

Recomendaciones SER-SEPAR sobre el manejo de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa asociada a la Artritis Reumatoide

Autoría

Panel de expertos

Francisco Javier Narváez García. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

José Antonio Rodríguez Portal. Servicio de Neumología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Noé Brito García. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

Petra Díaz del Campo Fontecha. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

Myriam Aburto Barrenechea. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Galdakao. Bizkaia

María Gema Bonilla Hernán. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Esteban Cano-Jiménez. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

Ivan Castellvi Barranto. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Natalia Mena Vázquez. Servicio de Reumatología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

M^a Asunción Nieto Barbero. Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Ana Ortiz García. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Claudia Valenzuela. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Grupo de revisores de la evidencia:

Miguel Ángel Abad Hernández. Servicio de Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres).

Isabel Castrejón Fernández. Servicio de Reumatología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Maria Correyero Plaza. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Quironsalud de Pozuelo. Pozuelo de Alarcón (Madrid).

Félix Manuel Francisco Hernández. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).

M. Vanesa Hernández Hernández Hospital Universitario de Canarias. San Cristóbal de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife).

Ana Ortiz García. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Resumen

Objetivo: Elaborar recomendaciones específicas para mejorar el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide (EPID-AR).

Métodos: Se identificaron preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento. Estas preguntas fueron reformuladas en formato PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* o desenlace) por un panel de expertos, seleccionados en base a su experiencia en el tema. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia, graduándose de acuerdo a los criterios del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). Tras ello se formularon las recomendaciones específicas.

Resultados: Se seleccionaron 6 preguntas PICO que evaluaron la prevalencia e incidencia de la EPID-AR, los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación, los factores pronósticos asociados a progresión y mortalidad, así como la seguridad y eficacia de los fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad (FAME) sintéticos clásicos, FAME biológicos, FAME sintéticos dirigidos y antifibróticos en el tratamiento de los pacientes con EPID-AR. Se formularon un total de 18 recomendaciones, estructuradas por pregunta, con base en la evidencia encontrada y/o consenso de expertos.

Conclusiones: La evidencia actual justifica la necesidad de una estrategia común entre reumatólogos y neumólogos para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con EPID-AR. Con el fin de dar respuesta a esta necesidad, se han elaborado estas recomendaciones para resolver algunos interrogantes clínicos habituales, reducir la variabilidad en la atención médica y facilitar la toma de decisiones.

Palabras Clave: *Artritis reumatoide; enfermedad pulmonar intersticial difusa; incidencia; prevalencia; factores de riesgo; pronóstico; tratamiento.*

Abstract

Objective: To develop specific recommendations to improve the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD).

Methods: Clinical research questions relevant to the objective of the document were identified. These questions were reformulated into PICO format (patient, intervention, comparison, outcome) by a panel of experts selected based on their experience in the field. A systematic

review of the available evidence was conducted, and evidence was graded according to SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) criteria. Specific recommendations were made.

Results: Six PICO questions were constructed referring to the prevalence and incidence of RA-ILD, risk factors, prognostic factors associated with ILD progression and mortality, as well as safety and effectiveness of classical synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), biological agents, targeted synthetic DMARDs, and antifibrotic therapies in the treatment of patients with this complication. A total of 18 recommendations were formulated, structured by question, based on the evidence found and/or expert consensus.

Conclusions: Current evidence justifies the need for a common strategy between rheumatologists and pneumologists to improve the prognosis and quality of life of RA-ILD patients. To meet this need, these recommendations were developed to resolve some common clinical questions, reduce clinical healthcare variability, and facilitate decision-making for patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis; diffuse interstitial lung disease; incidence; prevalence; risk factors; prognosis; treatment.

Índice

1. Introducción
2. Preguntas clínicas de investigación
3. Metodología
4. Consideraciones previas
5. Incidencia y prevalencia de EPID en AR
6. Factores de riesgo de relevancia para la aparición y desarrollo de EPID
7. Factores pronósticos de progresión de la EPID y de mortalidad
8. Tratamiento farmacológico
 - 8.1 Seguridad de las intervenciones farmacológicas
 - 8.2 Eficacia de las intervenciones farmacológicas
9. Conclusiones
10. Estrategias terapéuticas
11. Otros aspectos relevantes de la EPID-AR
12. Agenda de investigación futura
13. Anexos

1. Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo amplio y heterogéneo de entidades que tienen manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes pero que afectan al parénquima pulmonar con diferentes grados de inflamación y/o fibrosis. El espacio intersticial constituye el tejido de sostén del pulmón y está formado por el epitelio alveolar, endotelio capilar, matriz extracelular y fibroblastos. Todas las EPID tienen en común la afectación del intersticio pulmonar, pero difieren en los mecanismos celulares y moleculares de su patogenia. Estas entidades presentan una serie de características clínicas, patológicas y radiológicas características lo que posibilita su diagnóstico en particular^{1,2}.

Clásicamente las EPID se han dividido en 3 grandes grupos: 1) Neumonías intersticiales idiopáticas (NII) o de causa no conocida, 2) EPID de causa conocida (por fármacos, por exposición a agentes orgánicos o inorgánicos) o bien asociada a alguna enfermedad, y 3) Un tercer grupo en el que se incluyen un conjunto de entidades primarias en las que, si bien no se conoce la causa de muchos de ellos, presentan unas características muy bien definidas desde el punto de vista de anatomopatológico (proteínosis alveolar, microlitiasis alveolar, histiocitosis de células de Langerhans, etc)².

Dentro del segundo grupo se encuadran las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) con afectación del intersticio pulmonar. El tipo de alteración es variable, con diferentes patrones histológicos y radiológicos. De todas ellas, la artritis reumatoide (AR) es la que con mayor frecuencia afecta al pulmón y además lo puede hacer en múltiples compartimentos. Puede afectar a la pleura, a la vía aérea, al intersticio y, en menor medida, al compartimento vascular. Por otra parte, no es excepcional el compromiso pulmonar derivado de algún tratamiento con potencial toxicidad pulmonar, sobre todo en forma de neumonitis aguda. Por lo tanto, la AR es una de la EAS que requiere una mayor y más completa evaluación desde el punto de vista de su posible afectación pulmonar ya que la aparición de una EPID supone un peor pronóstico, requiere un diagnóstico preciso y es necesario comprobar que las alteraciones encontradas no son debidas a una toxicidad farmacológica. La AR afecta a un 0,5-1% de la población por lo que el número de pacientes afectados es considerable³.

Dada la importancia epidemiológica de la AR y la repercusión clínica que tiene la aparición de una EPID en estos pacientes, desde la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR) se ha promovido la elaboración de un documento de recomendaciones basadas en preguntas clínicas que ayude tanto a Reumatólogos como a Neumólogos en el abordaje de esta complicación. Se ha intentado dar

respuesta a preguntas frecuentes en cuanto a la incidencia y prevalencia de esta manifestación extraarticular, cuáles pueden ser los tratamientos más eficaces y que aportan mayor seguridad, así como el papel que pueden tener los nuevos tratamientos antifibróticos. En la mayoría de las ocasiones la EPID aparece con posterioridad al diagnóstico de AR, pero no es excepcional que la EPID se presente en el debut de la AR o preceda en meses o años a las manifestaciones articulares. En este último escenario, la EPID-AR se suele confundir con las formas idiopáticas, a pesar de su diferente pronóstico y tratamiento. Es importante que los reumatólogos sepan cómo valorar la afectación pulmonar y también que los neumólogos sepan cómo sospechar la presencia de una AR en los pacientes con EPID de causa no filiada. Es preciso un trabajo en equipo, multidisciplinar, que redunde en el beneficio para el paciente. El principal objetivo de este documento es facilitar esa labor.

2. Preguntas clínicas de investigación

Estas recomendaciones se refieren a cuatro cuestiones clínicas, formuladas en seis preguntas:

1. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la incidencia y la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa?
2. En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuáles son los factores de riesgo de relevancia para la aparición y desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa?
3. ¿Cuáles son los factores pronósticos de mortalidad y de progresión de la afección pulmonar en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa?
4. En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿es seguro el tratamiento con metotrexato o con leflunomida?
5. En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿cuál es el FAME biológico o FAME sintético dirigido más seguro?
6. En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía?

3. Metodología

Diseño

Se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y la evidencia científica⁴.

Fases del proceso

En el desarrollo de este documento se han seguido los siguientes pasos:

1. *Creación del grupo de trabajo.* Se constituyó un grupo de trabajo interdisciplinar formado por 5 reumatólogos miembros de la SER y 5 neumólogos de la SEPAR. Los participantes fueron avalados por su sociedad para la participación en este documento. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por uno de los reumatólogos y un neumólogo, como investigadores principales (IP) y dos especialistas en metodología, técnicos de la Unidad de Investigación (UI) de la SER.

2. *Identificación de las áreas claves.* Todos los miembros del grupo de trabajo participaron para estructurar el documento y establecer los contenidos y aspectos claves. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto para ofrecer información sobre el manejo de la EPID-AR. Después se fijaron cuáles de ellas precisaban responderse mediante formulación de pregunta PICO (Paciente, Intervención, Comparación, “Outcome” o resultado). Se definió además la metodología a seguir en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

3. *Búsqueda bibliográfica.* Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). Las búsquedas se cerraron con fechas de diciembre de 2019 y enero de 2020. Posteriormente se hizo una actualización de la búsqueda con fechas de septiembre y octubre de 2020. Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias, pósteres y resúmenes de congresos que consideraron de interés los revisores y expertos.

4. *Análisis y síntesis de la evidencia científica.* Varios reumatólogos, del grupo de revisores de la evidencia de la SER se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible, cuyo nivel global de calidad se evaluó utilizando los niveles de evidencia del SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁴ (ver anexo 1).

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica, el IP y los componentes del grupo de expertos procedieron a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Se tuvo en cuenta

también, la calidad, la cantidad y la consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. La graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó también con el sistema de SIGN⁴. Las recomendaciones se han dividido en cinco áreas principales: incidencia y prevalencia de la EPID en AR, factores de riesgo para la aparición y desarrollo de EPID, factores pronósticos de mortalidad y progresión pulmonar, y eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico en estos pacientes.

6. Revisión externa. Finalizada la fase anterior se elaboró un borrador final del documento, que fue enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la EPID-AR, para realizar una revisión externa independiente. El objetivo final fue aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones.

7. Exposición pública. El borrador de este documento de Recomendaciones SER fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (otras sociedades científicas, asociaciones de pacientes. etc.), con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones.

8. Sociedades científicas. Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de este documento de recomendaciones, representadas por miembros del grupo elaborador, son la SER y la SEPAR.

Estructura

El documento recoge todas las recomendaciones formuladas subdivididas en las diferentes áreas ya referidas.

4. Consideraciones previas

4.1. Tipos histopatológicos de EPID-AR

Los tipos histológicos más frecuentes de EPID en la AR son la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE). El patrón NIU se ha descrito tanto o más frecuentemente que la NINE^{5, 6}. En una menor proporción de casos se han descrito otros patrones incluyendo la neumonía organizativa (NO), neumonía intersticial linfoide (NIL), daño alveolar agudo (DAD), neumonía organizada fibrinoide aguda (NOFA o AFOP), neumonía intersticial descamativa (NID), bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial, y patrón combinado fibrosis pulmonar + enfisema (CPFE)^{7, 8}. Estos tres últimos patrones se incluyen dentro del espectro de las lesiones pulmonares relacionadas con el tabaquismo⁹, aunque también se han descrito en pacientes con AR no fumadores^{10, 11}.

La correcta identificación del patrón de EPID es necesaria por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas, ya que los patrones más inflamatorios (NINE celular, NO, NIL) van a tener mayor respuesta al tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor que la NIU.

4.2. Diagnóstico de la EPID-AR

En caso de sospecha de EPID (presencia de tos y/o disnea de más de 3 meses de evolución o crepitantes tipo velcro en la auscultación respiratoria), para el cribado inicial se suele realizar una radiografía de tórax y unas pruebas funcionales respiratorias (PFR) que incluyan espirometría y capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO). En términos generales, la radiografía (Rx) de tórax es una técnica muy poco sensible en estadios iniciales. En la EPID, la espirometría objetiva un trastorno ventilatorio restrictivo junto con un descenso de la DLCO. No obstante, en estadios precoces, no es infrecuente que la disminución de la DLCO sea la única alteración presente.

Para confirmar la existencia de EPID, es imprescindible realizar una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax, que es el gold standard para el diagnóstico de esta complicación. El patrón radiológico en la TCAR tiene una buena correlación con el patrón histológico en la mayoría de los casos, por lo que generalmente no es necesario realizar una biopsia pulmonar. La TCAR también es útil para cuantificar la extensión de la afectación parenquimatosa (alveolitis/fibrosis), determinar la reversibilidad potencial de las lesiones (alveolitis/fibrosis), sentar un pronóstico (NIU frente a no NIU) y evaluar la respuesta al tratamiento.

La monitorización de la actividad y de la respuesta al tratamiento se hace con las PFR (espirometría y pletismografía para valorar la capacidad vital forzada (FVC), la DLCO y la capacidad pulmonar total (CPT), la prueba de la marcha de 6 minutos y la evaluación de la disnea con alguna de las diferentes escalas clínicas. La TCAR torácica únicamente se suele repetir en aquellos casos en los que es necesario para valorar el empeoramiento funcional, los reajustes del tratamiento o si se sospecha una sobreinfección respiratoria.

