de 72,17±8,38% en grupo de *NO asociada EAS* y 29,75±15,77% en el grupo de *NO asociado a otras causas*.

No hubo diferencias significativas en el recuento total de linfocitos B ($p=0,053$) con un valor de 0,55±0,49% en el grupo EAS vs 2,0±2,57% en el otro grupo; aunque si hubo diferencias en el recuento de linfocitos NK con 1,33±0,52% en el grupo EAS vs 7,03±8,58% en el grupo de otras causas ($p=0,022$) (**Tabla 23**).

Tabla 23: Características del LBA en los pacientes con NO asociada o no a EAS

Lavado bronquioalveolar	NO asociada a EAS	NO asociada a otras causas	P
Linfocitos T %	96,67±0,82	89,0±9,61	0,006
Linfocitos T CD4+ %	22,5±6,41	56,31±16,24	0,000
Linfocitos T CD8+ %	72,17±8,38	29,75±15,77	0,000
Linfocitos NK	1,33±0,52	7,03±8,58	0,022

5.4.4. Características de la función pulmonar

No se observó diferencias entre grupos respecto a la función pulmonar al inicio y al final del seguimiento. El porcentaje de CVF media inicial en el grupo *NO asociada a otras causas* fue de 75,58 ±19,81% y en el grupo *NO asociada a EAS* fue del 72±18,27% ($p=0,557$), siendo el % CVF media al final del seguimiento de 88,92±23,08% y 83,46±23,38% respectivamente ($p=0,470$).

No se observaron diferencias significativas entre los valores iniciales y finales del %DLCO. El % DLCO inicial en el grupo de *NO no asociado a EAS* fue 72,13±19,22% y 61,2±20,13% en el grupo *NO asociado a EAS* ($p=0,249$), mientras que el %DLCO al final del seguimiento fue 75,62 ±22,22% vs 59,4 ±23,94% respectivamente ($p=0,161$).

El %VEF1 inicial en el grupo de *NO asociada a otras causas* fue 76,25±22,43% y en el grupo de *NO asociado a EAS* fue 75,31 ±15,2% ($p=0,887$), y el %VEF1 al final del

seguimiento fue $84,78 \pm 24,57\%$ y $80,07 \pm 19,76\%$ respectivamente ($p=0,53$), sin diferencias entre los grupos.

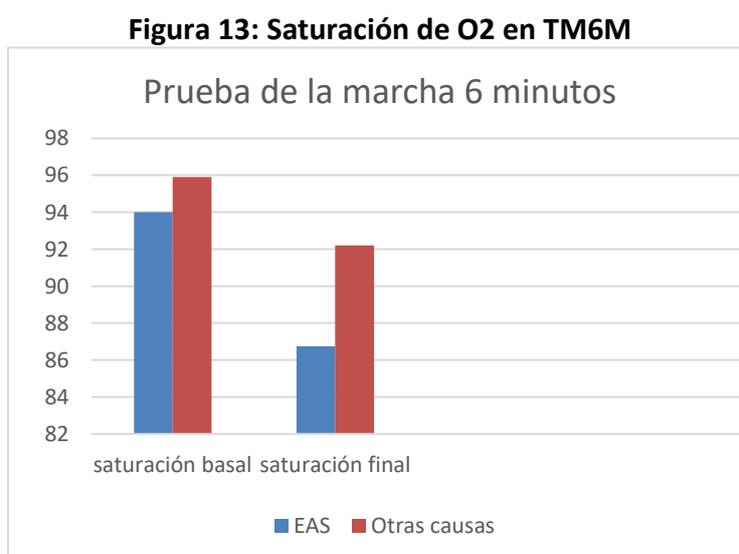
En cuanto al %CPT inicial en el grupo de *NO no asociado a EAS* fue $87,47 \pm 18,87$ y en el grupo asociado a EAS fue $78,83 \pm 10,53$ ($p=0,288$), y el %CPT final fue $93,87 \pm 21,88\%$ y $78,5 \pm 12,86\%$ respectivamente, sin diferencias significativas ($p=0,127$).

5.4.5. Características de la prueba de la marcha de 6 minutos

La prueba de la marcha de 6 minutos (TM6M) mostró algunas diferencias entre ambos grupos. Basalmente la saturación en el grupo *asociado a otras causas* fue $95,9 \pm 1,37\%$ y $94 \pm 2,83\%$ en el grupo *asociado a EAS*, sin mostrar diferencias significativas ($p= 0,113$).

Sin embargo, los valores de saturación al final de la prueba fueron menores en el grupo de *NO causada por EAS* en comparación con el otro grupo ($86,75 \pm 5,39\%$ vs $92,2 \pm 3,46\%$; $p=0,03$) (**Figura 13**).

La diferencia en la distancia recorrida entre ambos grupos no fue significativa ($p=0,902$).



5.4.6. Características radiológicas pulmonares

No se objetivaron diferencias radiológicas significativas del TAC al momento del diagnóstico entre ambos grupos, sin embargo, los dos grupos evolucionaron radiológicamente de manera distinta.

La evolución radiológica en el seguimiento mostró resolución de la NO en 1 paciente (7,7%) con *NO asociada a EAS*, mientras que en la *NO de otras causas* presentaron resolución 26 pacientes (45,6%) ($p=0,011$).

Se observó una mayor proporción de pacientes con *NO asociada a EAS* con evolución a fibrosis radiológica respecto a la *NO no asociada a EAS* (61,5% vs 10,5%; $P<0,000$).

Respecto el resto de los hallazgos radiológicos la presencia de mejoría o estabilidad radiológica se demostró respectivamente en 23,1% y 7,7% de los pacientes con *NO asociada a EAS* y en 35,1% y 5,3% de los pacientes con *NO de otras causas*.

5.4.7. Tratamiento farmacológico

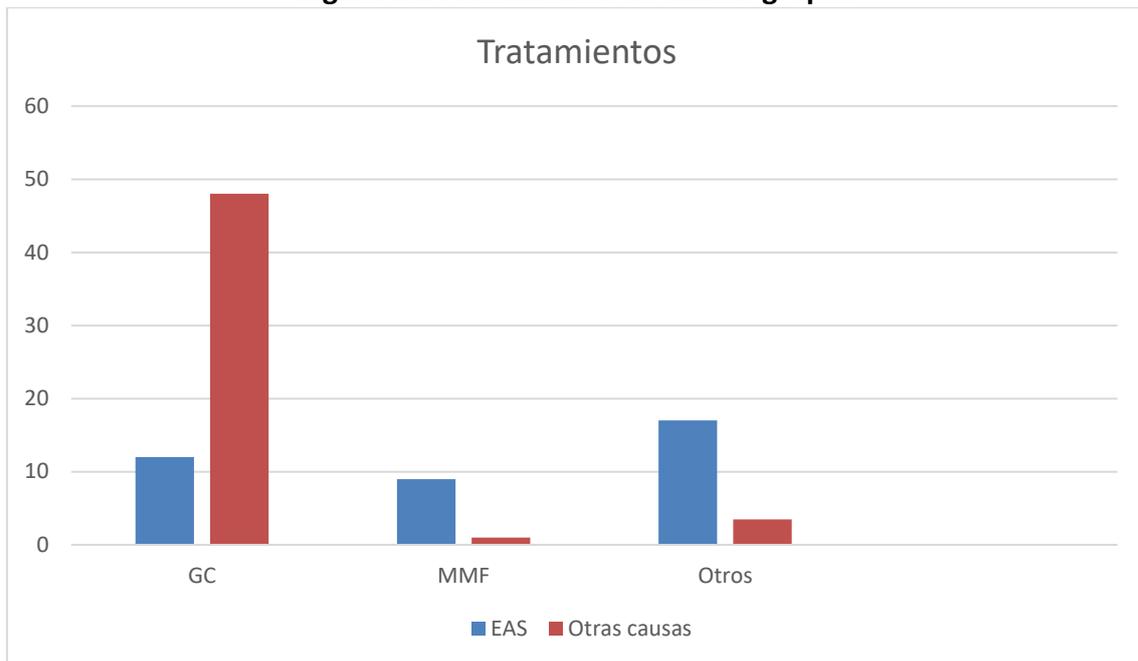
Los GC orales fueron el tratamiento más utilizado en ambos grupos (12 pacientes grupo *asociado a EAS* vs 48 pacientes grupo *asociado a otras causas*). Sin embargo, 2 pacientes pertenecientes al grupo asociado a EAS recibieron pulsos de GC intravenosos, y ninguno en el otro grupo ($p=0,034$).

Las características del tratamiento se recogen en la **tabla 24** y en la **Figura 14**.

Tabla 24: Tratamientos de ambos grupos

Fármaco	Grupo asociado a EAS	Grupo asociado a otras causas	P
Glucocorticoides	12	48	0,05
Pulsos de glucocorticoides	2	0	0,034
Micofenolato mofetil	9	1	0,001
Otros inmunosupresores	17	4	
Antifibróticos	1	0	

Figura 14: Tratamientos de ambos grupos



No se observaron diferencias entre grupos respecto a la no suspensión de tratamiento (33,3% pacientes grupo *asociado a otras causas* vs 38,5% pacientes grupo *asociado a EAS*); ni al reinicio de GC (15% pacientes grupo *no asociado a EAS* vs 30,8% pacientes grupo *asociado a EAS*).