En fases avanzadas, también es de utilidad el ecocardiograma Doppler para detectar el desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) secundaria.

El lavado broncoalveolar (LBA) no se realiza de forma sistemática. Únicamente está indicado si ayuda en el diagnóstico diferencial, fundamentalmente con las infecciones. La biopsia pulmonar solo se lleva a cabo si se sospecha una EPID no asociada a AR, o hay dudas sobre la presencia de otras entidades como neoplasias o infección, o para establecer un diagnóstico histoespecífico en los casos atípicos.

Siempre que sea posible, se aconseja que tanto el diagnóstico como la toma de decisiones durante el seguimiento de estos pacientes se realice en el contexto de una evaluación multidisciplinar (modelo de diagnóstico clínico integrado).

4.3. Definición de EPID fibrosante progresiva

No existe una definición estándar o de consenso de lo que se considera EPID fibrosante progresiva. Actualmente, tras el ensayo controlado aleatorizado (ECA) INBUILD¹² cada vez está más extendida la definición de progresión como:

- 1) Una disminución en la FVC > 10% en los 24 meses previos a pesar del tratamiento.
- 2) Una disminución de la FVC entre el 5-10% con evidencia de progresión fibrosante en la TCAR en los 24 meses previos a pesar del tratamiento.
- 3) Una disminución de la FVC entre el 5-10% con empeoramiento de los síntomas respiratorios (disnea y tos seca) en los 24 meses previos a pesar del tratamiento.
- 4) Un empeoramiento de la disnea con progresión fibrosante en la TCAR en los 24 meses previos a pesar del tratamiento.

Algunos expertos también incluyen como definición de progresión una disminución de la FVC entre el 5-10% con un empeoramiento de la DLCO mayor del 15% en los 24 meses previos a pesar del tratamiento¹³.

De acuerdo con este mismo estudio¹², hablamos de EPID fibrosante cuando los cambios de fibrosis afectan a más del 10% del parénquima pulmonar.

Por otra parte, y con arreglo a las definiciones clásicas de la Sociedad Americana de Neumología (ATS), el empeoramiento en cualquier tipo de EPID (sea o no fibrosante) se define como una disminución en la FVC (expresado como porcentaje del valor predicho) mayor del 10% o una disminución de la DLCO mayor del 15% durante el seguimiento^{14,15}.

Tabla 1. Recomendaciones SER-SEPAR sobre el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide

Recomendaciones	G R
Incidencia y prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial difusa en la artritis reumatoide.	
Recomendación 1: En base a su incidencia y prevalencia, se recomienda tener siempre en cuenta la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial difusa en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide.	√
Factores de riesgo de relevancia para la aparición y desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa.	
Recomendación 2: El cribado de enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con artritis reumatoide se hará de forma sistemática en los casos con clínica respiratoria o si se auscultan crepitantes tipo velcro.	√
<p>Recomendación 3: En los casos sin síntomas respiratorios y con auscultación normal, se valorará individualmente la necesidad de cribado en función del número de factores de riesgo* que presenten para el desarrollo de esta complicación, con independencia del tiempo de evolución de la artritis reumatoide.</p> <p><i>* Los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa, fácilmente identificables en la consulta, son el sexo masculino, la edad avanzada, el inicio tardío de la artritis reumatoide, el antecedente de tabaquismo, la actividad moderada o alta mantenida de la enfermedad y la positividad del factor reumatoide y de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.</i></p>	√

<p>Recomendación 4: La presencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa debe tenerse siempre en cuenta a la hora de decidir el tratamiento, dado el riesgo potencial de neumonitis descrito con algunos de los fármacos habitualmente utilizados en la artritis reumatoide.</p>	<p>V</p>
<p>Recomendación 5: En pacientes con artritis reumatoide, ninguno de los biomarcadores séricos en investigación analizados ha demostrado hasta el momento tener mejor valor predictivo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa que los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado. Con la evidencia actual, el grupo elaborador no recomienda el uso en la práctica clínica habitual de otros biomarcadores séricos.</p>	<p>D</p>
<p><i>Factores pronósticos de progresión pulmonar y de mortalidad</i></p>	
<p>Recomendación 6: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, se recomienda tener en cuenta la presencia de factores pronósticos asociados a progresión** y mortalidad*** a la hora de planificar el seguimiento (periodicidad de los controles) y la estrategia de tratamiento.</p> <p><i>** Los principales factores predictivos de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial difusa son el patrón radiológico de neumonía intersticial usual, los títulos elevados de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, el grado de deterioro basal de la DLCO, un descenso $\geq 10\%$ (porcentaje del valor teórico estimado) en la FVC durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica y los niveles séricos elevados de interleucina 6 y de la glicoproteína Krebs von den Lungen-6.</i></p> <p><i>*** Los principales factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad son la edad avanzada en el momento del diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa, el sexo masculino, la duración de la artritis reumatoide, la actividad moderada o alta de la enfermedad, el patrón radiológico de neumonía intersticial usual, una FVC y/o una DLCO basal baja, un descenso de la FVC $>10\%$ o de</i></p>	<p>B</p>

<p>la DLCO >15% durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica, los índices GAP y CPI , y los niveles séricos elevados de Krebs von den Lungen-6.</p>	
<p>Tratamiento farmacológico</p>	
<p>Recomendación 7: Para el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide se recomienda un manejo terapéutico multidisciplinar</p>	<p>✓</p>
<p>Recomendación 8: Si la enfermedad intersticial difusa está presente en el debut de la artritis reumatoide, se recomienda una valoración individualizada para el uso de metotrexato dado que existe un riesgo de neumonitis aguda inducida por el fármaco, aunque sea bajo.</p> <p>En estos casos, el grupo elaborador considera que la mejor estrategia para minimizar riesgos es utilizar siempre que sea posible otro FAME sintético clásico.</p>	<p>A</p> <p>✓</p>
<p>Recomendación 9: En pacientes con artritis reumatoide, cuando la enfermedad intersticial difusa se diagnostica o empeora durante el primer año del tratamiento con metotrexato, este se deberá suspender temporalmente hasta aclarar si existe o no una relación de causalidad.</p>	<p>✓</p>
<p>Recomendación 10: En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato durante más de 1 año, a los que se les diagnostica una enfermedad pulmonar intersticial difusa, puede mantenerse el fármaco ya que no existe evidencia que justifique su retirada.</p>	<p>D</p>

<p>Recomendación 11: En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que no tengan ascendencia asiática, leflunomida puede considerarse un medicamento seguro.</p>	<p>√</p>
<p>Recomendación 12: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que precisen tratamiento biológico se recomienda usar indistintamente abatacept o rituximab como opciones más seguras.</p>	<p>D</p>
<p>Recomendación 13: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, en caso de contraindicación o respuesta inadecuada a abatacept y rituximab, se puede valorar el uso de un inhibidor de la IL-6 o de un FAME sintético dirigido.</p>	<p>D</p>
<p>Recomendación 14: En los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con anti-TNF y enfermedad pulmonar intersticial difusa estable, no hay evidencia concluyente para recomendar su retirada si el medicamento ha conseguido un buen control de la clínica articular.</p>	<p>√</p>
<p>Recomendación 15: En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide con un patrón radiológico inflamatorio (NINE, NO, NIL, etc.) en los que se considere necesario el tratamiento con glucocorticoides, se recomienda su uso siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posible.</p>	<p>√</p>
<p>Recomendación 16: El grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente para emitir una recomendación concluyente sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide. (Recomendación de grado D). En el caso de decidir su uso, el grupo elaborador sugiere el empleo de micofenolato por su mejor perfil de seguridad.</p>	<p>√</p>

<p>Recomendación 17: Aunque la evidencia de eficacia de los FAME biológicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide es escasa, los datos de vida real sugieren que tanto abatacept como rituximab podrían ser útiles para estabilizar o mejorar la función pulmonar, particularmente en aquellos pacientes con un patrón radiológico no fibrótico.</p>	<p>D</p>
<p>Recomendación 18: En el subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide con un fenotipo fibrosante progresivo, se recomienda el uso de nintedanib manteniendo el tratamiento de fondo de la artritis reumatoide.</p>	<p>B</p>

CPI: índice fisiológico compuesto; DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; FVC: capacidad vital forzada; GAP: índice GAP (calculado con el género, edad, y valores de la FVC y de la DLCO); GR: grado de recomendación; IL-6: interleucina 6; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Resultados

El total de recomendaciones formuladas fue de 18 (Tabla 1).

5. Incidencia y prevalencia de EPID en AR

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la incidencia y la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa?

Recomendación 1: En base a su incidencia y prevalencia, se recomienda tener siempre en cuenta la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial difusa en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide ([Recomendación de grado v](#)).

La EPID es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuente y grave de la AR^{5, 7, 8, 16-19}. El riesgo de desarrollar esta complicación en pacientes con AR es mucho mayor que el de la población general^{5, 16, 17}. Conocer la magnitud de la EPID en AR es imprescindible para definir estrategias que permitan su diagnóstico y tratamiento precoz.

La evidencia identificada para esta pregunta proviene de estudios en los que el diagnóstico de EPID se estableció mediante TCAR de tórax y/o biopsia pulmonar.

5.1. Incidencia de EPID asociada a AR

Sólo se ha identificado un estudio que ha investigado esta cuestión en la cohorte japonesa IORRA, durante el período transcurrido entre abril de 2004 y octubre de 2007²⁰. Durante el seguimiento, 15 pacientes de un total de 6.158 desarrollaron EPID asociada a AR, lo que supone una tasa de incidencia total ajustada por edad de 1,056 por cada 1.000 pacientes (1,452 en varones y 0,677 en mujeres).

Fuera de la evidencia se han identificado otros dos estudios que no cumplían estrictamente los criterios de inclusión en lo referido al método utilizado en el diagnóstico de la EPID y que evalúan la incidencia de EPID-AR en población caucásica. En el estudio de Koduri et al. realizado en una cohorte inglesa de pacientes con AR de inicio, sólo se investigó esta complicación en presencia de síntomas o signos respiratorios como parte de la práctica clínica asistencial habitual²¹. Tras un seguimiento de 3 años, la incidencia de EPID fue de 4,1 por 1.000 pacientes. Otro estudio prospectivo, basado en una cohorte poblacional (Rochester, Minnesota), estimó una incidencia acumulada de EPID-AR a los 10, 20 y 30 años del 3,5%, 6,3% y 7,7%, respectivamente⁵. En este

trabajo, el diagnóstico de EPID se estableció mediante PFR, RX de tórax, TCAR o biopsia. El dato más relevante del estudio fue que el riesgo de desarrollar esta complicación en pacientes con AR resultó mucho mayor que en la población general (HR= 8,96).

5.2. Prevalencia/frecuencia de EPID

Se han identificado once artículos en los que se hizo cribado de EPID a todos los pacientes diagnosticados de AR (pacientes consecutivos no seleccionados)²²⁻³². Los principales resultados de estos estudios se muestran en la Tabla 2. La frecuencia de esta complicación presenta una gran variabilidad que oscila entre el 11,9% y el 55,7% en los distintos estudios. Esta variabilidad puede explicarse por las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas (gran heterogeneidad en sus características demográficas, tiempo de evolución y grado de actividad de la enfermedad, frecuencia de tabaquismo y porcentaje de pacientes con síntomas respiratorios) y por la falta de uniformidad en los hallazgos en la TCAR empleados para establecer el diagnóstico de EPID.

De los once artículos identificados, tres fueron realizados en pacientes con AR de menos de dos años de evolución²⁴⁻²⁶. En estos estudios, la variabilidad de la prevalencia de EPID es menor y oscila entre el 27,5% y el 41,8%, con cifras más altas en las poblaciones con mayor frecuencia de tabaquismo^{24, 25}.

En los ocho estudios realizados en pacientes con AR establecida (más de dos años de evolución)^{22, 23, 27-30, 33, 34} hay una gran disparidad en las cifras de frecuencia, incluso entre los dos estudios que investigaron esta cuestión de forma prospectiva^{22, 23}. Así, Bilgici et al. en una cohorte de 52 pacientes con AR no seleccionados de un solo centro en Turquía, objetivaron cambios en la TC compatibles con EPID (vidrio deslustrado y/o patrón reticular) en el 55,76% de ellos²². Dawson et al. en una cohorte de 150 pacientes consecutivos con AR en dos hospitales del Norte de Inglaterra describen hallazgos de “alveolitis fibrosante”, término anglosajón equiparable a los patrones de NIU y NINE fibrosante, en el 19% de los casos²³. En general y como es previsible, en estos ocho estudios la frecuencia de EPID es más alta cuanto mayor es el porcentaje de pacientes incluidos con síntomas respiratorios.

Fuera del cuerpo de la evidencia, en un estudio prospectivo realizado en España en pacientes con AR de inicio sin síntomas respiratorios, en el que sólo se hizo TCAR de tórax a aquellos con alteración en la Rx o las PFR, la prevalencia de EPID confirmada al diagnóstico de la enfermedad fue del 5%, aumentando al 7,5% a los 5 años de evolución (tras excluir los casos con diagnóstico previo de enfermedad respiratoria o uso de fármacos potencialmente relacionados con el desarrollo de EPID)³¹. Estas cifras son inferiores a las comunicadas en una cohorte china en la

que la frecuencia de EPID al diagnóstico fue del 9,76%, con un incremento al 30,9% a los 5 años de seguimiento³².

Por otra parte, si sólo consideramos la frecuencia de EPID-AR sintomática o clínicamente significativa (que no es la cuestión que se planteó en la pregunta de investigación), la prevalencia por TCAR en varios estudios de referencia se sitúa entre el 10% y el 29%³⁵⁻³⁸. Finalmente, la prevalencia de EPID en el único estudio autopsico que ha investigado esta complicación es del 35%³⁹.

A modo de conclusión la incidencia de EPID en la AR estimada en población japonesa es de 1,056 casos por cada 1.000 pacientes. En estudios de menor calidad metodológica realizados en población caucásica la incidencia de EPID en AR se ha estimado en 4,1 por 1.000 pacientes, siendo el riesgo de desarrollar esta complicación mucho más alto que en la población general con un Hazard ratio (HR) de 8,96.

La prevalencia de EPID diagnosticada mediante TCAR en los estudios en los que se ha hecho cribado de toda la población de pacientes con AR varía entre el 11,9% y el 55,7%.

En estudios no incluidos en la revisión sistemática que sustenta esta recomendación, la frecuencia de EPID sintomática o clínicamente significativa se sitúa entre un 10% y un 29%.

El grupo elaborador considera que los resultados de los estudios revisados muestran una gran variabilidad que afecta a cada una de las fases de su diseño. Todos ellos incluyen pacientes con AR, pero hay una gran variabilidad en el tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de su inclusión. Además, algunos de ellos incluyen pacientes sintomáticos desde el punto de vista respiratorio, cuando los estudios de incidencia y prevalencia deberían llevarse a cabo en poblaciones de pacientes diagnosticados de AR independientemente de la presencia o no de síntomas. También se ha detectado una gran heterogeneidad en los hallazgos de la TCAR que sustentan el diagnóstico de EPID. Por último, en algunos estudios el diagnóstico de EPID-AR no se limitó a los hallazgos de la TCAR, sino que los pacientes también debían presentar síntomas clínicos y/o alteraciones en las PFR.

El grupo elaborador estima que no todos los resultados de los estudios incluidos en la RS son aplicables y generalizables a nuestro ámbito. Tres de los estudios se han llevado a cabo en poblaciones que permiten extrapolar sus resultados a la nuestra (Gran Bretaña²³, EEUU²⁵ y Australia²⁴). Los resultados del resto (China^{33, 34}, Japón^{20, 28}, Turquía²², Arabia Saudí²⁶, Malasia²⁷, Túnez³⁰ y Brasil²⁹), por motivos étnicos y demográficos, muy probablemente no puedan ser directamente aplicables a nuestra población.

Por otra parte, la elaboración de la revisión sistemática (RS) que fundamenta esta recomendación y de la propia recomendación en sí, ha puesto de manifiesto la gran variabilidad

de los estudios sobre la incidencia y la prevalencia de la EPID-AR, resaltando la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan la obtención de datos fiables y aplicables a nuestra población sobre este aspecto concreto de la enfermedad.

El grupo elaborador considera que el conocimiento de la prevalencia e incidencia de la EPID en los pacientes con AR tiene un gran impacto en la práctica clínica diaria. Dado que el diagnóstico de esta complicación tiene importantes implicaciones, tanto pronósticas como terapéuticas, el conocimiento de su magnitud permitirá definir estrategias para su diagnóstico y tratamiento precoz, lo que sin duda redundará en una mejor atención de los pacientes y también en una mejor planificación de los recursos.

Tabla 2. Características principales de los 11 estudios que han analizado la prevalencia de EPID-AR incluidos en la revisión sistemática de la literatura

Estudio	País	Nº centros	N	Edad (años)	T evolución (años)	Tabaquismo (%)	FR (+) / ACPA (+) (%)	Clínica respiratoria	Frecuencia de EPID
Bilgici 2005	Turquía	1	52	53,6 ± 11,2	8,37 ± 8,17	25%	67,3% / NE	Asintomáticos 59,6% (31/52) Sintomáticos 21% (11)	55,76%
Dawson 2001	Inglaterra	1	150	58,9 ± 10,3	12,7 ± 8	70%	77% / NE	Asintomáticos 15 tenían crepitantes en la auscultación respiratoria (10%)	18,6%
Mohd Noor 2009	Malasia	1	63	56,7 ± 10	14 ± 12	6%	66,7% / NE	Asintomáticos 67%	44,4%
Mori 2008	Japón	1	126	60 ± 12,4	61 pacientes con AR establecida (T evol: 11,8 ± 9,7)	20%	83% / 93,8%	Pacientes con AR establecida: Asintomáticos 68,8% (42/61) Sintomáticos 31,2% (19)	Total: 11,9% (15/126) 13,1% (8/61)
					65 pacientes con T evol: 2,6 ± 4,5			Pacientes con Asintomáticos 83,1% (54/65) Sintomáticos 16,9% (11)	10,7% (7/65)
Skare 2011	Brasil	1	71	58,7 ± 10,4	11,8 ± 6,9	35,8%	70,4% / 38%	Asintomáticos 44,75% (30/71) Sintomáticos 55,25%	54,92%
Wang JX 2015	China	1	544	NE	5,6 ± 6,5	6,8%	NE / NE	NE Crepitantes en la auscultación: 52 (9,5%)	15,26%
Zhang Y 2017	China	1	550	61 ± 13	8 ± 9	20,4%	76,5% / NE	Asintomáticos 59% Sintomáticos 41%	43,1%
Zrou SH 2005	Túnez	1	74	48 ± 14	96 ± 88 m (8 años)	14,6%	60,6% / NE	Asintomáticos 74,7% Sintomáticos 25,3%	28%
Gabbay 1997	Australia	1	36	51,8 ± 16	< 2	55,5%	64% / NE	Asintomáticos	33%
Gochuico 2008	Estados Unidos	1	74	NE	< 2	50%	NE/NE	Asintomáticos	41,89%
Habib 2011	Arabia Saudí	3	40	37,6 ± 10,3	< 2	12,5%	35% /NE	Asintomáticos	27,5%

ACPA = anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa; FR = factor reumatoide; NE = no se especifica.

6. Factores de riesgo de relevancia para la aparición y desarrollo de EPID

En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuáles son los factores de riesgo de relevancia para la aparición y desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa?

Recomendación 2: El cribado de enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con artritis reumatoide se hará de forma sistemática en los casos con clínica respiratoria o si se auscultan crepitantes tipo velcro ([Recomendación de grado V](#)).

Recomendación 3: En los casos sin síntomas respiratorios y con auscultación normal, se valorará individualmente la necesidad de cribado en función del número de factores de riesgo* que presenten para el desarrollo de esta complicación, con independencia del tiempo de evolución de la artritis reumatoide ([Recomendación de grado V](#)).

** Los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa, fácilmente identificables en la consulta, son el sexo masculino, la edad avanzada, el inicio tardío de la artritis reumatoide, el antecedente de tabaquismo, la actividad moderada o alta mantenida de la enfermedad y la positividad del factor reumatoide y de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.*

Recomendación 4: La presencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa debe tenerse siempre en cuenta a la hora de decidir el tratamiento, dado el riesgo potencial de neumonitis descrito con algunos de los fármacos habitualmente utilizados en la artritis reumatoide ([Recomendación de grado V](#)).

Recomendación 5: En pacientes con artritis reumatoide, ninguno de los biomarcadores séricos en investigación analizados ha demostrado hasta el momento tener mejor valor predictivo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa que los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado. Con la evidencia actual, el grupo elaborador no recomienda el uso en la práctica clínica habitual de otros biomarcadores séricos ([Recomendación de grado D](#)).

A pesar de su frecuencia y gravedad, hasta el momento no existen recomendaciones sobre el cribado de esta complicación, ni en la evaluación inicial, ni en el seguimiento de los pacientes con AR. Sin embargo, y como se ha comentado anteriormente, cuando se ha hecho cribado de EPID mediante TCAR a toda la población de AR, se ha detectado un porcentaje no despreciable de enfermedad subclínica, confirmando que está infradiagnosticada²⁴⁻²⁶. De hecho, en la

práctica clínica no es infrecuente que la EPID se diagnostique tardíamente puesto que muchas veces es asintomática o paucisintomática en sus fases iniciales.

Por ello, conocer los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de EPID en la AR, nos permitirá identificar al subgrupo de pacientes con mayor riesgo de presentar esta complicación que se podrán beneficiar de un cribado específico para su diagnóstico precoz (aunque no presenten síntomas o signos respiratorios).

De acuerdo con los resultados de la revisión sistemática de la literatura, los principales factores de riesgo para el desarrollo de EPID en la AR son:

- 1.- El **sexo masculino**^{32,40} (nivel de evidencia 2+).
- 2.- La **edad avanzada** y el **inicio tardío de la enfermedad**^{32,34,35,41,42} (nivel de evidencia 2++). En la mayoría de los estudios no se establece un punto de corte, excepto en dos: > 60 años (OR: 1,48; IC 95%: 1,01 a 2,18)³² y ≥ 65 años (RR: 4,58; IC 95%: 1,67 a 12,53)⁴¹.
- 3.- La **duración de la enfermedad**, siendo el desarrollo de EPID más frecuente durante los primeros 5 a 10 años de evolución de la AR^{27,32,34} (nivel de evidencia 2+).
- 4.- El **tabaquismo**. El hábito tabáquico y el índice de consumo están fuertemente asociados con la aparición de EPID^{34,35,42,43} (nivel de evidencia 2++), con una OR: 3,76 (IC 95%: 1,59 a 8,88) en caso de haber fumado ≥ 25 paquetes/año y de 1,9 (IC 95%: 0,68 a 5,24) si se ha fumado menos de 25 paquetes/año⁴³. Diversos estudios señalan que el aumento de riesgo de desarrollar EPID en fumadores está asociado a la presencia del **epítipo compartido**, observándose que existe una importante interacción genético-ambiental entre los alelos del epítipo compartido y el tabaco^{40,41,43}.
- 5.- La **actividad moderada o alta mantenida de la AR**. Los pacientes con actividad moderada/alta mantenida de acuerdo con las puntuaciones del DAS28-PCR calculado con 3 variables (número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas y valor de la proteína C reactiva) tienen el doble de riesgo de desarrollar una EPID, que los pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad (HR 2,22; IC 95%: 1,28 a 3,82); resultados ajustados por sexo, tabaquismo, duración de la AR y estatus serológico). El riesgo de EPID en los diferentes estados de actividad es el siguiente: baja actividad (DAS28 > 2,6 - 3,2) 1,41 (IC 95%: 0,61 a 3,28); actividad moderada (>3,2 - 5,1) 2,08 (IC 95%: 1,06 a 4,05), y actividad alta (> 5,1) 3,48 (IC 95%: 1,64 a 7,38)⁴⁴ (nivel de evidencia 2++).
- 6.- La **positividad del factor reumatoide** (FR) (nivel de evidencia 2++) y, especialmente, de los **anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado** (ACPA) (nivel de evidencia 1+) sobre todo a títulos elevados^{6,32,34,45-47}. En un metaanálisis (que incluyó 7 estudios con 1685 pacientes; I²= 0%), el

riesgo de EPID y fibrosis pulmonar en presencia de ACPA fue casi 5 veces mayor (OR: 4,68; IC 95%: 2,07 a 10,57)⁴⁵.

Además del FR y de los ACPA, se está investigando la utilidad de otros posibles biomarcadores predictivos del desarrollo de EPID, entre los que destacan los **anticuerpos dirigidos contra proteínas carbamyladas** (anti-CarP). Se ha demostrado que existe una correlación entre los niveles de todas las especificidades de anti-CarP y la presencia de EPID, tras ajustar por otros factores de riesgo conocidos: suero fetal bobino (FCS) OR: 10,42 (IC 95%: 1,68 a 64,46); fibrinógeno (Fib) OR: 1,65 (IC 95%: 0,4 a 6,86), y péptido homocitrulinado fibrina quimérica/filagrina (CFFHP) OR: 1,49 (IC 95%: 0,42 a 5)⁴⁸ (nivel de evidencia 3). También se han obtenido resultados preliminares prometedores con los niveles séricos de las **metaloproteinasas de la matriz extracelular 7 (MMP-7)**⁴⁹⁻⁵¹, **proteína-10 inducida por IFN γ (IP-10) o CXCL10**⁴⁹, **interleucina 18**⁵⁰, y **proteínas de shock térmico de 90 y 70 KDa (HSP90/70)**⁵². Ninguno de ellos está aún disponible en la práctica clínica diaria y tampoco han demostrado de momento tener mayor valor predictivo para el desarrollo de esta complicación que los ACPA (nivel de evidencia 2-).

Asimismo, se han identificado algunos biomarcadores genéticos incluyendo **mutaciones del gen MUC5B** (que codifica una de las proteínas de la familia de las mucinas)⁵³ (nivel de evidencia 2+), y **mutaciones de los genes de la telomerasa que condicionan un acortamiento acelerado de los telómeros** (en casos con antecedentes familiares de EPID)⁵⁴⁻⁵⁶ (nivel de evidencia 2+).

Por último, también se ha relacionado el desarrollo de EPID con algunos de los fármacos que habitualmente se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad. Esta cuestión se revisa con detalle en la sección 8.1.