El 63,2% de los pacientes del grupo *asociado a EAS* suspendió los GC orales vs sólo el 46,2% del otro grupo.

Respecto al uso de otros inmunosupresores, si hubo diferencias entre ambos grupos, con tratamiento con Micofenolato mofetil 9 pacientes del grupo *asociado a EAS* y 1 paciente del grupo *asociado a otras causas* ($p < 0,001$).

Requirieron oxigenoterapia 2 pacientes de cada grupo, sin diferencias significativas ($p = 0,158$).

Ningún paciente fue trasplantado de pulmón en nuestra serie de casos.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es determinar si existen características diferenciales de la neumonía organizada asociada a EAS respecto a la neumonía organizada asociada a otras causas, comparando las características clínicas, la evolución radiológica y los tratamientos utilizados.

Si bien numerosos trabajos describen series de casos de neumonía organizada, la mayoría de éstos comparan las características de la neumonía organizada criptogénica respecto a la neumonía organizada secundaria y son escasos los estudios que comparan la NO asociada a EAS versus la NOC. En este aspecto, nuestro trabajo realiza un enfoque novedoso al comparar la NO asociada a EAS versus todas las otras causas de NO e incluyendo la criptogénica.

La edad media de presentación de la NOC está en torno a los 50-60 años⁵⁴. En nuestra cohorte la edad media al diagnóstico de la NO fue $65,8 \pm 13,6$ años, lo que coincide con la literatura donde la edad media varía de los 54,8 años²⁵² hasta los 74 años²⁶⁴.

Observamos en nuestra cohorte que en el grupo con EAS la edad media al diagnóstico de la NO era menor que en los pacientes con NO de otras etiologías ($61,38 \pm 10,67$ vs. $66,81 \pm 14,12$ años), aunque no se observaron diferencias significativas. En una serie de 100 casos de neumonía organizada, Yoo y *col.*²⁵² comparan la NO asociada a EAS con la NOC y tampoco encuentran diferencias en la edad, aunque los pacientes con EAS también son más jóvenes. En otra serie de 131 pacientes con NO, Dong y *col.*²⁶⁵ comparan también pacientes con NO asociada a EAS vs NOC y no hay diferencias significativas en cuanto a la edad de presentación. En la serie de 147 pacientes con NO

de Otsuka y col.²⁵¹ tampoco se observan diferencias en la edad de diagnóstico de la NO entre los casos con NOC y los con NO asociado a EAS.

La incidencia de casos de NOC es ligeramente superior en hombres (52%)⁵⁴. En nuestra serie el 40% eran mujeres y se encuentra dentro de lo reportado en la literatura donde el porcentaje de mujeres varía desde el 31%²⁶⁶ hasta el 65%^{252,267}.

Sin embargo, en el grupo de NO asociada a EAS predominaba el sexo femenino (76,9 % mujeres) mientras que en el grupo de NO asociado a otras causas sólo 31,6% eran mujeres con una diferencia significativa. Esto también se observó en la cohorte de Yoo y col.²⁵² donde 83,3% eran mujeres en el grupo con EAS y sólo 59,2% en el grupo con NOC, también siendo la diferencia estadísticamente significativa. En la serie de casos de Dong y col.²⁶⁵ también predominaba el sexo femenino (68%) en el grupo con NO asociada a EAS vs. 60% en el grupo con NOC, pero aquí la diferencia no fue significativa. Por último, en la serie de Otsuka y col.²⁵¹ el porcentaje de mujeres era mayor en el grupo con EAS en comparación con la NOC, siendo la diferencia significativa. Esto tiene sentido ya que las EAS en general son más frecuentes en el sexo femenino.

El antecedente de hábito tabáquico reportado en la NOC es de 46%, siendo fumadores activos al diagnóstico menos del 15%⁵⁴. En nuestra serie el 47,1% tenían antecedentes de hábito tabáquico, siendo fumadores activos sólo 2 pacientes. El antecedente de hábito tabáquico en el grupo con EAS fue menos frecuente que el grupo de NO asociada a otras causas (30,8% vs 50,9%), pero sin ser estadísticamente significativo. En la serie de Yoo y col.²⁵² que compara la NO secundaria a EAS con la NO criptogénica, tenían antecedente de fumar (previo o actual) el 33,4% del grupo con EAS vs 23,7%, sin encontrar diferencias significativas. En la serie de Otsuka y col.²⁵¹ observan una

diferencia significativa en el antecedente de hábito tabáquico, siendo superior en los pacientes con NOC en comparación con los de NO asociada a EAS. El papel del tabaco en la iniciación de la neumonía organizada no está del todo dilucidado. La tendencia a presentar menos frecuentemente el antecedente de fumar en el grupo de EAS podría deberse a que en general las mujeres fuman menos que los hombres, pero esto no está del todo claro.

La NO puede ser criptogénica o secundaria a otras enfermedades. Existe gran variabilidad en la literatura en cuanto a la prevalencia de las diferentes causas de NO ya que algunas series se limitan a los casos de NOC y otros incluyen las causas secundarias, y a que probablemente en las series recientes se reconocen más causas secundarias en el diagnóstico diferencial. En nuestra serie de casos, la NO fue secundaria a toxicidad farmacológica y radioterapia en el 28,6%, a infecciones en el 21,4%, a una EAS en el 18,6%, a broncoaspiración en el 4,3%, a otras enfermedades en 7,1% y la causa fue desconocida o criptogénica en el 20% de los casos. En el grupo de neumonía organizada no asociado a una EAS 14 de 57 (24,56%) pacientes tenían algún tipo de cáncer, pero la NO fue atribuida a la quimioterapia, radioterapia, infecciones, etc. En el grupo de NO asociada a EAS ningún paciente presentó cáncer, y la diferencia entre nuestros 2 grupos fue estadísticamente significativa.

En una serie publicada por Zhang y *col.*²⁶⁸, las causas secundarias de NO fueron: cáncer (10,5%), infecciones (67%), ocupacional (4,3%) y EAS (4,9%), y la NOC fue el diagnóstico final de un 13% aproximadamente. En la serie de Cazzato y *col.*⁵⁸ la NO fue secundaria a fármacos en el 9%, a infecciones en el 7%, a radioterapia en el 6%, a EAS en el 6% y a trasplante de médula ósea en el 4%; y fue de causa desconocida (NOC) en el 68%. En la

cohorte de 165 pacientes de Yilmaz y *col.*²⁶⁹ el 60,6% tienen NOC y en el 39,4% la NO es secundaria a infecciones (16,4%), tumores (8,5%), fármacos (6,1%) y EAS (1,2%). Por último en un estudio retrospectivo de la población islandesa, Sveinsson y *col.*²⁷⁰ describen 104 pacientes con NO, de los cuales 58 casos son de causa criptogénica y 46 casos secundarias a infecciones (21/46), fármacos (9/46), cáncer (7/46), radioterapia (4/46) y enfermedades autoinmunes sistémicas (5/46).

La neumonía organizada puede presentarse previa al diagnóstico de una EAS, de forma simultánea o aparecer en un paciente con una EAS ya diagnosticada. En nuestra serie de casos, en 5 pacientes el debut fue la NO, en 3 pacientes el diagnóstico de NO fue posterior a la EAS y 5 pacientes fue concomitante. En la serie de Yoo y *col.*²⁵², la NO fue primero en 3 casos, fue posterior en 5 casos, y el diagnóstico fue concomitante en 16 casos.

El inicio de la clínica de la NO suele ser subagudo y variable según diferentes series. La duración media de los síntomas en la cohorte de Yilmaz y *col.*²⁶⁹ en los pacientes con NOC fue 30 días, y 25 días en la NO secundaria, sin diferencias significativas. Dong y *col.*²⁶⁵ describen una duración de 2 meses y 1 mes en el grupo con EAS vs el grupo con NOC respectivamente, sin encontrar diferencias significativas. En la serie de Otsuka y *col.*²⁵¹ la duración de los síntomas hasta el diagnóstico de la NO fue de una media de 13 días en el grupo con EAS y de 23 días en el grupo con NOC, sin diferencias significativas. En nuestra serie de pacientes, la duración media de los síntomas fue 51 días y 20 días para el grupo con EAS y el grupo asociado a otras causas respectivamente, sin tampoco diferencias estadísticamente significativas.

Los síntomas de presentación de la NO consisten en fiebre (28-79%), tos (42-88%), disnea (23-85%), un cuadro constitucional (astenia 28-72%, pérdida de peso 10-42%) y síntomas gripales (3,5-27%) entre los más frecuentes²⁷¹. En el trabajo de Sveinsson y *col.*²⁷⁰ los síntomas de presentación más frecuentes fueron tos, disnea, fiebre y dolor pleurítico sin encontrar diferencias entre el grupo con NOC en comparación con el grupo con NO secundaria. Otsuka y *col.*²⁵¹ describen también fiebre, tos, expectoración, dolor torácico y disnea como síntomas de inicio, sin encontrar diferencias entre el grupo con NO asociada a EAS y el grupo con NOC. En nuestra cohorte los síntomas más frecuentes fueron la disnea (85,71%) y la fiebre (54,3%); y no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, sí se objetivó diferencias en otros síntomas analizados como fueron el rash cutáneo y el fenómeno de Raynaud; en donde en el grupo con EAS el porcentaje fue mayor y la diferencia fue estadísticamente significativa (4 vs 0; $p=0,001$; 5 vs 2; $p=0,003$ respectivamente).