A modo de resumen, la evidencia actual confirma que el tratamiento con metotrexato (MTX) se asocia a un aumento del riesgo de neumonitis aguda (RR: 7,81; 1,76-34,72)⁵⁷ (nivel de evidencia 1+) aunque la frecuencia de esta complicación es baja situándose en el 0,3%⁵⁸⁻⁶⁰. Con respecto a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la evidencia disponible en la actualidad es contradictoria y proviene de estudios en su gran mayoría de baja calidad metodológica y de difícil interpretación por sesgos de confusión (nivel de evidencia 2+). Sin embargo, el hecho de que esta complicación se haya descrito en pacientes tratados en monoterapia, o que se hayan descrito casos de EPID en pacientes tratados por colitis ulcerosa o por espondiloartritis, nos obliga a ser cautelosos, pues no es descartable que haya un riesgo aún no bien definido y probablemente sobreestimado⁶¹⁻⁷⁴.

Respecto a la leflunomida (LEF), no se ha demostrado que su uso se asocie a un aumento del riesgo de EPID en pacientes con AR, salvo en población asiática (nivel de evidencia 2++)⁷⁵⁻⁸⁶.

Con la evidencia disponible, tocilizumab (TCZ) (nivel de evidencia 2-)^{64, 71, 84, 87-93} y tofacitinib (TOFA)⁹⁴⁻⁹⁶ (nivel de evidencia 2++) tampoco estarían formalmente contraindicados, aunque su uso debe individualizarse.

Abatacept (ABA) y rituximab (RTX) son los agentes biológicos más seguros en los pacientes con EPID-AR (nivel de evidencia 2-)^{71, 81-83, 85, 86, 97-106}.

El grupo elaborador estima que los resultados de los estudios que han investigado factores de riesgo demográficos y clínicos implicados en el desarrollo de EPID-AR muestran resultados concordantes, excepto en el caso del tiempo de evolución de la AR (en algún estudio la EPID se presentó mayoritariamente en los primeros 5 años de la enfermedad). Asimismo, la mayoría de los resultados obtenidos son aplicables a nuestra población excepto lo referente a biomarcadores diferentes al FR y los ACPA por la falta de disponibilidad para su uso clínico en el momento actual. La evidencia disponible en la actualidad en relación con estos biomarcadores no es suficiente para poder recomendar su uso en la práctica clínica habitual.

El grupo elaborador considera que para evitar el diagnóstico tardío de EPID en los pacientes con AR es necesario interrogarles con regularidad acerca de la presencia de síntomas respiratorios, auscultarlos en búsqueda de crepitantes secos tipo velcro (lo cual se correlaciona con la presencia de fibrosis pulmonar)^{107, 108} y evaluar la posible presencia de acropaquias.

Cuando la EPID es sintomática cursa con tos seca persistente y disnea de esfuerzo, que puede progresar de forma más o menos rápida hasta hacerse de reposo y producir insuficiencia respiratoria.

El cribado de esta complicación se debería realizar de forma sistemática en los pacientes con clínica respiratoria (en ausencia de enfermedad pulmonar o cardiopatía previa conocidas que la justifiquen) y en todos los que se detecte la presencia de crepitantes tipo velcro en la auscultación pulmonar, aunque estén asintomáticos.

En pacientes asintomáticos y con auscultación normal, se valorará individualmente la necesidad de realización de cribado de EPID en función del número de factores de riesgo que presenten para el desarrollo de esta complicación, con independencia del tiempo de evolución de la AR.

7. Factores pronósticos de progresión pulmonar y de mortalidad

¿Cuáles son los factores pronósticos de mortalidad y progresión pulmonar en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa?

Recomendación 6: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, se recomienda tener en cuenta la presencia de factores pronósticos asociados a progresión** y mortalidad*** a la hora de planificar el seguimiento (periodicidad de los controles) y la estrategia de tratamiento ([Recomendación de grado B](#)).

*** Los principales factores predictivos de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial difusa son el patrón radiológico de neumonía intersticial usual, los títulos elevados de anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado, el grado de deterioro basal de la DLCO, un descenso $\geq 10\%$ (porcentaje del valor teórico estimado) en la FVC durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica y los niveles séricos elevados de interleucina 6 y de la glicoproteína Krebs von den Lungen-6.*

**** Los principales factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad son la edad avanzada en el momento del diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa, el sexo masculino, la duración de la artritis reumatoide, la actividad moderada o alta de la enfermedad, el patrón radiológico de neumonía intersticial usual, una FVC y/o una DLCO basal baja, un descenso de la FVC $>10\%$ o de la DLCO $>15\%$ durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica, los índices GAP y CPI, y los niveles séricos elevados de Krebs von den Lungen-6.*

Aunque se ha observado una mejoría significativa en su pronóstico en los últimos 25 años¹⁸, la EPID sigue siendo la segunda causa de muerte prematura en la AR por detrás de las complicaciones cardiovasculares, provocando el 10-20% de los fallecimientos debidos a la enfermedad^{7, 8, 19}. Es importante subrayar que la EPID-AR muestra una gran heterogeneidad en su curso clínico y pronóstico. En un porcentaje variable de los enfermos la EPID se mantiene estable o progresa lentamente. En el resto (la mayoría según algunos estudios), la función pulmonar se deteriora rápidamente^{7, 8, 18, 19}. Esta heterogeneidad en su evolución hace imprescindible la identificación de factores pronósticos de enfermedad grave y de mortalidad, que pueden ser claves en el seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

La RS de la literatura ha identificado factores asociados a progresión de la EPID y factores asociados a mayor mortalidad en pacientes con EPID-AR.

Factores predictivos de progresión de la EPID

Los principales factores identificados son:

- **Patrón radiológico de NIU:** en los estudios identificados, el riesgo de progresión en los pacientes con NIU es aproximadamente tres veces mayor que el de los pacientes con NINE^{32, 109} (nivel de evidencia 2+).
- **Títulos elevados de ACPA** con una OR de 4,03 (IC 95%: 1,04 a 15,6), considerándose títulos altos valores 3 o más veces superiores al límite superior de la normalidad¹¹⁰ (nivel de evidencia 2+).
- El **grado de deterioro basal de la DLCO**^{32, 110, 111}, habiéndose demostrado con dos puntos de corte: DLCO menor del 45% (porcentaje del valor predicho) (OR: 3,02; IC 95%: 1,13 a 8,03)³² (nivel de evidencia 2+) y, únicamente en aquellos pacientes con un fenotipo fibrosante progresivo, DLCO menor del 54%: (OR: 0,85; IC 95%: 0,74 a 0,98)¹¹¹ (nivel de evidencia 2+).
- En los pacientes con patrón de NIU, un **descenso $\geq 10\%$ en la FVC durante el seguimiento** (OR: 0,89; IC 95%: 0,82 a 0,97)¹¹² (nivel de evidencia 2+).

En términos generales, el riesgo de progresión de la EPID aumenta cuanto más bajos son los valores basales de la DLCO, y mayor el empeoramiento de la FVC y/o de la DLCO durante el seguimiento¹⁰⁹ (nivel de evidencia 2+).

- La **distribución extensa de los cambios fibróticos en la TCAR (≥ 4 zonas pulmonares afectadas con $>50\%$ del total subpleural)**, con un valor predictivo alto para el patrón reticular y/o el engrosamiento de los septos interlobulares (OR: 18,15; IC 95%: 3,57 a 92,15) y más bajo en el caso del engrosamiento intersticial de distribución peribroncovascular (OR: 4,98; IC 95%: 0,27 a 1,64)¹¹³ (nivel de evidencia 2++).

- **Niveles séricos elevados de interleucina 6 (IL-6) y de la glicoproteína Krebs von den Lungen-6 (KL-6)**, que es un marcador de daño alveolar: en los pacientes con AR-NIU los niveles plasmáticos de IL-6 ≥ 45 pg/ml son un marcador predictivo significativo de progresión de la EPID al año de seguimiento (OR = 1,04; IC 95%: 1 a 1,08). En este grupo, la combinación de parámetros clínicos y biomarcadores que mejor predicen la progresión de la EPID al año es la presencia de una FVC basal $< 80\%$, junto con unos niveles de KL-6 ≥ 1377 U/ml y de IL-6 ≥ 45 pg/ml (valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 80,7%)¹¹² (nivel de evidencia 2+).

En otro estudio, se ha demostrado que los niveles séricos elevados de KL-6 se correlacionan con la progresión de la EPID-AR, independientemente del patrón radiológico. En los pacientes con niveles séricos basales de KL-6 < 655 UI/mL se observó una estabilización funcional y de las lesiones radiológicas en la TCAR mientras que, en aquellos con niveles superiores, la EPID progresó durante el seguimiento¹¹⁴.

Factores pronósticos de mortalidad

Los pacientes con EPID-AR presentan un riesgo de mortalidad ajustado entre 3 y 10 veces mayor que el de los enfermos con AR sin esta complicación^{5, 17} independientemente del periodo de seguimiento y de la presencia de comorbilidades¹¹⁵ (nivel de evidencia 2+).

Los principales factores pronósticos de mortalidad identificados en la RS son:

- La **edad avanzada en el momento del diagnóstico de la EPID**^{17, 21, 32, 112, 116-120}: en la mayoría de los estudios identificados no se establece un punto de corte, excepto en tres: > 60 años (HR: 3,18; IC95%: 1,274 a 7,941)³² y (HR: 2,32; IC95%: 1,27 a 4,25, p<0,05)¹¹⁰ y ≥ 65 años (OR: 1,08; IC 95%: 1,02 a 1,15)¹¹⁷ (nivel de evidencia 2+).

- El **género masculino**^{110, 121, 122}: los hombres tienen una mortalidad entre 3,6 y 14,5 veces superior a la de las mujeres con esta complicación¹⁷ (nivel de evidencia 2+).

- La **duración de la AR**^{120, 123}: cuanto mayor es la duración de la enfermedad al diagnóstico de la EPID, mayor es la mortalidad (HR por década 1,81; IC 95%: 1,16 a 2,83)¹²⁴. En uno de estos estudios, la **actividad moderada o alta mantenida de la enfermedad** (DAS28-VSG >3,2) también se asoció con un aumento de la mortalidad (OR: 1,6; IC 95%: 1,0 a 2,5)¹²³ (nivel de evidencia 2+).

- Los **títulos elevados de FR** (≥ 3 veces el límite superior de la normalidad) únicamente en el subgrupo de pacientes con EPID-AR fibrosante y progresiva¹²⁴ (nivel de evidencia 2+). La **seropositividad no se asoció con una mayor mortalidad** en la población total de pacientes con EPID-AR^{115, 117} (nivel de evidencia 2+).

- **Patrón radiológico de NIU**^{116, 117, 121, 122, 125, 126}: según las conclusiones de un metaanálisis reciente que incluyó 10 estudios retrospectivos con 1.256 pacientes con EPID-AR (I2= 76%)¹²⁵, el patrón de NIU tiene un riesgo de mortalidad casi 2 veces mayor que los patrones no-NIU (RR: 1,66; IC 95%: 1,07 a 2,76) (nivel de evidencia 1++). En el análisis por subgrupos, al comparar el patrón NIU con el patrón de NINE el RR fue de 2,39 (IC 95%: 0,86 a 6,68) y de 1,45 (0,89 a 2,37) cuando se comparó la NIU con otros patrones no NINE. También se ha descrito un aumento de la mortalidad con el **patrón de probable NIU**¹²⁶ (nivel de evidencia 2+) y, en general, con todas las formas de **EPID-AR fibrosante** (NINE fibrótica, etc.; HR: 2,1; IC 95%: 1,11 a 4,26)¹¹⁶ (nivel de evidencia 2+).

Es importante destacar que, en dos estudios^{120, 127}, el patrón radiológico deja de ser un factor predictivo de mortalidad tras ajustarlo por variables de confusión en los diferentes modelos de análisis multivariante, siendo los principales factores pronósticos el grado de deterioro basal en las pruebas funcionales respiratorias (FVC y DLCO) y la magnitud de su empeoramiento durante el seguimiento.

- Una **DLCO basal baja**^{118-120, 122, 124, 125, 128} o un descenso de la DLCO >15% durante el seguimiento^{118, 124} (con una HR de 0,95 en ambos estudios) (nivel de evidencia 2++). El único estudio que establece un punto de corte de la DLCO basal es el de Zamora-Legoff *et al.* que lo fija en menor del 40% (HR: 2,48; IC 95%: 1,55 a 3,95)¹²⁰ (nivel de evidencia 2+). El valor pronóstico de la DLCO basal es independiente de la presencia o no de enfisema por tabaquismo¹²⁵ (nivel de evidencia 1++).

- Una **FVC basal baja** durante el seguimiento (HR: 2,57; IC 95%: 1,79 a 3,70)¹²⁵ (nivel de evidencia 1++) o un descenso de la FVC > 10%^{118, 124} (porcentaje del valor predicho). En estos estudios tampoco se establece un punto de corte de la FVC basal.

- La **afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica**, habiéndose demostrado tanto cuando hay compromiso de más del 20% del parénquima pulmonar^{123, 129, 130} (nivel de evidencia 2+, 2++), como cuando se afecta más del 30%^{32, 110} (nivel de evidencia 2+).