Los análisis de laboratorio son inespecíficos en la NOC; sin embargo los parámetros inflamatorios como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva (PCR) suelen estar elevados⁵⁴. En nuestra cohorte los datos de PCR mostraron una tendencia a valores basales más elevados en el grupo con NO asociado a otras causas con respecto al grupo con EAS pero sin ser estadísticamente significativo ($91,23 \pm 79,13$ mg/L vs $45,22 \pm 40,73$ mg/L; $p=0,074$). En la serie de Yoo y *col.*²⁵² los pacientes con EAS tenían valores de PCR similares a los con NOC ($4,9 \pm 5,5$ vs $2,8 \pm 4,7$ mg/dl, $p=0,107$). En el trabajo de Otsuka y *col.*²⁵¹ no encuentran diferencias en los parámetros de PCR en el grupo con NO asociada a EAS y los pacientes con NOC; pero sí en los valores de hemoglobina siendo menor en los pacientes con EAS con una diferencia significativa.

Con respecto a los autoanticuerpos, en la cohorte de Dong y *col.*²⁶⁵ los pacientes con NO asociada a EAS presentan mayor porcentaje de ANA, Anti-SSA, anti-Jo1, FR y ac anti-PCC que el grupo de pacientes con NOC. En nuestra serie de casos, comparamos los pacientes con NO asociada a EAS con los pacientes con NO asociada a otras causas, incluidas la NOC; y no encontramos diferencias significativas en el porcentaje de casos con positividad para ANA, FR, ac anti-PCC, ac. anti-Ro52, ac anti-Ro60 y ac. anti-La, así como tampoco para los ac. antifosfolípidos. Sin embargo, al analizar los ac. específicos de miositis, en el grupo con EAS fueron positivos en el 46,2% vs 3,6% del grupo asociado a otras causas con una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.000$). Este es un hallazgo interesante porque, aunque son enfermedades muy poco frecuentes, la neumonía organizada es una de las manifestaciones típicas de las miopatías inflamatorias.

Respecto a otros parámetros, uno de los datos que cabe destacar son las características del lavado bronquioalveolar. Al igual que en otros trabajos previos²⁵² en nuestra cohorte no encontramos diferencias en el recuento total de células entre los dos grupos analizados. En el trabajo de Otsuka y *col.*²⁵¹ analizan el ratio de CD4/CD8 y no encuentran diferencias entre los casos con NO asociada a EAS en comparación con la NOC. Sin embargo, en nuestro trabajo encontramos diferencias al analizar los linfocitos T donde el porcentaje fue mayor en grupo con EAS vs el grupo de NO asociado a otras causas. Además, al analizar las subpoblaciones de linfocitos CD4+, el porcentaje fue menor en el grupo con EAS con respecto al otro grupo y el porcentaje de linfocitos CD8+ fue mayor en el grupo con EAS. No hubo diferencias en el recuento de linfocitos B, pero si en las células NK que predominaron en grupo con NO asociada a otras causas.

En un trabajo se observó que es posible la detección de autoanticuerpos (ENA) en el LBA y que esto puede añadir información en el cribado de la EPID de origen autoinmune²⁷². Actualmente las guías de la ATS sobre la utilidad de realizar LBA en paciente con EPID²⁷³ no recomiendan realizar de rutina análisis de subpoblaciones de linfocitos. Sin embargo y según nuestros datos en el caso de la NO podría haber una utilidad en el uso del LBA para identificar causas subyacentes como las EAS.

Al analizar la función pulmonar de los pacientes de nuestra muestra el %CFV al diagnóstico de la NO fue $74,86 \pm 19,4\%$, el %VEF1 fue $72,27 \pm 20,29$ y el %DLCO fue $68,19 \pm 20,13\%$, mostrando un patrón predominantemente restrictivo. Además, analizamos la evolución de las pruebas de función respiratoria en los pacientes que tenían más de una prueba realizada y observamos una mejoría de los valores de %CVF de $14,33 \pm 2,16\%$ y del %VEF1 de $11,39 \pm 15,48\%$. No observamos diferencias en la evolución del %DLCO. Estos datos son similares a los publicados en la literatura, donde las pruebas funcionales respiratorias en los pacientes con NOC muestran frecuentemente un defecto restrictivo con reducción de la difusión de monóxido de carbono⁵⁴, pudiendo observarse un patrón obstructivo en los pacientes fumadores actuales o pasados. En la serie de Baha y col.²⁷⁴ que analiza 56 casos con NOC y secundaria, el porcentaje de CVF fue $86,11 \pm 18,59\%$, el VEF1 fue $82,77 \pm 19,32\%$ y la DLCO fue $67,73 \pm 13,98$. En la serie de Drakopanagiotakis y col.⁶⁷ los pacientes con NOC y NO secundaria presentan valores de CVF de $79,54 \pm 21,02\%$, VEF1 de $76,58 \pm 21,98\%$ y de DLCO de $66,32 \pm 21,26\%$. En el trabajo de Sveinsson y col.²⁷⁰ observaron un patrón restrictivo leve con valores predichos de CVF de $78 \pm 20\%$ y $75 \pm 17\%$ en el grupo con NOC vs el de NO secundaria respectivamente ($p=0.69$) y valores predichos de VEF1 de

79±26% y 75±18% en el grupo con NOC vs el de NO secundaria respectivamente (p=0.51).

Al analizar la evolución de la función respiratoria durante el seguimiento, en el análisis por grupos, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la función pulmonar pero hubo una tendencia a presentar un porcentaje menor de los valores de la CVF, la FEV1 y la DLCO en el grupo con EAS con respecto al grupo de NO sin EAS, 4 pacientes presentaron además una disminución de la CVF mayor al 5% (1 del grupo con EAS y 3 de NO asociada a otras causas) y 4 pacientes presentaron una disminución de la DLCO mayor al 10% (también en 1 en el grupo de EAS y 3 en el otro grupo) durante el seguimiento y cumpliendo con criterios espirométricos de enfermedad fibrosante progresiva pulmonar. En este aspecto los datos publicados hasta el momento actual son discordantes: en la cohorte de Dong y col.²⁶⁵ encuentran diferencias significativas en la función pulmonar con valores de CVF menores en el grupo con EAS vs el grupo con NOC, pero sin diferencias en los valores de VEF1 y DLCO. En la cohorte de Yoo y col.²⁵² los autores no encuentran diferencias en los valores de CVF, VEF1 y DLCO entre los pacientes con EAS y el grupo con NOC al inicio, pero si observan una tendencia mayor a la mejoría de la CVF y la DLCO en el grupo con NOC tras el tratamiento en comparación con el grupo con NO asociada a EAS pero sin llegar a la significación estadística (ΔFVC , % P=0.153 y ΔDL_{CO} % P=0.077).

En nuestra serie de casos también observamos una tendencia a mayor mejoría de la CVF y la DLCO tras el tratamiento en los pacientes con NO asociada a otras causas vs los pacientes con NO asociada a EAS, pero no fue estadísticamente significativa. Debido a estos datos discordantes son necesarios la realización de estudios de seguimiento

funcional en pacientes con NO para discernir sus características evolutivas funcionales pulmonares.

En nuestro trabajo también se analizó en algunos pacientes el estudio de la funcionalidad pulmonar mediante la prueba de la marcha de 6 minutos. Al analizar los valores de saturación de O₂ basales y la distancia recorrida no observamos diferencias entre los grupos. Sin embargo, los valores de saturación de O₂ al final de la prueba fueron menores en grupo con EAS con respecto al otro grupo (86,75±5.39% vs 92,2±3,46%; p=0,03), lo cual indicaría más afectación funcional en los pacientes con EAS.

En la revisión de la literatura no encontramos estudios que hubieran realizado la prueba de la marcha de 6 minutos, sólo se menciona en algunos estudios datos de saturación basal de O₂. En la serie de Drakopanagiotakis y col.⁶⁷ analizan la saturación basal de O₂ en 61 pacientes con NO, y comparan los casos con NOC (40 pacientes) versus NO secundaria (21 pacientes, donde sólo 4 casos era secundaria a una EAS), encontrando valores de saturación de O₂ de 94,28±3,52% y 93,1±6,77% respectivamente, sin encontrar diferencias significativas. En la serie de Yilmaz y col.²⁶⁹ de 165 con NO (criptogénica y secundaria) encuentran hipoxemia medida mediante oximetría de pulso en el 8,9% de los casos, sin analizar las diferencias entre los grupos. En una serie de casos de pacientes sólo con NOC Nishino y col.²⁶⁶ observaron que el 27% de los pacientes con NOC presentaban hipoxemia.