También se ha cuantificado la influencia en el pronóstico de los diferentes tipos de lesiones radiológicas: presencia y/o extensión de bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción (HR: 2,6; p=0,02¹²⁸ y HR: 1,184; IC95%: 1,016 a 1,379¹²⁷), extensión del patrón lineal-reticular (HR: 1,14; IC95%: 1,00 a 1,30)¹²⁷, extensión del patrón “*en vidrio deslustrado*” (HR: 2,81, IC 95%: 1,47 a 5,38)¹²³, y la extensión o presencia de áreas de patrón “*en panal*” (HR: 2,05; IC95%: 1,16 a 3,61¹²³ y HR = 2,1 p=0,002¹²¹) (nivel de evidencia 2+). En otro estudio, la afectación ≥ 4,4% de las estructuras relacionadas con los vasos centrolobulillares (cuantificada mediante métodos visuales o mediante un sistema computarizado con el software CALIPER) también se asoció con una mayor mortalidad (HR:3,10; IC 95%: 1,8 a 5,29)¹³⁰ (nivel de evidencia 2++).

- Los **niveles séricos elevados de KL-6** que se asocian con una mortalidad más alta (3 a 4 veces superior)^{112, 122} (nivel de evidencia 2+). Como puntos de corte, en el conjunto de la EPID-AR se ha propuesto un título ≥ 685 U/mL (HR: 2,98; IC 95%: 1,23 a 7,26)¹²². Este punto demostró un valor predictivo positivo del 52,1% y un valor predictivo negativo del 76,3%. En el subgrupo de AR-NIU, se han propuesto dos puntos de corte: ≥ 933 U/mL (HR: 3,03; IC 95%: 1,17 a 7,88)¹¹² y ≥ 780 U/mL (HR: 4,66; IC 95%: 1,26 a 17,26)¹²². Otros biomarcadores séricos que han sido evaluados en las EPID, como los productos del surfactante pulmonar SPD (asociado a mayor daño alveolar) o la citosina CCL-18 (asociado a peor supervivencia) no han demostrado ser factores pronósticos de mortalidad en la EPID-AR¹¹⁴ (nivel de evidencia 2-).

- En los pacientes con AR-NIU, la **distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos** (HR = 0,994; IC 95%: 0,990 a 0,997)¹¹² (nivel de evidencia 2+).

Por último, se ha demostrado la utilidad del **índice GAP** (calculado con el género, edad, y valores de la FVC y de la DLCO) para predecir el riesgo de mortalidad a 1, 2 y 3 años en los pacientes con

EPID-AR^{120, 131}. También parece ser útil con este propósito el **índice fisiológico compuesto (CPI)**:
 $IFC = 91 - (0,65 \times DLCO\%) - (0,53 \times FVC\%) + (0,34 \times FEV1\%)$ ¹³² (nivel de evidencia 2+).

El grupo elaborador ha tenido en cuenta que los estudios incluidos presentan limitaciones metodológicas, como el bajo tamaño de la muestra o la realización de análisis univariado sin corregir por variables de confusión. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, los factores pronósticos de enfermedad grave y de mortalidad identificados muestran en general resultados concordantes en los diferentes estudios analizados, excepto en el caso de la seropositividad.

Las variables identificadas en esta revisión que predicen progresión y/o mortalidad en los pacientes con EPID-AR son aplicables en su mayoría en nuestro sistema de salud, ya que se obtienen de las pruebas que se realizan habitualmente en el diagnóstico y en el seguimiento de estos pacientes. La única excepción son los biomarcadores IL-6 y KL-6 que no están aún disponibles en la práctica clínica asistencial en la mayoría de los centros. Aunque la capacidad predictiva pronóstica de estos biomarcadores se ha validado en algunos estudios (la mayoría con un tamaño muestral pequeño), su utilización en la clínica diaria es limitada y las guías internacionales se resisten a recomendar su uso¹³³ debido principalmente a la falta de estudios de eficiencia que demuestren coste-beneficio respecto a otras variables clínicas y funcionales que ya se utilizan actualmente, la ausencia de consenso sobre las mediciones que podrían ser más útiles y la necesidad de estudios adicionales de validación con un número de pacientes elevado.

Algunos de los estudios han sido realizados en población asiática, aunque sus resultados concuerdan en general con aquellos realizados en población caucásica, más próxima a la población diana de este documento de recomendaciones.

Finalmente, el grupo elaborador considera que el conocimiento de los factores pronósticos de enfermedad grave y de mortalidad en la EPID-AR permite identificar precozmente a los pacientes con un perfil de mayor gravedad, que serán candidatos a un tratamiento intensivo específico tan pronto como se establezca el diagnóstico de EPID y a un seguimiento clínico estrecho.

8. Tratamiento farmacológico

Recomendación 7: Para el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide se recomienda un manejo terapéutico multidisciplinar ([Recomendación de grado v](#)).

8.1 Seguridad de las intervenciones farmacológicas

8.1.1. En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿es seguro el tratamiento con metotrexato o con leflunomida?

Recomendación 8: Si la enfermedad intersticial difusa está presente en el debut de la artritis reumatoide, se recomienda una valoración individualizada para el uso de metotrexato dado que existe un riesgo de neumonitis aguda inducida por el fármaco, aunque sea bajo ([Recomendación de grado A](#)).

En estos casos, el grupo elaborador considera que la mejor estrategia para minimizar riesgos es utilizar siempre que sea posible otro FAME sintético clásico ([Recomendación de grado v](#)).

Recomendación 9: En pacientes con artritis reumatoide, cuando la enfermedad intersticial difusa se diagnostica o empeora durante el primer año del tratamiento con metotrexato, este se deberá suspender temporalmente hasta aclarar si existe o no una relación de causalidad ([Recomendación de grado v](#)).

Recomendación 10: En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato durante más de 1 año, a los que se les diagnostica una enfermedad pulmonar intersticial difusa, puede mantenerse el fármaco ya que no existe evidencia que justifique su retirada ([Recomendación de grado D](#)).

Recomendación 11: En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que no tengan ascendencia asiática, leflunomida puede considerarse un medicamento seguro ([Recomendación de grado v](#)).

Actualmente, y de acuerdo con las guías de tratamiento de la AR^{105, 134}, el MTX es el FAME de primera elección en la AR. En los casos en los que existe una contraindicación al MTX, se recomienda iniciar el tratamiento con otros FAME sintéticos clásicos, de los cuales el más utilizado en nuestro país es la LEF¹³⁴.

La seguridad pulmonar de ambos fármacos en pacientes con AR se ha puesto en duda por estudios de cohortes, un estudio de casos y controles, series de casos y una revisión de la literatura que sugieren su posible implicación como desencadenantes de una EPID, o como causantes de un empeoramiento en pacientes con EPID previa^{32, 61, 77, 135-138}.

Respecto a la pregunta sobre si existe o no un riesgo de EPID inducida o exacerbada en pacientes con AR en tratamiento con MTX, según las conclusiones de un metaanálisis de ensayos controlados (que incluyó 22 estudios con 8584 pacientes; I²= 3%), el uso de MTX se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones respiratorias (RR 1,10; IC 95%: 1,02 a 1,19), fundamentalmente por un incremento del riesgo de infecciones (RR 1,11; IC 95%: 1,02 a 1,21) y de neumonitis aguda (RR: 7,81; IC 95%: 1,76 a 34,72). En este metaanálisis no se observó que el tratamiento con MTX aumente el riesgo de muerte por enfermedad pulmonar (RR 1,53; IC 95%: 0,46 a 5,01)⁵⁷ (nivel de evidencia 1+).

La neumonitis aguda por MTX suele presentarse durante el primer año de tratamiento (mediana 36 semanas)^{135, 139} y se produce por un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco, no dependiendo de la dosis total acumulada^{32, 57, 135-139}. Como factores de riesgo para su aparición se han señalado la edad avanzada (> 60 años), el uso previo de otros FAME sintéticos clásicos, la hipoalbuminemia, la presencia de diabetes mellitus y el antecedente de EPID previa secundaria a AR (OR: 7,1)^{136, 139}. Esto último supone un gran factor de confusión a la hora de establecer una relación de causalidad con el fármaco y ha motivado un sobrediagnóstico de esta complicación como lo demuestran varias publicaciones posteriores.

Así, en un metaanálisis que no había sido diseñado realmente para contestar la pregunta clínica, en el que se analizó la misma cuestión en otras enfermedades tratadas con MTX, pero que no cursan con manifestaciones pulmonares (7 estudios con 1630 pacientes afectados de psoriasis, artropatía psoriásica o enfermedad inflamatoria intestinal; I²= 0%), no se observó ningún aumento del riesgo de complicaciones respiratorias (RR: 1,03; IC 95%: 0,90 a 1,17), ni infecciosas (RR:1,02; IC 95%: 0,88 a 1,19) ni no infecciosas (RR: 1,07; IC 95%: 0,58 a 1,96)¹⁴⁰.

En esta misma línea, los resultados de un estudio multicéntrico internacional de casos y controles (410 pacientes con EPID-AR y 673 controles con AR) publicado recientemente, no demuestran que el tratamiento con MTX sea un factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación (OR: 0,43; IC 95%: 0,26 a 0,69; p=0,0006)¹⁴¹ (nivel de evidencia 2++). Tampoco se ha observado que el MTX aumente el riesgo de EPID en pacientes con AR en dos estudios de cohortes: ni en un estudio poblacional danés con datos de 30.512 enfermos a los 5 años tras el inicio del MTX (HR: 1,0; IC 95%: 0,78 a 1,27)¹⁴² (nivel de evidencia 3), ni en un estudio multicéntrico realizado en Reino Unido en 2.692 pacientes con AR de reciente comienzo (1.578

expuestos a MTX y 1.114 no expuestos (OR 0,85; IC 95%: 0,49 a 1,49; p=0,578)⁴² (nivel de evidencia 2+).

Finalmente, los datos del *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial* (CIRT), ECA que evaluó la posible eficacia del tratamiento con MTX (≤ 20 mg/semanales v.o) para prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica previa, DM o síndrome metabólico, confirman que la prevalencia real de neumonitis por MTX en pacientes sin AR es muy baja, situándose en el 0,3%^{58, 59}. Este estudio, es un ECA con placebo que evaluó la posible eficacia del tratamiento con MTX (≤ 20 mg/semanales v.o) para prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica previa, DM o síndrome metabólico⁶⁰. No sólo se ha demostrado que el MTX no aumenta el riesgo de desarrollar una EPID en pacientes con AR, sino que incluso parece retrasar su aparición y mejorar su pronóstico por un mejor control de la actividad de la enfermedad^{42, 119, 141}. En un estudio de cohortes retrospectivo, la supervivencia de los pacientes con EPID-AR, ajustada por variables de confusión, fue mayor con MTX (mediana de 70 meses) que sin MTX (log rank p< 0,0005)¹¹⁹ (nivel de evidencia 3). En otro estudio retrospectivo realizado a partir de datos de mutuas de seguros médicos norteamericanos y que queda fuera del cuerpo de la evidencia, el riesgo de ingreso hospitalario por EPID en pacientes con AR tratados con agentes biológicos disminuyó con la exposición a MTX (HR: 0,06; IC 95%: 0,06 a 0,47; p< 0,001), independientemente de la terapia biológica concomitante (anti-TNF versus no anti-TNF)⁷¹. De igual modo, en un estudio de cohortes no sólo no se demostró asociación entre el tratamiento con MTX y la aparición o el agravamiento de una EPID, sino que en el análisis multivariante se objetivó una correlación negativa entre el uso de MTX y la extensión de la EPID¹⁴³ (nivel de evidencia 2+).

La posible implicación de la LEF tanto en el desarrollo de EPID, como con el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR, se sustenta fundamentalmente en dos estudios de farmacovigilancia postmarketing realizados en Japón⁷⁵ (nivel de evidencia 2+) y en Corea⁷⁶ (nivel de evidencia 3), y en una revisión de casos publicados en la literatura⁷⁷ (nivel de evidencia 3). La prevalencia de EPID inducida o exacerbada atribuida a LEF en estos estudios varía entre el 1% y el 1,2%. En la mayoría de los casos la clínica se presentó en las primeras 20 semanas de tratamiento, y la mortalidad osciló entre el 18% y el 41% de los enfermos. Como principales la carga de LEF (100 mg/día durante 3 días) actualmente en desuso, el tabaquismo, el bajo peso y el antecedente de EPID previa⁷⁵⁻⁷⁷.

En un estudio canadiense de casos y controles anidado a una cohorte extensa de AR, se evaluó el riesgo de EPID exacerbada o de novo en pacientes tratados con LEF en comparación con MTX y agentes biológicos. En el grupo tratado con LEF, únicamente se objetivó un aumento del riesgo

de esta complicación en los enfermos con EPID previa o que habían recibido MTX (RR 2,6; IC 95%: 1,2 a 5,6)⁷⁸.

Finalmente, en un metaanálisis posterior que también analizó el riesgo de EPID en pacientes tratados con LEF (8 estudios, incluyendo 4 ECA, con un total de 4579 pacientes; I²=0%), no se observó ningún aumento del riesgo de complicaciones respiratorias (RR: 0,99; IC 95%: 0,56 a 1,78), ni infecciosas (RR:1,02; IC 95%: 0,58 a 1,82) ni no infecciosas (RR: 0,64; IC 95%: 0,41 a 0,97)⁷⁹ (nivel de evidencia 1+). Siete de los ocho estudios incluidos, se hicieron en población no asiática.

El análisis global de estos cinco estudios obliga a ser cautelosos con el uso de LEF en pacientes de ascendencia asiática, pues no es descartable que haya un riesgo aún no bien definido y probablemente sobreestimado. Por el contrario, en población caucásica este riesgo no se ha demostrado. En una revisión sistemática de la literatura, la frecuencia de esta complicación en países occidentales fue inferior al 0,1%⁶¹. Esta disparidad podría deberse a diferencias farmacogenéticas entre distintos grupos raciales, como las que se han descrito en las vías de metabolización del MTX.

La seguridad de LEF en combinación con ABA, RTX, o TCZ se ha confirmado en varios estudios abiertos realizados en pacientes con EPID-AR progresiva en práctica clínica real. Todos estos estudios se han realizado en países europeos^{80-86, 97}, cinco de ellos en España^{80-83, 97}.

En el caso del MTX el grupo elaborador considera que se dispone de estudios de buena calidad metodológica, en general con resultados concordantes, que permiten realizar recomendaciones en los diferentes escenarios clínicos.

Sin embargo, los estudios identificados con LEF (en su gran mayoría de baja calidad metodológica) muestran resultados contradictorios. La evidencia disponible en la actualidad es insuficiente para poder realizar una recomendación concluyente en uno u otro sentido, aunque su uso en nuestra población parece ser seguro.

El grupo elaborador estima que los resultados pueden aplicarse de forma directa a nuestro sistema sanitario ya que todos los agentes terapéuticos evaluados en esta revisión son de uso común en las unidades y servicios de Reumatología.

En base a la evidencia científica actual, el grupo elaborador considera que en los pacientes con AR en tratamiento con MTX durante más de 1 año a los que se les diagnostica una EPID, no se tiene por qué suspender el fármaco. No existe evidencia que sustente la existencia de una toxicidad pulmonar crónica por MTX y además el fármaco puede mejorar su pronóstico.

Cuando la EPID se diagnostica o empeora durante el primer año del tratamiento con MTX, se debería suspender temporalmente el fármaco hasta aclarar si existe o no una relación de

causalidad. La neumonitis por MTX presenta algunas características clínicas que permiten diferenciarla de la EPID-AR (Tabla 3). Para su diagnóstico se han propuesto unos criterios que obligan a la exclusión sistemática de otras causas, especialmente las infecciones (Tabla 4). Estos dos aspectos se deben tener muy en cuenta con el fin de evitar la atribución errónea de la afectación pulmonar al MTX, tanto por sus posibles implicaciones legales, como para no sacrificar a un fármaco de gran eficacia en el control de la clínica articular y de las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad.

El escenario que más dudas plantea es cuando la EPID se presenta en el debut de la AR o precede a la afectación articular. En este caso habría que individualizar el uso del MTX dado el riesgo de neumonitis aguda inducida por el fármaco, confirmado en un metaanálisis⁵⁷, a pesar de que la probabilidad es baja y ha sido sobreestimada^{42, 58-60, 71, 119, 140-143}. En estos casos, la mejor estrategia para minimizar riesgos debería ser utilizar siempre que sea posible un FAME sintético clásico distinto.

Respecto a la LEF, no se ha demostrado que su uso se asocie a un aumento del riesgo de EPID inducida o exacerbada en pacientes con AR, salvo en población asiática.

Tabla 3. Principales características de la neumonitis por metotrexato y de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide

	Neumonitis por MTX	EPID asociada a AR
Frecuencia	0,3%	EPID sintomática: 4%-31%
Curso clínico	Inicio agudo o subagudo durante el primer año de tratamiento	Afectación que con frecuencia se identifica tardíamente. Muchas veces la EPID se mantiene asintomática o paucisintomática hasta estadios avanzados, generalmente en los primeros 5 a 10 años de evolución de la enfermedad
Síntomas clínicos	Febrícula o fiebre, tos no productiva y disnea que suele evolucionar a la insuficiencia respiratoria Eosinofilia en sangre periférica (50%)	Tos seca repetitiva y disnea de esfuerzo, que puede progresar de forma más o menos rápida hasta la insuficiencia respiratoria
Hallazgos en la TC de alta resolución torácica	NINE o daño alveolar agudo (NIA)	NIU > NINE Menos frecuentes: NO, BR-EPID, CPFE, NID. Raramente: NIL, NOFA
Lavado bronco-alveolar	Predominio de linfocitos CD4 con incremento del índice CD4/CD8, siendo rara la presencia de eosinofilia	Habitualmente predominio neutrofílico

BR-EPID: bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial; CPFE: patrón combinado fibrosis pulmonar + enfisema; NIA: neumonía intersticial aguda; NINE: neumonía intersticial no específica; NID: neumonía intersticial descamativa; NIL: neumonía intersticial linfoide; NIU: neumonía intersticial usual; NO: neumonía organizativa; NOFA: neumonía organizada fibrinoide aguda; TC: tomografía computarizada.

Tabla 4. Criterios propuestos para el diagnóstico de la neumonitis por metotrexato¹⁴⁴

Criterios mayores	Criterios menores
1. Histopatológico: neumonitis por hipersensibilidad 2. Radiológico: patrón intersticial difuso y/o infiltrados alveolares nodulares o parcheados 3. Microbiológico: hemocultivos, cultivos de esputo, lavado broncoalveolar (LBA) y serologías negativas	Disnea < 8 semanas de evolución Tos no productiva Saturación de O ₂ < 90% DLCO < 70% Leucocitos < 15.000

Definida: 1 mayor o mayores 2 y 3 + 3 de los cinco criterios menores.

Probable: mayores 2 y 3 + 2 de los cinco criterios menores

8.1.2. En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿cuál es el FAME biológico o FAME sintético dirigido más seguro?

Recomendación 12: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que precisen tratamiento biológico se recomienda usar indistintamente abatacept o rituximab como opciones más seguras ([Recomendación de grado D](#)).

Recomendación 13: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, en caso de contraindicación o respuesta inadecuada a abatacept y rituximab, se puede valorar el uso de un inhibidor de la IL-6 o de un FAME sintético dirigido ([Recomendación de grado D](#)).

Recomendación 14: En los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con anti-TNF y enfermedad pulmonar intersticial difusa estable, no hay evidencia concluyente para recomendar su retirada si el medicamento ha conseguido un buen control de la clínica articular ([Recomendación de grado V](#)).

Por su frecuencia y potencial gravedad, el tratamiento de los pacientes con EPID-AR es un escenario clínico difícil, puesto que no hay ensayos bien diseñados que evalúen la eficacia de los tratamientos en esta complicación y porque existe un cuerpo creciente de literatura que sugiere que algunos de los fármacos que habitualmente empleamos en el manejo de estos enfermos podrían empeorarla o desencadenarla. De ahí la necesidad de revisar si existe un riesgo de EPID inducida o exacerbada en pacientes con AR tratados con agentes biológicos.

Los antagonistas del TNF alfa (anti-TNF), y en menor medida el TCZ, se han visto implicados tanto en el desarrollo de una EPID, como en el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR.

La posible implicación de los anti-TNF se sustenta principalmente en revisiones sistemáticas de series de casos y de casos clínicos⁶¹⁻⁶⁴, un estudio retrospectivo de casos y controles (con elevado riesgo de sesgo por su diseño, tamaño de muestra pequeño y corto espacio de seguimiento)⁶⁵, y en algunos estudios observacionales^{66,95}. De acuerdo con estos trabajos, la prevalencia de EPID inducida o exacerbada atribuida al tratamiento con anti-TNF oscila entre un 0,5% y un 3%^{61, 62, 66}. Esta complicación se ha descrito con todos los anti-TNF⁶¹⁻⁶⁶. Se presenta en los primeros 6 meses tras el inicio del biológico (en la mayoría de los casos durante las primeras 20-26 semanas)^{61-63, 65} y suele ser grave y con mala evolución (la mortalidad en los casos publicados alcanza el 29-35%)^{61-66, 95}.

Además de los patrones clásicos de neumopatía intersticial, también se han descrito lesiones de tipo sarcoideo, con el desarrollo de granulomas pulmonares no caseificantes, sobre todo en pacientes tratados con etanercept (ETC)^{68, 69}.

Los principales factores de riesgo implicados en la aparición de esta complicación son la edad avanzada, la existencia de EPID previa, y el tratamiento concomitante con MTX o LEF^{61-66, 95}, lo que hace realmente difícil esclarecer si hay o no una relación causal. Esta posible relación de causalidad se ve aún más cuestionada por la reciente publicación de dos estudios observacionales retrospectivos (ambos realizados a partir de datos de asegurados en mutuas médicas norteamericanas) que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EPID, ni al comparar pacientes tratados con anti-TNF con pacientes tratados con FAME sintéticos (HR ajustada anti-TNF versus FAME 1,03; IC 95%: 0,51 a 2,07)⁷⁰, ni al comparar los diferentes anti-TNF con otros biológicos (RTX, ABA o TCZ)⁷¹. En este último estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en el riesgo de hospitalización por EPID entre las distintas terapias biológicas analizadas.

Estos resultados son coincidentes con otro estudio previo realizado a partir de una base de datos de 17.598 pacientes con AR, en los que tampoco se encontró relación de causalidad aparente

entre el desarrollo de EPID y diferentes tratamientos entre los que se incluyeron ETC e infliximab (IFX)⁷².

En este escenario, ni siquiera los registros nacionales de terapias biológicas ofrecen resultados concordantes. Así, según los datos del registro británico de terapias biológicas (BSRBR), los pacientes tratados con anti-TNF tienen una prevalencia aumentada de EPID (anti-TNF: 2,9% versus FAME sintéticos clásicos: 1,8%; $p=0,02$) y una mortalidad atribuida a esta complicación numéricamente más alta (anti-TNF 21% vs FAME 7%; $p=NS$)⁶⁶. Además, en este registro la mortalidad a los 5 años en los pacientes con EPID-AR que recibieron un anti-TNF en primera línea también fue superior a la de los que recibieron RTX: la tasa de mortalidad para todas las causas fue de 94,8 (IC 95%: 74,4 a 118,7) con anti-TNF y 53 (IC 95%: 22,9 a 104,6) con RTX por 1.000 pacientes/año. El riesgo de mortalidad ajustado se redujo a la mitad en la cohorte tratada con RTX en primera línea, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 0,53; IC95%: 0,26 a 1,10)⁷³. Por el contrario, en un estudio realizado a partir del registro español de terapias biológicas, realizado por la SER (BIOBADASER), ni la incidencia de EPID, ni la mortalidad por esta complicación, fue superior en los pacientes tratados con anti-TNF en comparación con otra cohorte española de pacientes con AR sin tratamiento biológico (EMECAR)⁷⁴.

En resumen, la evidencia de causalidad que sustenta la posible implicación de los anti-TNF tanto en el desarrollo de EPID, como en el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR es, en su mayoría, de baja calidad y de difícil interpretación por sesgos de confusión (nivel de evidencia 3), excepto un estudio retrospectivo de casos y controles (nivel de evidencia 2-). Además, tres estudios de la misma calidad metodológica (nivel de evidencia 2- y 3), han obtenido resultados completamente opuestos.

No obstante, conviene remarcar que la evidencia disponible en la actualidad es insuficiente para poder realizar una recomendación concluyente en uno u otro sentido. El hecho de que esta complicación se haya descrito en pacientes tratados en monoterapia, o que se hayan descrito casos de EPID en pacientes tratados por colitis ulcerosa o por espondiloartritis⁶⁴, obliga a ser cautelosos, pues no es descartable que haya un riesgo aún no bien definido y probablemente sobreestimado.

La experiencia publicada con inhibidores de la IL-6 en pacientes con EPID-AR, se limita a TCZ y muestra resultados discordantes^{64, 71, 84, 87-93}. Por un lado, el tratamiento con TCZ se ha relacionado tanto con el desarrollo de EPID, como con el empeoramiento de una EPID preexistente en pacientes con AR. Una revisión sistémica realizada en el 2010 que analizó esta cuestión incluyó datos de 3 ECA con un total de 589 pacientes⁶⁴ (nivel de evidencia 2++). De ellos, 6 (1%) desarrollaron eventos adversos pulmonares no infecciosos, incluyendo 3 exacerbaciones de EPID previa (con 1 fallecimiento) y 2 casos de EPID de inicio. Además, su

posible implicación se sustenta en algunos casos clínicos^{87, 88} (nivel de evidencia 3) y en un estudio de vigilancia postmarketing que analizó datos de seguridad acumulados de 7.901 pacientes japoneses⁸⁹. En este estudio, la incidencia de EPID fue de 10 casos/1.000 pacientes-año, siendo claramente superior a la estimada en la enfermedad (nivel de evidencia 2+). Por eso, en la ficha técnica del fármaco se incluye una advertencia específica sobre este riesgo dentro de las precauciones especiales de empleo.

Sin embargo, y como ya se ha comentado anteriormente, en un estudio observacional retrospectivo publicado recientemente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EPID ni en el riesgo de hospitalización por EPID al comparar los diferentes agentes biológicos (IFX, ETC, adalimumab, certolizumab, RTX, ABA o TCZ) entre sí⁷¹ (nivel de evidencia 2-). En otro estudio reciente de casos y controles, se revisaron retrospectivamente 395 enfermos con AR tratados con TCZ, dividiéndose la muestra en dos grupos: pacientes con y sin EPID⁹⁰. Ninguno de los pacientes sin EPID al inicio del tratamiento, desarrolló esta complicación de novo. En el subgrupo de enfermos con EPID previa, sólo un 8% empeoraron. El único factor de riesgo asociado con el empeoramiento fue la actividad inflamatoria (CDAI >10 a las 24 semanas) (nivel de evidencia 2-). En base a estos resultados, los autores sugieren que la progresión de la EPID en estos pacientes parece estar más en relación con la actividad de la AR, que con una toxicidad pulmonar del fármaco. En la misma línea, y cuestionando esta relación de causalidad, se están publicando un número creciente de casos clínicos^{91, 92}, series de casos⁹³ y un estudio de cohortes retrospectivo⁸⁴ (nivel de evidencia 3), que respaldan la seguridad de TCZ en los pacientes con EPID-AR.