Otro factor importante de la NO es analizar durante su evolución las características radiológicas por TCAR. En nuestra serie de pacientes con NO observamos en el TCAR de seguimiento una resolución completa en el 38,6%, mejoría de las lesiones en el 32,9%, estabilidad de lesiones en el 5,7%, persistencia de actividad de NO en 2,9% y evolución

a fibrosis en el 20%. Además observamos que la resolución fue completa en mayor porcentaje de pacientes con NO asociada a otras causas y la evolución a fibrosis fue mayor en el grupo con EAS de manera significativa. Estos datos parecen determinar un mayor riesgo de daño estructural crónico en pacientes con NO en que una EAS es la causa subyacente. La persistencia de daño estructural del parénquima pulmonar por TCAR ya se ha reportado en la literatura²⁶⁵.

Respecto las variables terapéuticas, el tratamiento farmacológico de la neumonía organizada consiste en glucocorticoides sistémicos, con mejoría tanto clínica como radiológica en la gran mayoría de los pacientes; sin embargo, son frecuentes las recaídas²⁷⁵. En nuestra serie de casos, recibieron tratamiento con GC orales el 85,7%, sin diferencias entre el grupo con EAS en comparación con el otro grupo; aunque sólo recibieron pulsos de GC dos pacientes del grupo con EAS. En el seguimiento observamos que un 17,1% presentaron recaída de la NO y requirieron reiniciar el tratamiento con GC, mientras que no pudieron suspender el tratamiento con GC el 34,3% de los pacientes. No observamos diferencias significativas estadísticamente en la recaídas, ni en el mantenimiento del tratamiento con GC entre los dos grupos. Son discordantes al respecto los datos de la literatura donde algunos trabajos muestran una tasa de curación menor en el grupo de EAS en comparación con el grupo con NOC²⁶⁵ y una recuperación completa menor en los pacientes con NO asociada a EAS en comparación con el grupo con NOC²⁵², mientras que otros trabajos no encuentran diferencias²⁵¹.

En el trabajo de Dong y *col.*²⁶⁵ el 94,6% de los pacientes recibieron tratamiento con GC y observaron que los pacientes con EAS recibieron dosis más altas con respecto a los pacientes con NOC. En el seguimiento la tasa de recaída global fue 25,3%, siendo más

elevada en los pacientes con NO asociada EAS que en los con sólo NOC (32,7% vs 14,3%, $p=0,047$)²⁶⁵. En el estudio de Yoo y *col.*²⁵² la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con GC asociados o no a agentes citotóxicos, sin encontrar diferencias entre los paciente con NO asociada a EAS vs los pacientes con NOC. La tasa de recuperación tras el tratamiento fue menor en el grupo con EAS con respecto al grupo con NOC ($p=0,028$); y las recaídas también fueron más frecuentes en el grupo con EAS pero la diferencia no fue significativa ($p=0,072$)²⁵². En la serie de Otsuka y *col.*²⁵¹ no hubo diferencias en el tratamiento inicial con GC entre el grupo de NO asociada a EAS y el grupo con NOC, y tampoco observaron diferencias en el porcentaje de pacientes con respuesta completa ni en los que presentaron recidiva de la NO.

En nuestra serie de pacientes destaca el uso de diferentes inmunosupresores, además de los GC, para el tratamiento de la NO. El inmunosupresor más utilizado fue el micofenolato: en el grupo con EAS recibieron micofenolato el 69,2% (9/13) de los pacientes mientras que sólo el 1,8% (1/57), siendo la diferencia significativa ($p=0,001$). También el número de inmunosupresores fue mayor en el grupo de pacientes con NO asociada a EAS, utilizando algunos pacientes hasta 6 fármacos en el transcurso del seguimiento. En la serie de Dong y *col.*, además del tratamiento con GC, se utilizó la ciclofosfamida tanto oral como endovenosa; donde fueron tratados mayor número de pacientes con ciclofosfamida en el grupo de pacientes con EAS con respecto al grupo con NOC (41,1% vs 2,9%, $p=0,000$)²⁶⁵.

En nuestra serie 7 pacientes murieron en grupo de NO asociada a otras causas y ninguno en el grupo de EAS, sin diferencias significativas. Sólo en un paciente la muerte se

atribuyó a enfermedad pulmonar complicada con infección, y en el resto de los casos se asoció a progresión de neoplasia y otras causas no relacionados con la NO.

En la serie de Dong y *col.*²⁶⁵ observaron una mortalidad del 1,9% en el grupo de NO asociada a EAS y ningún paciente en el grupo con NOC. En la cohorte de Yoo y *col.*²⁵² no hubo diferencias significativas en la mortalidad global en el grupo con NO asociada a EAS (12,5%) con respecto al grupo con NOC (26,3%: P=0,265). En el grupo con NO asociada a EAS la muerte se atribuyó a progresión de enfermedad en todos los casos, en cambio en el grupo con NOC el 14,5% fue por progresión de la enfermedad (sin diferencias significativa) y el resto de las causas de mortalidad fueron malignidad, insuficiencia renal crónica, suicidio y desconocidas²⁵².

Nuestro trabajo no está carente de limitaciones. En primer lugar se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo por lo que no se diseñó un protocolo diagnóstico de los pacientes y no todos tenían realizada una biopsia pulmonar, aunque se realizó siempre que había dudas diagnósticas. Tampoco se disponía de tratamientos estandarizados en cuanto a dosis de glucocorticoides utilizados y duración, ni al tipo de inmunosupresores. Además, cabe destacar el pequeño tamaño de la muestra y que el número de casos con EAS era menor que el de NO asociada a otras causas, aunque las series reportadas en la literatura son de tamaño similar al de nuestra muestra. Tampoco analizamos supervivencia de los diferentes tipos de NO y la correlación con factores predictores de recidivas o recaídas de la enfermedad. Por último, al ser un estudio retrospectivo, no se disponían de algunos datos y exploraciones de las historias clínicas.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- La neumonía organizada secundaria a EAS tiene tendencia a presentarse en pacientes más jóvenes y es más frecuente en las mujeres, en comparación con la NOC y la NO secundaria a otras causas.
- Los pacientes con NO asociada a EAS además de presentar manifestaciones clínicas similares a los pacientes con NO secundaria a otras causas, presentaron manifestaciones específicas como son el rash cutáneo y el fenómeno de Raynaud.
- La neumonía organizada en los pacientes con EAS presenta características diferenciales en el lavado bronquioalveolar donde el porcentaje de linfocitos T es mayor con respecto al grupo de NO de otras causas. También destaca un mayor porcentaje de linfocitos T CD8+ y menor porcentaje de linfocitos T CD4+ y de células NK en los pacientes con EAS.
- Los pacientes con NO asociada a EAS presentan en el TCAR menor porcentaje de resolución de las lesiones tras el tratamiento así como mayor frecuencia de progresión a un patrón fibrótico con respecto al grupo sin EAS.
- Los pacientes con NO asociada a EAS requieren mayor uso de otros inmunosupresores además del tratamiento con GC.

8. LINEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

- Aumentar el tamaño de la muestra incluyendo más pacientes con neumonía organizada asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Solicitar la participación de otros hospitales para realizar un estudio multicéntrico.

9.BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Wijsenbeek, M. & Cottin, V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *New Engl J Med* **383**, 958–968 (2020).
2. Cottin, V. *et al.* Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *European Respir Rev* **28**, 180100 (2019).
3. Katzenstein, A. L. & Myers, J. L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Resp Crit Care* **157**, 1301–15 (1998).
4. Park, J. H. *et al.* Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Am J Resp Crit Care* **175**, 705–711 (2007).
5. Duchemann, B. *et al.* Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* **50**, 1602419 (2017).
6. Olson, A. L. *et al.* Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv. Ther.* **38**, 4100–4114 (2021).
7. Olson, A. L., Gifford, A. H., Inase, N., Pérez, E. R. F. & Suda, T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *European Respir Rev* **27**, 180077 (2018).
8. Collard, H. R. *et al.* Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ* **15**, 829–835 (2012).
9. Wells, A. U. *et al.* What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* **51**, 1800692 (2018).
10. Molina-Molina, M. *et al.* Diagnostic and Therapeutic Developments in Progressive Pulmonary Fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* **58**, 418–424 (2021).
11. Society, A. T. & Society, E. R. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* **165**, 277–304 (2002).
12. Wynn, T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathology* **214**, 199–210 (2008).
13. Margaritopoulos, G. A. *et al.* Recent advances in the pathogenesis and clinical evaluation of pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev. : Off. J. Eur. Respir. Soc.* **21**, 48–56 (2012).