En resumen, la evidencia de causalidad que sustenta la posible implicación de TCZ también es escasa, puesto que los resultados de los distintos estudios identificados que analizan esta cuestión (en su gran mayoría también de baja calidad metodológica) son contradictorios.

Con respecto a sarilumab (SAR), ni en los ECA pivotaes fase II y III de desarrollo del fármaco, ni en el estudio EXTEND (estudio observacional abierto que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de SAR en los pacientes que participaron en estos ensayos) se han reportado casos de EPID inducida o exacerbada por el tratamiento, aunque se ha de tener en cuenta que la presencia de EPID fue un criterio de exclusión en los ensayos. Por eso, y a diferencia de TCZ, la EPID no se incluye en su ficha técnica dentro del apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo. Tampoco se ha publicado hasta el momento ningún caso tras su comercialización.

Tanto la nueva edición de la guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide de la Sociedad Española de Reumatología (GUIPCAR)¹⁰⁵, como la guía de la Sociedad Británica de Reumatología¹⁰⁶, coinciden en señalar en sus revisiones que ABA y RTX son los agentes biológicos más seguros en los pacientes con EPID-AR.

Con ABA sólo se han publicado hasta la fecha dos casos de EPID inducida o exacerbada aparentemente relacionadas con el fármaco^{145, 146}. Además, en un estudio de vigilancia postmarketing que recogió datos de seguridad integrados de 3.173 pacientes incluidos en sus estudios pivotaes y seguidos hasta 8 años, la incidencia de EPID en el grupo tratado con ABA fue de 1,1/1000 pacientes-año (IC 95%: 0,06 a 0,20), cifra similar a la documentada en la AR (nivel de evidencia 2+)⁹⁹. Con respecto a RTX, en una revisión sistemática de la literatura realizada hasta junio del 2010, sólo se identificaron tres casos de EPID aparentemente relacionados con el fármaco en pacientes con AR⁶⁴ (nivel de evidencia 2++). De estos tres enfermos, uno tenía también un linfoma y otro una enfermedad de Castleman concomitante, por lo que en ambos casos RTX se combinó con otros fármacos, incluyendo quimioterápicos. Dos de los pacientes habían recibido también tratamiento con MTX (nivel de evidencia 3). Con posterioridad y hasta la fecha, no se ha publicado ningún otro caso adicional.

Además, existe un número creciente de estudios abiertos (nivel de evidencia 2- o 3) que confirman su seguridad en este escenario y demuestran que ambos fármacos parecen ser potencialmente útiles en el tratamiento de esta complicación consiguiendo estabilizar, e incluso mejorar, los parámetros de función respiratoria y los hallazgos en la TCAR torácica en las dos terceras partes de los pacientes, incluyendo casos con EPID activa y evidencia de progresión a pesar del tratamiento con glucocorticoides (GLC) y FAME sintéticos clásicos o inmunosupresores^{80-82, 85, 86, 97, 100-104}.

Tras la revisión sistemática de la literatura, en la GUIPCAR se recomienda emplear como opción más segura en los pacientes con EPID-AR el ABA (recomendación de grado C), pudiéndose utilizar como alternativa el RTX (recomendación de grado D)¹⁰⁵. En la práctica clínica asistencial es bien conocido que el uso prolongado de RTX en pacientes con EPID-AR se asocia con un pequeño aumento del riesgo de infecciones respiratorias o urinarias, en su mayoría no graves y relacionadas con el desarrollo de hipogammaglobulinemia como efecto adverso del fármaco¹⁴⁷. En la guía de la Sociedad Británica de Reumatología, el grado de recomendación es la misma para ambos fármacos (grado 2 C)¹⁰⁶.

La seguridad de los FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd) a nivel pulmonar no ha sido evaluada en ningún ECA y la información disponible también es escasa. En los ensayos clínicos de desarrollo de TOFA y en la fase posterior a la comercialización se han notificado casos de EPID (algunos de ellos mortales), sobre todo en pacientes asiáticos. Por ello, en la ficha técnica del fármaco se incluye una mención específica sobre este riesgo dentro del apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo. Sin embargo, recientemente se ha publicado un análisis post-hoc que investigó específicamente esta cuestión en 7.061 pacientes con AR incluidos en 21 ensayos clínicos de TOFA, calculándose una incidencia de EPID de 1,8 casos/1.000 pacientes-

año⁹⁴ (nivel de evidencia 2+). Esta incidencia es similar a la estimada en la AR y se mantuvo estable a lo largo del tiempo. Los datos de este estudio son coincidentes con los de un metaanálisis anterior que analizó la seguridad pulmonar de los FAMEsd⁹⁵ (nivel de evidencia 1+). Según este trabajo, que incluyó 47 ECA, 25 estudios observacionales y 7 estudios de vigilancia postcomercialización (con un total de 159.652 pacientes), el tratamiento con FAMEsd aumenta el riesgo de diferentes tipos de infección respiratoria, pero no de complicaciones pulmonares no infecciosas, incluyendo la EPID. También se han publicado algunos casos clínicos de EPID-AR tratados con TOFA sin evidencia de empeoramiento pulmonar⁹⁶, así como experiencias favorables con el fármaco en el tratamiento de la neumonitis intersticial rápidamente progresiva asociada a MDA5¹⁴⁸. En base a esta nueva evidencia, el uso de TOFA tampoco estaría contraindicado de forma absoluta en los pacientes con EPID-AR, pero debería también individualizarse. Con baricitinib (BARI) no hay alertas hasta el momento sobre su posible implicación en el desarrollo de EPID, o en el empeoramiento de una EPID preexistente.

En el caso de ABA y de RTX el grupo elaborador ha tenido en cuenta que, si sólo se considera la población de EPID-AR, los estudios analizados (en su mayoría de baja calidad) muestran resultados consistentes que demuestran que el empleo de ambos fármacos en este grupo de pacientes es seguro.

Con la evidencia disponible, los inhibidores del IL-6 o de FAMEsd tampoco estarían formalmente contraindicados, aunque su uso debe individualizarse.

En el caso de los anti-TNF, los resultados de los distintos estudios identificados (en su gran mayoría de baja calidad metodológica) muestran resultados contradictorios. La evidencia disponible en la actualidad es insuficiente para poder realizar una recomendación concluyente en uno u otro sentido. Aunque no estén contraindicados, y dado que hay otras opciones terapéuticas, se aconsejaría restringir su uso en los pacientes con EPID-AR, extremando las precauciones.

Con estas limitaciones, la mejor estrategia para minimizar riesgos en los pacientes con EPID-AR que necesiten tratamiento biológico, es utilizar siempre que sea posible las alternativas que parecen más seguras (ABA y RTX).

Los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que todos los agentes terapéuticos evaluados en esta revisión son de uso común en las unidades y servicios de Reumatología.

8.2 Eficacia de las intervenciones farmacológicas

En pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía?

Recomendación 15: En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide con un patrón radiológico inflamatorio (NINE, NO, NIL, etc.) en los que se considere necesario el tratamiento con glucocorticoides, se recomienda su uso siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posible ([Recomendación de grado V](#)).

Recomendación 16: El grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente para emitir una recomendación concluyente sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide. (Recomendación de grado D). En el caso de decidir su uso, el grupo elaborador sugiere el empleo de micofenolato por su mejor perfil de seguridad ([Recomendación de grado V](#)).

Recomendación 17: Aunque la evidencia de eficacia de los FAME biológicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide es escasa, los datos de vida real sugieren que tanto abatacept como rituximab podrían ser útiles para estabilizar o mejorar la función pulmonar, particularmente en aquellos pacientes con un patrón radiológico no fibrótico ([Recomendación de grado D](#)).

Recomendación 18: En el subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide con un fenotipo fibrosante progresivo, se recomienda el uso de nintedanib manteniendo el tratamiento de fondo de la artritis reumatoide ([Recomendación de grado B](#)).

Más de la mitad de los pacientes con EPID-AR presentan un curso progresivo^{120, 124}, precisando un tratamiento específico para esta complicación. De hecho, hasta un 40% de estos enfermos desarrollan un fenotipo fibrosante progresivo caracterizado un rápido deterioro de la función pulmonar y muerte temprana¹⁴⁹.

El tratamiento específico de la EPID-AR es un desafío, puesto que estos enfermos son habitualmente excluidos en los ensayos clínicos, y no se han realizado ECA que hayan evaluado específicamente la eficacia de fármacos en el tratamiento de esta complicación. Además, la evidencia publicada sobre el tema es escasa y, en su gran mayoría, de baja calidad metodológica, y tampoco existen hasta la fecha recomendaciones consensuadas por sociedades científicas.

8.2.1. Glucocorticoides, inmunosupresores y FAME sintéticos clásicos.

En la práctica clínica se suelen emplear los GLC para el tratamiento de la EPID-AR, asociados o no a un FAME sintético clásico o a un inmunosupresor. No existen ECA que hayan evaluado la eficacia de los GLC en esta complicación, por lo que la evidencia que sustenta su uso se basa fundamentalmente en la experiencia clínica y en los datos de vida real.

En los pacientes con EPID-AR se ha demostrado que el riesgo de infecciones graves aumenta con dosis de prednisona (PDN) >10 mg/día¹⁵⁰. Además, es bien conocido que la AR se asocia a un elevado riesgo cardiovascular, siendo los eventos cardiovasculares la principal causa de muerte por la enfermedad. Esto se debe al desarrollo de aterogénesis acelerada, que depende tanto de la actividad inflamatoria mantenida como de una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos. En este sentido, los estudios muestran que el tratamiento a medio-largo plazo con dosis de PDN >7,5 mg/día incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares graves (RR: 1,47; IC 95% 1,34 a 1,60; p < 0,001) y la mortalidad en los pacientes con AR¹⁵¹⁻¹⁵⁴.

También se han utilizado la ciclofosfamida (CF), la azatioprina (AZA), el micofenolato (MMF) y la ciclosporina A (CsA) en el tratamiento de la EPID-AR. La evidencia que sustenta el uso de estos inmunosupresores se limita principalmente a casos clínicos, series de casos, y algunos estudios observacionales^{32, 155-164}. Asimismo, se han publicado dos estudios observacionales retrospectivos en pacientes con EPID asociada a EAS (incluyendo casos de AR) que evalúan la eficacia del MMF y de la AZA, y en los que los resultados de eficacia se presentan agregados, no detallándose por separado los datos del grupo de enfermos con AR^{165, 166} (nivel de evidencia 3). En términos generales el tratamiento con estos fármacos consigue estabilizar o mejorar la función pulmonar en muchos de los pacientes.

En el caso concreto de la CF y del MMF, su empleo también se apoya en la extrapolación de su eficacia en el tratamiento de la EPID asociada a esclerosis sistémica (SSc) confirmada en dos ECA (*Scleroderma Lung Study I y II*)^{167, 168}.

Una revisión Cochrane¹⁶⁹ sobre la eficacia de la CF en el tratamiento de la EPID asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (aunque se incluyeron mayoritariamente pacientes con SSc), demostró que el efecto beneficioso de la CF en la función pulmonar es modesto (consiguiendo una mejoría de la FVC < 3%, pero no de la DLCO) y que MMF presenta una eficacia similar, con un mejor perfil de seguridad. No se observaron diferencias en la respuesta a la CF en función de la enfermedad autoinmune de base.

Con la evidencia disponible en la actualidad es difícil establecer cuál de los inmunosupresores ensayados presenta mejor relación beneficio/riesgo para el tratamiento de la EPID-AR. El único estudio que aporta información sobre esta cuestión es un trabajo multicéntrico que analiza la mortalidad a lo largo de los últimos 25 años en una cohorte de 290 pacientes con EPID-AR,

comparándola con 290 controles con AR sin esta complicación de la misma edad y sexo¹⁸. En este estudio la mortalidad, tanto general como por causa respiratoria, fue mayor en los pacientes tratados con CF o AZA, que en los tratados con MMF:

- Mortalidad por cualquier causa: RR CF: 1,65 (IC 95%: 0,7 a 3,8), AZA 1,42 (0,7 a 2,9) y MMF 0,65 (0,2 a 2).

- Mortalidad por causa respiratoria: RR CF 3,6 (IC 95%: 1,2 a 9,4), AZA 2,9 (1,2 a 6,9) y MMF 1,7 (0,5 a 6).

Finalmente, y como ya se ha comentado en el capítulo anterior, no sólo no se ha demostrado que el MTX aumente el riesgo de desarrollar una EPID en pacientes con AR, sino que incluso parece retrasar su aparición y mejorar su pronóstico por un mejor control de la actividad de la enfermedad^{42, 71, 119, 141, 143}, incluso en aquellos casos que han presentado exacerbaciones¹⁷⁰ (nivel de evidencia 2++, 2+, 2-, 3).

8.2.2. FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos.

Tampoco se han realizado hasta la fecha ECA que evalúen la eficacia y seguridad de los FAME biológicos o de los FAME sintéticos dirigidos en el tratamiento de la EPID-AR. La experiencia publicada con FAME biológicos se limita principalmente a estudios observacionales realizados con RTX^{82, 86, 97, 102-104} o ABA^{80, 81, 85, 98, 100, 101}. Además de la ausencia de un grupo control, entre las limitaciones de estos estudios, destaca el hecho de que no todos los pacientes incluidos tenían una EPID activa, como lo demuestra la falta de una valoración protocolizada con PFR en parte de los casos.