14. Distler, J. H. W. *et al.* Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol* **15**, 705–730 (2019).
15. Raghu, G. *et al.* Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care* **198**, e44–e68 (2018).
16. Sgalla, G. *et al.* “Velcro-type” crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm. Med.* **18**, 103 (2018).
17. Zhang, D. & Newton, C. A. Familial Pulmonary Fibrosis: Genetic Features and Clinical Implications. *Chest* **160**, 1764–1773 (2021).
18. Ley, B., Collard, H. R. & Jr., T. E. K. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Resp Crit Care* **183**, 431–440 (2012).
19. Raghu, G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* **50**, 1701209 (2017).
20. Collard, H. R. *et al.* Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Resp Crit Care* **168**, 538–542 (2003).
21. Kolb, M. & Collard, H. R. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Eur. Respir. Rev.* **23**, 220–224 (2014).
22. Egan, J. J., Martinez, F. J., Wells, A. U. & Williams, T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* **60**, 270 (2005).
23. Lama, V. N. *et al.* Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Resp Crit Care* **168**, 1084–1090 (2003).
24. Battista, G., Zompatori, M., Fasano, L., Pacilli, A. & Basile, B. Progressive worsening of idiopathic pulmonary fibrosis. High resolution computed tomography (HRCT) study with functional correlations. *Radiol. Med.* **105**, 2–11 (2003).
25. Zamora-Legoff, J. A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H. & Matteson, E. L. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 542–549 (2017).
26. Hamai, K. *et al.* Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dis. Markers* **2016**, 4759040 (2016).
27. Kim, H. C., Choi, K. H., Jacob, J. & Song, J. W. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. *PLoS ONE* **15**, e0229997 (2020).

28. Maher, T. M. & Streck, M. E. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res* **20**, 205 (2019).
29. Taniguchi, H. *et al.* Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respir J* **35**, 821–9 (2009).
30. King, T. E. *et al.* A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New Engl J Medicine* **370**, 2083–2092 (2014).
31. Chaudhary, N. I. *et al.* Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *European Respir J* **29**, 976–85 (2007).
32. Richeldi, L. *et al.* Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New Engl J Medicine* **370**, 2071–2082 (2014).
33. Raghu, G. *et al.* An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care* **192**, e3–e19 (2015).
34. Raghu, G. *et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care* **205**, e18–e47 (2022).
35. Wells, A. U., Kokosi, M. & Karagiannis, K. Treatment strategies for idiopathic interstitial pneumonias. *Curr Opin Pulm Med* **20**, 442–448 (2014).
36. Maher, T. M. *et al.* 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.* **11**, 45–54 (2023).
37. Bois, R. M. du *et al.* Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Resp Crit Care* **183**, 1231–1237 (2011).
38. Visca, D. *et al.* Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J* **38**, 987–990 (2011).
39. Frank, R. C. *et al.* Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *European Respir J* **40**, 269–70 (2012).
40. Swigris, J. J. *et al.* Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Care* **56**, 783–789 (2011).
41. Huppmann, P. *et al.* Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* **42**, 444–453 (2012).
42. Ferreira, A. *et al.* Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease Benefits and Predictors of Response. *Chest* **135**, 442–447 (2009).

43. Flaherty, K. R. *et al.* Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* **19**, 275–283 (2002).
44. Hosenpud, J. D., Bennett, L. E., Keck, B. M., Edwards, E. B. & Novick, R. J. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* **351**, 24–27 (1998).
45. Orens, J. B. *et al.* International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant* **25**, 745–755 (2006).
46. Berastegui, C. *et al.* [Lung transplantation in pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases]. *Med Clin-barcelona* **143**, 239–44 (2013).
47. Leard, L. E. *et al.* Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant* **40**, 1349–1379 (2021).
48. Barata, D. D., Franquiz, W. B., Bobillo, J. R. & Oriol, A. J. Indicaciones de trasplante pulmonar. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado* **13**, 3791–3793 (2022).
49. Troy, L. K., Young, I. H., Lau, E. M. T. & Corte, T. J. Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology* **21**, 1005–1014 (2016).
50. Chang, J. A., Curtis, J. R., Patrick, D. L. & Raghu, G. Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest* **116**, 1175–1182 (1999).
51. Travis, W. D. *et al.* An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Resp Crit Care* **188**, 733–748 (2013).
52. Sverzellati, N. *et al.* American Thoracic Society–European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *RadioGraphics* **35**, 1849–1871 (2015).
53. Baque-Juston, M., Pellegrin, A., Leroy, S., Marquette, C. H. & Padovani, B. Organizing pneumonia: What is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn. Interv. Imaging* **95**, 771–777 (2014).
54. Jr., T. E. K. & Lee, J. S. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **386**, 1058–1069 (2022).
55. Cottin, V. & Cordier, J.-F. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *Semin Resp Crit Care* **33**, 462–475 (2012).

56. Sulavik, S. B. The Concept of "Organizing Pneumonia." *Chest* **96**, 967–969 (1989).
57. Cordier, J.-F., Loire, R. & Brune, J. Idiopathic Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Definition of Characteristic Clinical Profiles in a Series of 16 Patients. *Chest* **96**, 999–1004 (1989).
58. CAZZATO, S. *et al.* Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Resp Med* **94**, 702–708 (2000).
59. Poletti, V. *et al.* Bronchoalveolar lavage, histological and immunohistochemical features in cryptogenic organizing pneumonia. *Monaldi Archives Chest Dis Archivio Monaldi Per Le Malattie Del Torace Fondazione Clin Del Lavoro Irccs Istituto Di Clin Tisiologica E Malattie Apparato Respir Univ Di Napoli Second Ateneo* **51**, 289–95 (1996).
60. Carré, P. C., Jr, T. E. K., Mortensen, R. & Riches, D. W. Cryptogenic organizing pneumonia: increased expression of interleukin-8 and fibronectin genes by alveolar macrophages. *Am J Resp Cell Mol* **10**, 100–105 (1994).
61. Pesci, A. *et al.* Mast Cells in Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Mast Cell Hyperplasia and Evidence for Extracellular Release of Tryptase. *Chest* **110**, 383–391 (1996).
62. Cordier, J.-F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* **28**, 422–446 (2006).
63. Peyrol, S., Cordier, J. F. & Grimaud, J. A. Intra-alveolar fibrosis of idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. Cell-matrix patterns. *Am J Pathology* **137**, 155–70 (1990).
64. Vasu, T. S. *et al.* Clinical and radiologic distinctions between secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Care* **54**, 1028–32 (2009).
65. Barroso, E. *et al.* Idiopathic Organizing Pneumonia: A Relapsing Disease. *Respiration* **74**, 624–631 (2007).
66. Izumi, T., Kitaichi, M., Nishimura, K. & Nagai, S. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Clinical Features and Differential Diagnosis. *Chest* **102**, 715–719 (1992).
67. Drakopanagiotakis, F. *et al.* Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia. *Chest* **139**, 893–900 (2011).
68. Mroz, B. J., Sexauer, W. P., Meade, A. & Balsam, G. Hemoptysis as the Presenting Symptom in Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Chest* **111**, 1775–1778 (1997).
69. Bellomo, R., Finlay, M., McLaughlin, P. & Tai, E. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonitis. *Thorax* **46**, 554 (1991).

70. Maldonado, F., Daniels, C. E., Hoffman, E. A., Yi, E. S. & Ryu, J. H. Focal Organizing Pneumonia on Surgical Lung Biopsy Causes, Clinicoradiologic Features, and Outcomes. *Chest* **132**, 1579–1583 (2007).
71. Lohr, R. H. *et al.* Organizing Pneumonia: Features and Prognosis of Cryptogenic, Secondary, and Focal Variants. *Arch Intern Med* **157**, 1323–1329 (1997).
72. Iannuzzi, M. C., Farhi, D. C., Bostrom, P. D., Petty, T. L. & Fisher, J. H. Fulminant Respiratory Failure and Death in a Patient With Idiopathic Bronchiolitis Obliterans. *Arch Intern Med* **145**, 733–734 (1985).
73. Chang, J. *et al.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinicopathologic review of a series of 45 Korean patients including rapidly progressive form. *J Korean Med Sci* **17**, 179–186 (2002).
74. Cohen, A. J., Jr, T. E. K. & Downey, G. P. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Resp Crit Care* **149**, 1670–1675 (1994).
75. Yousem, S. A. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol* **64**, 76–82 (2017).
76. Woge, M. J., Ryu, J. H., Bartholmai, B. J. & Yi, E. S. Cicatricial organizing pneumonia: a clinicopathologic and radiologic study on a cohort diagnosed by surgical lung biopsy at a single institution. *Hum Pathol* **101**, 58–63 (2020).
77. Churg, A., Wright, J. L. & Bilawich, A. Cicatricial organising pneumonia mimicking a fibrosing interstitial pneumonia. *Histopathology* **72**, 846–854 (2018).
78. Lu, J. *et al.* Acute fibrinous and organizing pneumonia: two case reports and literature review. *Bmc Pulm Med* **19**, 141 (2019).
79. Chen, H. *et al.* Acute fibrinous and organizing pneumonia: two case reports and literature review. *Diagn Pathol* **16**, 90 (2021).
80. Lee, K. S., Kullnig, P., Hartman, T. E. & Müller, N. L. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol* **162**, 543–546 (1994).
81. Kim, S. J. *et al.* Reversed Halo Sign on High-Resolution CT of Cryptogenic Organizing Pneumonia: Diagnostic Implications. *Am J Roentgenol* **180**, 1251–1254 (2003).
82. Ujita, M., Renzoni, E. A., Veeraraghavan, S., Wells, A. U. & Hansell, D. M. Organizing Pneumonia: Perilobular Pattern at Thin-Section CT. *Radiology* **232**, 757–61 (2004).
83. Tiralongo, F. *et al.* Cryptogenic Organizing Pneumonia: Evolution of Morphological Patterns Assessed by HRCT. *Diagnostics* **10**, 262 (2020).
84. Polverosi, R., Maffessanti, M. & Dalpiaz, G. Organizing pneumonia: typical and atypical HRCT patterns. *La Radiol. medica* **111**, 202–212 (2006).

85. Mehrjardi, M. Z., Kahkouee, S. & Pourabdollah, M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br. J. Radiol.* **90**, 20160723 (2017).
86. Marchiori, E. *et al.* Reversed Halo Sign High-Resolution CT Scan Findings in 79 Patients. *Chest* **141**, 1260–1266 (2012).
87. Costabel, U., Teschler, H. & Guzman, J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* **5**, 791–797 (1992).
88. Epler, G. R., Colby, T. V., McLoud, T. C., Carrington, C. B. & Gaensler, E. A. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **312**, 152–158 (1985).
89. Colby, T. V. Pathologic Aspects of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Chest* **102**, 38–43 (1992).
90. Guerry-Force, M. L. *et al.* A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* **135**, 705–12 (1987).
91. Alasaly, K., Müller, N., Ostrow, D. N., Champion, P. & Fitzgerald, M. J. Cryptogenic Organizing Pneumonia A Report of 25 Cases and a Review of the Literature. *Medicine* **74**, 201–211 (1995).
92. Davison, A. G., Heard, B. E., McAllister, W. A. & Turner-Warwick, M. E. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q. J. Med.* **52**, 382–94 (1983).
93. Costabel, U., Teschler, H. & Guzman, J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *European Respir J* **5**, 791–7 (1992).
94. Ducray, J. *et al.* [Radiation-induced bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia]. *Cancer Radiother. : J. Soc. française Radiother. Oncol.* **21**, 148–154 (2016).
95. Cordier, J.-F. Organising pneumonia. *Thorax* **55**, 318 (2000).
96. Lee, Y.-S. & Lee, Y.-M. Vancomycin-Induced Organizing Pneumonia: A Case Report and Literature Review. *Medicina* **57**, 610 (2021).
97. FLOYD, R. ORGANIZATION OF PNEUMONIC EXUDATES. *Am. J. Méd. Sci.* **163**, 527–547 (1922).
98. Nuñez-Conde, A., Marquez-Algaba, E., Falcó, V., Almirante, B. & Burgos, J. Organizing pneumonia secondary to influenza infection: Two case reports and a literature review. *Enfermedades Infecc. y Microbiol. Clínica* **38**, 123–126 (2020).

99. Asai, N. *et al.* Secondary organizing pneumonia following viral pneumonia caused by severe influenza B: a case report and literature reviews. *BMC Infect. Dis.* **17**, 572 (2017).
100. Perämäki, E., Salmi, I., Kava, T., Romppanen, T. & Hakkarainen, T. Unilateral bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and bronchoalveolar lavage neutrophilia in a patient with parainfluenza 3 virus infection. *Respir. Med.* **85**, 159–161 (1991).
101. Allen, J. N. & Wewers, M. D. HIV-Associated Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Chest* **96**, 197–198 (1989).
102. Oliveira, M., Braga, S., Fernandes, F. & Silva, J. M. Secondary organizing pneumonia after Varicella-Zoster virus infection: a rare association. *Pulmonology* **27**, 180–182 (2021).
103. Sato, P., Madtes, D. K., Thorning, D. & Albert, R. K. Bronchiolitis Obliterans Caused by Legionella pneumophila. *Chest* **87**, 840–842 (1985).
104. Camp, M., Mehta, J. B. & Whitson, M. Bronchiolitis Obliterans and Nocardia asteroides Infection of the Lung. *Chest* **92**, 1107–1108 (1987).
105. Goldstein, J. D., Godleski, J. J., Balikian, J. P. & Herman, P. G. Pathologic patterns of Serratia marcescens pneumonia. *Hum. Pathol.* **13**, 479–84 (1982).
106. Wachowski, O., Demirakça, S., Müller, K.-M. & Scheurlen, W. Mycoplasma pneumoniae associated organising pneumonia in a 10 year old boy. *Arch. Dis. Child.* **88**, 270 (2003).
107. Rollins, S., Colby, T. & Clayton, F. Open lung biopsy in Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **110**, 34–41 (1986).
108. Huang, L.-L. *et al.* Resolution of an insidious and migratory Mycobacterium tuberculosis-associated secondary organizing pneumonia: a case report and literature review. *BMC Infect. Dis.* **23**, 372 (2023).
109. Mitratza, M., Klijs, B., Hak, A. E., Kardaun, J. W. P. F. & Kunst, A. E. Systemic autoimmune disease as a cause of death: mortality burden and comorbidities. *Rheumatology* **60**, keaa537- (2020).
110. Ramos-Casals, M. *et al.* Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* **14**, 670–679 (2015).
111. Garen, T. *et al.* Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides. *Rheumatology* **58**, 313–320 (2018).

112. Wahren-Herlenius, M. & Dörner, T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* **382**, 819–831 (2013).
113. Deafen, D. *et al.* A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **35**, 311–318 (1992).
114. Reichlin, M., Harley, J. B. & Lockshin, M. D. Serologic studies of monozygotic twins with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **35**, 457–464 (1992).
115. Teruel, M. & Alarcón-Riquelme, M. E. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *J. Autoimmun.* **74**, 161–175 (2016).
116. Liu, E. & Perl, A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* **31**, 307–315 (2019).
117. Gregersen, P. K. & Olsson, L. M. Recent Advances in the Genetics of Autoimmune Disease. *Immunology* **27**, 363–391 (2009).
118. Oaks, Z. & Perl, A. Metabolic control of the epigenome in systemic Lupus erythematosus. *Autoimmunity* **47**, 256–264 (2014).
119. Zhang, Y., Zhao, M., Sawalha, A. H., Richardson, B. & Lu, Q. Impaired DNA methylation and its mechanisms in CD4+T cells of systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* **41**, 92–99 (2013).
120. Toussirot, É. & Roudier, J. Epstein–Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pr. Res. Clin. Rheumatol.* **22**, 883–896 (2008).
121. Page, C., François, C., Goëb, V. & Duverlie, G. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses. *J. Clin. Virol.* **72**, 69–74 (2015).
122. Alam, J., Kim, Y. C. & Choi, Y. Potential Role of Bacterial Infection in Autoimmune Diseases: A New Aspect of Molecular Mimicry. *Immune Netw.* **14**, 7–13 (2014).
123. Kroese, J. M. *et al.* Differences in the Oral Microbiome in Patients With Early Rheumatoid Arthritis and Individuals at Risk of Rheumatoid Arthritis Compared to Healthy Individuals. *Arthritis Rheumatol.* **73**, 1986–1993 (2021).
124. Esberg, A., Johansson, L., Johansson, I. & Dahlqvist, S. R. Oral Microbiota Identifies Patients in Early Onset Rheumatoid Arthritis. *Microorganisms* **9**, 1657 (2021).
125. Ishikawa, Y. & Terao, C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells* **9**, 475 (2020).
126. Vedove, C. D., Giglio, M. D., Schena, D. & Girolomoni, G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch. Dermatol. Res.* **301**, 99–105 (2009).

127. SOFORO, E. *et al.* Induction of Systemic Lupus Erythematosus with Tumor Necrosis Factor Blockers. *J. Rheumatol.* **37**, 204–205 (2010).
128. Perl, A. Autoimmunity, Methods and Protocols. 1–9 (2012) doi:10.1007/978-1-60761-720-4_1.
129. Mosca, M., Tani, C., Talarico, R. & Bombardieri, S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): Simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* **10**, 256–258 (2011).
130. Gaubitz, M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology* **45**, iii3–iii4 (2006).
131. Lauretis, A. de, Veeraraghavan, S. & Renzoni, E. Review Series: Aspects of Interstitial lung disease: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Resp Dis* **8**, 53–82 (2011).
132. Mathai, S. C. & Danoff, S. K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ (Clinical research ed.)* **352**, h6819 (2016).
133. Strange, C. & Highland, K. B. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* **25**, 549–559 (2004).
134. Sambataro, G. *et al.* Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren’s syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology. *Autoimmun Rev* **19**, 102447 (2019).
135. Molina-Molina, M. *et al.* Management of progressive pulmonary fibrosis associated with connective tissue disease. *Expert Rev. Respir. Med.* **16**, 765–774 (2022).
136. Steen, V. D., Conte, C., Owens, G. R. & Medsger, T. A. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatism* **37**, 1283–1289 (1994).
137. Stock, C. J. W. & Renzoni, E. A. Genetic predictors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a review of recent literature. *Eur J Hum Genet* **26**, 765–777 (2018).
138. Tyndall, A. J. *et al.* Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* **69**, 1809 (2010).
139. Steen, V. D. & Medsger, T. A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* **66**, 940 (2007).

140. D'Angelo, W. A., Fries, J. F., Masi, A. T. & Shulman, L. E. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma) A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Medicine* **46**, 428–440 (1969).
141. Mathai, S. C. *et al.* Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: Impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatism* **60**, 569–577 (2009).
142. Steen, V. D. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheu* **35**, 35–42 (2005).
143. Hesselstrand, R., Scheja, A., Shen, G. Q., Wiik, A. & Åkesson, A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology* **42**, 534–540 (2003).
144. Bouros, D. *et al.* Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. *Am J Resp Crit Care* **165**, 1581–1586 (2002).
145. Spagnolo, P., Lee, J. S., Sverzellati, N., Rossi, G. & Cottin, V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* **70**, 1544–1554 (2018).
146. Carmona, L. *et al.* Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* **62**, 897 (2003).
147. Turesson, C., O'Fallon, W. M., Crowson, C. S., Gabriel, S. E. & Matteson, E. L. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* **62**, 722 (2003).
148. Yunt, Z. X. & Solomon, J. J. Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* **41**, 225–236 (2015).
149. Olson, A. L. *et al.* Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease–associated Mortality. *Am J Resp Crit Care* **183**, 372–378 (2011).
150. DOUGLAS, W. W. *et al.* Polymyositis–Dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease. *Am J Resp Crit Care* **164**, 1182–1185 (2012).
151. Fujisawa, T. *et al.* Prognostic Factors for Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Plos One* **9**, e98824 (2014).
152. Fujisawa, T. *et al.* Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatology* **32**, 58–64 (2005).
153. Matsuki, Y. *et al.* Diffuse alveolar damage in patients with dermatomyositis: a six-case series. *Mod Rheumatol* **22**, 243–248 (2014).

154. Wu, W. *et al.* Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5 Positive Dermatomyositis. *Clin Rev Allerg Immu* **60**, 293–304 (2021).
155. Fathi, M., Dastmalchi, M., Rasmussen, E., Lundberg, I. E. & Tornling, G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* **63**, 297 (2004).
156. Zhan, X. *et al.* Clinical features of Anti-synthetase syndrome associated interstitial lung disease: a retrospective cohort in China. (2020) doi:10.21203/rs.3.rs-23685/v1.
157. Witt, L. J., Curran, J. J. & Streck, M. E. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clin Pulm Medicine* **23**, 218–226 (2016).
158. Debray, M.-P. *et al.* Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: Initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol* **84**, 516–523 (2015).
159. Palm, Ø. *et al.* Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality—a retrospective study based on registry data. *Rheumatology* **52**, 173–179 (2013).
160. Boitiaux, J.-F. *et al.* Idiopathic interstitial lung disease with anti-SSA antibody. *Rheumatology* **50**, 2245–2250 (2011).
161. Mittoo, S. & Fell, C. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Resp Crit Care* **35**, 249–254 (2014).
162. Borg, E. J. ter *et al.* Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheu* **20**, 164–173 (1990).
163. Eisenberg, H., Dubois, E. L., Sherwin, R. P. & Balchum, O. J. Diffuse Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* **79**, 37 (1973).
164. Cheema, G. S. & Quismorio, F. P. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* **6**, 424–429 (2000).
165. Kamiya, H. & Panlaqui, O. M. A systematic review of the incidence, risk factors and prognosis of acute exacerbation of systemic autoimmune disease-associated interstitial lung disease. *Bmc Pulm Med* **21**, 150 (2021).
166. Fischer, A. & Bois, R. du. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* **380**, 689–698 (2012).
167. Hoffmann-Vold, A.-M. *et al.* Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann. Rheum. Dis.* **80**, 219–227 (2021).

168. Greidinger, E. L. *et al.* African-American Race and Antibodies to Topoisomerase I Are Associated With Increased Severity of Scleroderma Lung Disease. *Chest* **114**, 801–807 (1998).
169. Kelly, C. A. *et al.* Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology* **53**, 1676–1682 (2014).
170. Kim, E. J., Collard, H. R. & King, T. E. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern. *Chest* **136**, 1397–1405 (2009).
171. Varela, B., Rhodius, E., Pucci, P., Malnis, S. & Quadrelli, S. Organizing Pneumonia as a Presentation in Rheumatoid Arthritis. *Chest* **144**, 441A (2013).
172. Luppi, F. *et al.* Interstitial lung disease in Sjögren’s syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol* **38 Suppl 126**, 291–300 (2020).
173. Yu, K.-H. *et al.* Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis. *Clin. Rheumatol.* **30**, 1595–1601 (2011).
174. Chen, I.-J. *et al.* Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin. Rheumatol.* **28**, 639–646 (2009).
175. Ji, S. *et al.* Predictive factors and unfavourable prognostic factors of interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis: a retrospective study. *Chin. Méd. J.* **123**, 517–22 (2010).
176. Zhang, L. *et al.* Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **11**, e0155381 (2016).
177. Sato, S. *et al.* Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology* **57**, 1212–1221 (2018).
178. Herzog, E. L. *et al.* Review: Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: How Similar and Distinct? *Arthritis Rheumatol* **66**, 1967–1978 (2014).
179. Khanna, D. *et al.* Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Resp Crit Care* **201**, 650–660 (2020).
180. Kuwana, M. *et al.* Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheumatism* **42**, 465–474 (1999).

181. Ishikawa, N., Hattori, N., Yokoyama, A. & Kohno, N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investigation* **50**, 3–13 (2012).
182. Lee, J. S. *et al.* Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* **21**, 58 (2019).
183. Perelas, A., Silver, R. M., Arrossi, A. V. & Highland, K. B. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Medicine* **8**, 304–320 (2020).
184. Tashkin, D. P. *et al.* Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *New Engl J Med* **354**, 2655–2666 (2006).
185. Tashkin, D. P. *et al.* Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Medicine* **4**, 708–719 (2016).
186. Khanna, D. *et al.* Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis* **77**, 212 (2018).
187. Khanna, D. *et al.* Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* **8**, 963–974 (2020).
188. Kuwana, M. *et al.* Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod Rheumatol* **31**, 1–10 (2020).
189. Andréasson, K., Wuttge, D. M. & Wollheim, F. A. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New Engl J Med* **381**, 1595–1597 (2019).
190. Flaherty, K. R. *et al.* Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* **381**, 1718–1727 (2019).
191. Wells, A. U. *et al.* Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir. Med.* **8**, 453–460 (2020).
192. Daoussis, D. *et al.* A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheu* **46**, 625–631 (2017).
193. Sircar, G., Goswami, R. P., Sircar, D., Ghosh, A. & Ghosh, P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology Oxf Engl* **57**, 2106–2113 (2018).

194. Sullivan, K. M. *et al.* Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *New Engl J Med* **378**, 35–47 (2018).
195. Smolen, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* **82**, 3–18 (2023).
196. Narváez, J. *et al.* Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 2: tratamiento. *Reumatología Clínica* **18**, 501–512 (2022).
197. Kao, J.-H., Huang, H.-T. & Li, K.-J. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* **382**, 779–780 (2020).
198. Solomon, J. J. *et al.* 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.* **11**, 87–96 (2023).
199. Yang, M. *et al.* Efficacy and safety of antifibrotic agents in the treatment of CTD-ILD and RA-ILD: A systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* **216**, 107329 (2023).
200. Wilson, T. M., Solomon, J. J. & Demoruelle, M. K. Treatment approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* **65**, 102245 (2022).
201. Mehta, P., Aggarwal, R., Porter, J. C. & Gunawardena, H. Management of interstitial lung disease (ILD) in myositis syndromes: A practical guide for clinicians. *Best Pr. Res. Clin. Rheumatol.* **36**, 101769 (2022).
202. Kurita, T. *et al.* The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology* **54**, 39–44 (2015).
203. TANAKA, F. *et al.* Successful Combined Therapy of Cyclophosphamide and Cyclosporine for Acute Exacerbated Interstitial Pneumonia Associated with Dermatomyositis. *Internal Med* **39**, 428–430 (2000).
204. Morganroth, P. A., Kreider, M. E. & Werth, V. P. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthrit Care Res* **62**, 1496–1501 (2010).
205. Andersson, H. *et al.* Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology* **54**, 1420–1428 (2015).
206. Hallowell, R. W. & Paik, J. J. Myositis-associated interstitial lung disease: a comprehensive approach to diagnosis and management. *Clin. Exp. Rheumatol.* **40**, 373–383 (2022).

207. Selva-O'Callaghan, A. *et al.* Pharmacologic Treatment of Anti-MDA5 Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Curr Treat Options Rheumatology* **7**, 319–333 (2021).
208. Paik, J. J. *et al.* Use of Janus kinase inhibitors in dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* **41**, 348–358 (2022).
209. Liang, J. *et al.* Efficacy and Tolerability of Nintedanib in Idiopathic-Inflammatory-Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: A Pilot Study. *Front. Med.* **8**, 626953 (2021).
210. Li, T. *et al.* Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis. *Sci. Rep.* **6**, 33226 (2016).
211. Flament, T. *et al.* Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respir Rev* **25**, 110–123 (2016).
212. Amlani, B. *et al.* Treatment of primary sjögren's syndrome-related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* **37**, 136–147 (2020).
213. Chen, M.-H. *et al.* Rituximab therapy in primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* **34**, 1077–1084 (2016).
214. Narula, N., Narula, T., Mira-Avendano, I., Wang, B. & Abril, A. Interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease: pilot study on predictors of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol* **36**, 648–651 (2017).
215. Bodolay, E. *et al.* Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology* **44**, 656–661 (2005).
216. Wan, S. A., Teh, C. L. & Jobli, A. T. Lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: case series from a single institution. *Lupus* **25**, 1485–1490 (2016).
217. Shin, J. I. *et al.* Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Medicine* **11**, 6714 (2022).
218. Amarnani, R., Yeoh, S.-A., Denny, E. K. & Wincup, C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers Medicine* **7**, 610257 (2021).
219. Rojas, C. M. L. *et al.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Immunol. Res.* **61**, 97–103 (2015).

220. Ippolito, J. A., Palmer, L., Spector, S., Kane, P. B. & Gorevic, P. D. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheu* **23**, 70–78 (1993).
221. Mori, S., Koga, Y. & Sugimoto, M. Organizing Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: A Case-Based Review. *Clin. Med. Insights Circ., Respir. Pulm. Med.* **9**, 69–80 (2015).
222. Hoshino, C., Satoh, N., Narita, M., Kikuchi, A. & Inoue, M. Organising pneumonia as the first manifestation of rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep.* **2011**, bcr1120103558 (2011).
223. Cavallasca, J. A., Caubet, M., Helling, C. A. & Tate, G. A. Cryptogenic organizing pneumonia (COP), as presentation of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* **29**, 99–101 (2008).
224. Mori, S., Cho, I., Koga, Y. & Sugimoto, M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature. *Mod. Rheumatol.* **18**, 60–66 (2014).
225. Kaushik, P., Cooper, E. S., Banda, V. R., Vatsavai, S. R. & Kaushik, R. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia in rheumatoid arthritis—a fatal case and short review of literature. *Rheumatol. Int.* **25**, 391–393 (2005).
226. Okada, H. *et al.* Clinical features of organizing pneumonia associated with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* **26**, 863–868 (2016).
227. Sakaida, H., Komase, Y. & Takemura, T. Organizing pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mod. Rheumatol.* **20**, 611–616 (2010).
228. Soubrier, M. *et al.* Organizing pneumonia after rituximab therapy: Two cases. *Jt. Bone Spine* **75**, 362–365 (2008).
229. Ostör, A. J. K. *et al.* Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **33**, 622–8 (2006).
230. Ikegawa, K., Hanaoka, M., Ushiki, A., Yamamoto, H. & Kubo, K. A Case of Organizing Pneumonia Induced by Tocilizumab. *Intern. Med.* **50**, 2191 (2011).
231. Lee, Y. H. *et al.* Dermatomyositis without Elevation of Creatine Kinase Presented as Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Korean J Intern Medicine* **15**, 85–88 (2000).
232. FATA, F., RATHORE, R., SCHIFF, C. & HERZLICH, B. C. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia as the First Manifestation of Polymyositis. *South. Méd. J.* **90**, 227–230 (1997).

233. Chan, W. M., Ip, M., Lau, C. S., Wang, E. & Peh, W. C. G. Anti-Jo-1 Syndrome presenting as cryptogenic organizing pneumonia. *Resp Med* **89**, 639–641 (1995).
234. Xing, M. *et al.* Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia (BOOP) Heraldng Anti-Jo-1-Positive Polymyositis. *JCR: J. Clin. Rheumatol.* **5**, 219–223 (1999).
235. IMASAKI, T. *et al.* Polymyositis and Sjögren’s Syndrome Associated with Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Intern. Med.* **35**, 231 (2006).
236. Imokawa, S. *et al.* [A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with positive anti Jo-1 antibody preceding polymyositis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai zasshi* **30**, 914–9 (1992).
237. Takahashi, H. *et al.* A case of polymyositis with anti-Jo-1 antibody preceded by BOOP. *Jpn. J. Clin. Immunol.* **21**, 87 (2009).
238. Priyangika, S. M. T. N. *et al.* Organizing pneumonia as the first manifestation of anti-synthetase syndrome. *BMC Res. Notes* **9**, 290 (2016).
239. Ikuta, N. *et al.* Rapidly Progressing BOOP in a Patient with Positive Anti-Jo-1 Antibody: Response to Corticosteroid Pulse and Immunosuppressant Therapy. *Jpn. J. Thorac. Dis.* **34**, 1156–1162 (1996).
240. Henriët, A. C. *et al.* Organising pneumonia can be the inaugural manifestation in connective tissue diseases, including Sjögren’s syndrome. *European Respiratory Review* **19**, 161–163 (2010).
241. Lambert, M. *et al.* [Bronchiolitis obliterans with organized pneumonia: a rare complication of primary Gougerot-Sjögren syndrome]. *Rev. Med. interne* **21**, 74–7 (2000).
242. Shimizu, Y. *et al.* Recurrent bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Int* **22**, 216–218 (2002).
243. Taylor, J. G. & Bolster, M. B. Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia Associated with Scleroderma and Scleroderma Spectrum Diseases. *JCR: J. Clin. Rheumatol.* **9**, 239–245 (2003).
244. Fujisawa, T. *et al.* [Successful treatment with cyclosporine in a case of progressive interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis]. *Nihon Kokyuki Gakkai zasshi J. Jpn. Respir. Soc.* **41**, 480–5 (2003).
245. Min, J. K. *et al.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **24**, 2254–7 (1997).

246. Gammon, R. B., Bridges, T. A., Al-Nezir, H., Alexander, C. B. & Kennedy, J. I. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *Chest* **102**, 1171–1174 (1992).
247. Takada, H. *et al.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Pulmonol.* **40**, 257–260 (2005).
248. Ito, Y. *et al.* Organizing pneumonia as a possible pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus: Three cases and a review of literature. *Lupus* **31**, 737–743 (2022).
249. Baisya, R. *et al.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as the pulmonary manifestation of lupus: A review of three cases. *Lupus* **30**, 336–341 (2020).
250. OTSUKA, F. *et al.* Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Associated with Systemic Lupus Erythematosus with Antiphospholipid Antibody. *Intern. Med.* **35**, 341 (2006).
251. Otsuka, J. *et al.* Clinical features of relapsed connective tissue disease-associated organizing pneumonia. *Respir. Med.* **219**, 107419 (2023).
252. Yoo, J.-W. *et al.* Comparison between cryptogenic organizing pneumonia and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Rheumatology* **50**, 932–938 (2011).
253. Cho, Y. H., Chae, E. J., Song, J. W., Do, K.-H. & Jang, S. J. Chest CT imaging features for prediction of treatment response in cryptogenic and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Eur. Radiol.* **30**, 2722–2730 (2020).
254. Hoogen, F. van den *et al.* 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc. *Arthritis Rheumatism* **65**, 2737–2747 (2013).
255. Aletaha, D. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1580 (2010).
256. Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *New Engl J Medicine* **292**, 344–7 (1975).
257. Lundberg, I. E. *et al.* 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol* **69**, 2271–2282 (2017).

258. Shiboski, C. H. *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* **76**, 9–16 (2016).
259. Shiboski, C. H. *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* **69**, 35–45 (2016).
260. Aringer, M. *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **78**, 1151 (2019).
261. Antunes, M. *et al.* Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* **4**, e000786 (2019).
262. Mosca, M., Neri, R. & Bombardieri, S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin. Exp. Rheumatol.* **17**, 615–20 (1999).
263. Cutolo, M., Sulli, A., Pizzorni, C. & Accardo, S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* **27**, 155–60 (2000).
264. Saito, Z. *et al.* Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia. *BMC Pulm. Med.* **19**, 10 (2019).
265. Dong, X. *et al.* Clinical characteristics of autoimmune rheumatic disease-related organizing pneumonia. *Clin. Rheumatol.* **37**, 1027–1035 (2018).
266. Nishino, M., Mathai, S. K., Schoenfeld, D., Digumarthy, S. R. & Kradin, R. L. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* **45**, 342–351 (2014).
267. LAZOR, R. *et al.* Cryptogenic Organizing Pneumonia: Characteristics of Relapses in a Series of 48 Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **162**, 571–577 (2000).
268. Zhang, Y. *et al.* Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed cryptogenic organizing pneumonia. *Ann. Transl. Med.* **8**, 763 (2020).
269. YILMAZ, S. *et al.* Retrospective evaluation of patients with organizing pneumonia: is cryptogenic organizing pneumonia different from secondary organizing pneumonia? *Tuberk. ve Toraks* **64**, 1–8 (2017).

270. Sveinsson, O. A. *et al.* Clinical features in secondary and cryptogenic organising pneumonia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. : Off. J. Int. Union against Tuberc. Lung Dis.* **11**, 689–94 (2007).
271. Cendon, L. *et al.* Systematic Review of Systemic Corticosteroids for Treatment of Organizing Pneumonia. *Open Respir. Arch.* **4**, 100211 (2022).
272. Salvador-Corres, I. *et al.* Detección de autoanticuerpos en el lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. *Arch. Bronconeumol.* **57**, 351–358 (2021).
273. Meyer, K. C. *et al.* An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **185**, 1004–1014 (2012).
274. Turkey, D. of P. M., Ufuk University School of Medicine, Ankara, *et al.* Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Findings, Treatment, and Prognosis in 56 Cases. *Turk. Thorac. J.* **19**, 201–208 (2018).
275. Yamagishi, T. *et al.* A retrospective clinical research of relapsed organizing pneumonia. *Ann. Thorac. Med.* **15**, 15–20 (2020).