De entre los estudios publicados con RTX, sólo hay dos que incluyen más de 30 pacientes con EPID sintomática activa (definida por la presencia de empeoramiento en las PFR de acuerdo con las definiciones clásicas de la Sociedad Americana de Neumología) y que valoran de forma protocolizada la respuesta pulmonar con PFR durante el seguimiento. Yusof et al.⁸⁶ realizaron un estudio retrospectivo en una cohorte de 700 pacientes con AR tratados con RTX, 56 de los cuales (8%) tenían EPID previa moderada-grave. En 44 de estos enfermos se pudo evaluar la evolución de la función pulmonar tras el tratamiento: 14 (31,8%) empeoraron, 23 (52%) permanecieron estables y 7 (16%) mejoraron. Así pues, al final del período de seguimiento se consiguió la mejoría o estabilización en un 68% de los casos, principalmente en los pacientes con un patrón radiológico no fibrótico, con un incremento estadísticamente significativo de los valores medios de la FVC y de la DLCO. Nueve (16%) de los 56 pacientes fallecieron por progresión de la EPID. La incidencia de infecciones fue de 7,7/100 pacientes-año. Los factores de mal pronóstico identificados en este estudio fueron el patrón radiológico de NIU, y el grado

de deterioro basal (DLCO menor del 46%; porcentaje del valor predicho) y de progresión de la EPID evaluado mediante PFR (nivel de evidencia 3).

Más recientemente, se ha publicado un estudio observacional retrospectivo realizado en nuestro país en 31 pacientes con EPID-AR fibrótica progresiva a pesar del tratamiento previo con GLC y FAME o inmunosupresores (CF, AZA o MMF)⁹⁷. En estos pacientes se añadió terapia de rescate con un mínimo de 2 ciclos de RTX (cada ciclo consistió en 2 dosis de 1 gramo de RTX separados por un intervalo de 15 días), manteniéndose invariable el tratamiento de base (con GLC y LEF, MMF o AZA). Antes del inicio del RTX, la caída media (delta) en la FVC y en la DLCO desde el diagnóstico de la EPID (mediana de 21 meses) fue de -16,5% y -19,7%, respectivamente. Al cabo de 1 año de terapia, RTX revertió el deterioro en las PFR con un delta de +8,06% en la FVC en comparación con el valor al inicio del tratamiento (IC del 95%: -10,9 a -5,2; $p < 0,001$) y de +12,7% en la DLCO (IC del 95%: -16,3 a -9,1; $p < 0,001$). En los 25 pacientes que completaron 2 años de tratamiento con RTX, se mantuvo la mejoría: delta +11,2% en la FVC ($p < 0,001$) y +14,8% en la DLCO ($p < 0,001$). Además se consiguió una reducción estadísticamente significativa en la dosis media de PDN, pudiéndose suspender en el 26% de los pacientes. En términos generales, el tratamiento con RTX consiguió la mejoría o estabilización en las PFR en 94% de los casos. En los 18 pacientes que tenían TACR de seguimiento, se constató mejoría o estabilización de los cambios radiológicos en el 67% de los casos. La respuesta al RTX se objetivó en todos los patrones radiológicos, si bien la respuesta en los parámetros de función respiratoria en los pacientes con NIU fue cuantitativamente menor (aunque estadísticamente significativa).

Al final del período de seguimiento (mediana 32 meses), sólo 23 de los 31 pacientes (74,2%) seguían en tratamiento con RTX: en 3 casos (10%) se suspendió por efectos adversos, en otros 3 (10%) el tratamiento fracasó necesitando finalmente un trasplante pulmonar, y 2 pacientes fallecieron por progresión de la EPID y complicaciones infecciosas. La frecuencia de efectos adversos fue del 32%, incluyendo infecciones urinarias y respiratorias (32%), hipogammaglobulinemia (29%) o neutropenia transitoria (10%) (nivel de evidencia 3).

En la misma línea, otro estudio longitudinal realizado en España a partir del registro multicéntrico NEREA (*pNEumology Rheumatology Autoimmune diseases*), que incluyó 68 pacientes con EPID-AR diagnosticados entre 2007 y 2018 en la Comunidad de Madrid, también demuestra un efecto beneficioso del tratamiento con RTX en el pronóstico de esta complicación⁸². De acuerdo con los resultados de este estudio, los pacientes tratados con RTX ($n=31$) tuvieron menor riesgo de presentar un deterioro de la función pulmonar (definido como una disminución del 5% entre 2 visitas consecutivas), en comparación con los que recibieron otras terapias (nivel evidencia 3).

Por lo que hace referencia a la experiencia publicada con ABA, el estudio más relevante por su tamaño muestral, es el realizado a partir de los datos del registro multicéntrico español^{80, 81}. En su última actualización, Fernández Díaz et al. publicaron datos de 263 pacientes con EPID-AR tratados con al menos 1 dosis de ABA. Sólo en parte de estos enfermos hay seguimiento evolutivo con PFR (FVC en 163 y DLCO en 139) y TCAR (128) tras el inicio del tratamiento, de los que se deduce que sólo estos tenían una EPID activa⁸¹. El tiempo de seguimiento medio fue de 12 meses (rango, 6 -36 meses). El tratamiento con ABA fue seguro, no identificándose ningún caso de exacerbación atribuida al fármaco. En el grupo de pacientes en los que se valoró la respuesta pulmonar, ABA consiguió la mejoría o estabilización de los parámetros de función respiratoria y de los cambios en la TACR en la mayoría de los casos: 87,5% en la FVC, 90,6% en la DLCO (en este caso la mejoría se definió como un aumento $\geq 10\%$) y 76,6% en la TACR. También se observó una estabilización o mejoría de la disnea en el 91,9% de los pacientes, evaluada mediante la escala modificada del *Medical Research Council* (MMRC), así como un ahorro estadísticamente significativo de GLC. No se objetivaron diferencias en la repuesta en función del patrón radiológico de EPID (la NIU respondió de manera similar a los patrones no NIU). Al final del período de seguimiento el 74,2% de los pacientes seguían en tratamiento con ABA. En 62 casos se suspendió por efectos adversos, en 27 por ineficacia articular y en 3 por progresión de la EPID (2 de estos pacientes, fallecieron) (nivel de evidencia 2-).

Los datos de un estudio multicéntrico realizado en Italia en 44 pacientes con EPID-AR, son bastante similares⁸⁵. Tras un tiempo de tratamiento (mediana) de 26,5 meses (rango 6-116) se observó mejoría o estabilización en la FVC en el 86,1% de los pacientes (mejoría 8,3%), en el 91,7% en la DLCO (mejoría 38,9%), y en el 81,4% en la TACAR (mejoría 11,4%). En este estudio, las tasas de respuesta fueron numéricamente inferiores en los pacientes con NIU (mejoría 5,3%, estabilidad 63,1%, empeoramiento 31,6%), en comparación con los pacientes con NINE (mejoría 18,2%, estabilidad 72,7%, empeoramiento 9,1%) (nivel de evidencia 3).

También se han publicado otros 3 estudios en población japonesa que apoyan la posible utilidad de ABA en el tratamiento de esta complicación^{98, 100, 101}. De ellos, el de mayor calidad metodológica es el de Mochizuki et al.¹⁰¹ que evaluó mediante TACR (realizado antes y durante del tratamiento) la respuesta a ABA en 131 pacientes tratados durante ≥ 1 año. Cincuenta y cinco (42%) de los 131 enfermos, tenían EPID previa. Tras un período de seguimiento medio de 48 meses, 7 de los 76 pacientes sin EPID (9,2%) desarrollaron esta complicación. En los 55 enfermos con EPID previa al inicio del tratamiento, se observó mejoría o estabilización de las lesiones radiológicas en el 92,7% (51/55) de los casos (mejoría 14,5%). El único factor asociado con el empeoramiento de la EPID identificado en el estudio multivariante fue el tratamiento concomitante con MTX (OR: 8,18) (nivel de evidencia 3).

Ni en el registro español^{80, 81} ni en el italiano⁸⁵, el tratamiento con MTX se asoció con un peor pronóstico. De hecho, en un análisis posterior del registro español recientemente publicado¹⁷¹, se demuestra que el tratamiento con ABA en monoterapia tiene la misma eficacia y seguridad que cuando se administra en combinación con un FAME sintético clásico en todos los desenlaces de la EPID-AR, menos en uno: el efecto ahorrador de GLC, que sólo se observa cuando ABA se administra en combinación con MTX u otro FAME.

Con TCZ se han publicado casos clínicos^{91, 92}, series de casos⁹³ y un estudio observacional retrospectivo⁸⁴. En este estudio, que incluyó 28 pacientes tratados con TCZ (23 en monoterapia y 5 en combinación con MTX), se observó una mejoría o estabilización en las PFR en el 76% de los casos (mejoría 20%) y en los cambios radiológicos en la TCAR en el 92,8% al final de un período de seguimiento (mediana) de 30 meses (rango 6-90) (nivel de evidencia 3).

Apoyando de forma indirecta el posible efecto beneficioso de los agentes biológicos no anti-TNF (RTX, ABA y TCZ) en el tratamiento de la EPID-AR, otro estudio realizado en España demuestra que la progresión pulmonar con estos fármacos es inferior a la que se observa con los anti-TNF¹⁷².

La experiencia publicada con **FAME sintéticos dirigidos** se limita a algunos casos clínicos de EPID-AR tratados con TOFA sin evidencia de empeoramiento pulmonar⁹⁶.

En cuanto a ensayos clínicos en marcha, de momento únicamente están en marcha dos: un estudio abierto fase 2 con abatacept (estudio APRIL; NCT03084419), aún en reclutamiento y sin grupo control, en el que la variable de eficacia primaria son los cambios en la FVC de los pacientes tras 28 semanas de tratamiento con el fármaco, y un ECA Fase 4 que comparará la eficacia de TOFA versus MTX en pacientes con EPID-AR de inicio (estudio PULMORA; NCT04311567), también en fase de reclutamiento.

8.3.3. Fármacos antifibróticos.

De los dos fármacos antifibróticos comercializados para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), nintedanib y pirfenidona, únicamente nintedanib ha sido aprobado por las autoridades sanitarias para el tratamiento de la EPID fibrosante crónica no FPI, con un fenotipo progresivo.

La aprobación con esta indicación se sustenta en los datos del ECA fase III INBUILD¹², que evaluó la eficacia del fármaco en diferentes tipos de EPID fibrosante progresiva diferente a la FPI, incluyendo un grupo de pacientes con EPID-EAS (mayoritariamente con AR (n=42) o esclerodermia, aunque también se incluyeron casos con enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren primario o miopatías inflamatorias). Los enfermos incluidos debían tener una extensión de los cambios fibróticos en la TCAR > 10%, una \geq FVC 45% y una DLCO entre el

30% y el 80% del porcentaje predicho, y cumplir los criterios de EPID fibrosante progresiva (consultar el apartado 4.3 de la guía).

Un 69.5% de los pacientes con EPID-EAS recibió GLC a dosis < 20 mg/día y un 78% tratamiento concomitante con FAME sintéticos clásicos (MTX, LEF o antipalúdicos) y/o agentes biológicos (ABA, TCZ, ETC, IFX o adalimumab). A los 6 meses del ensayo se permitió el tratamiento de rescate con AZA, CsA, MMF, tacrolimus, RTX, CYC o PDN > 20 mg/día en caso de empeoramiento pulmonar o de la enfermedad de base.

Al final de las 52 semanas de tratamiento, nintedanib consiguió frenar el deterioro de la FVC en un 57% en comparación con placebo, aunque no se objetivaron diferencias significativas entre grupos en la calidad de vida medida mediante el cuestionario K-BILD (*King's Brief Interstitial Disease*), ni tampoco en la frecuencia de la primera exacerbación aguda. Su eficacia se demostró en todos los tipos de EPID fibrosante, incluyendo los pacientes con EPID-EAS^{173, 174}. En el caso concreto de los pacientes con EPID-AR (que representaron el 52% de los casos incluidos en el grupo), la disminución anual en el deterioro de la FVC en comparación con placebo fue del 58%^{173, 174}. La respuesta fue independiente del patrón radiológico (NIU versus no NIU). El perfil de seguridad del fármaco fue similar al ya conocido. Los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales y no surgieron nuevas alertas de seguridad (nivel de evidencia 1++).

En la práctica clínica real, algunos casos clínicos^{175, 176} y una serie de casos¹⁷⁷ confirman de momento la eficacia y seguridad del nintedanib en el tratamiento de esta complicación, administrado en combinación con FAME sintéticos clásicos o MMF y biológicos (RTX, ABA y TCZ). La experiencia con pirfenidona en la EPID-AR se limita a un caso clínico publicado¹⁷⁸. En la actualidad está en marcha un ECA fase 2 (estudio TRAIL 1; NCT02808871), aún en fase de reclutamiento, que evaluará la eficacia y seguridad de pirfenidona en el tratamiento de esta complicación.

No existen ECA que hayan evaluado la eficacia de los GLC en la EPID-AR, por lo que la evidencia que sustenta su uso se basa fundamentalmente en la experiencia clínica y en los datos de vida real.

El grupo elaborador avala su empleo en los patrones de EPID con un componente inflamatorio relevante: NINE, NO, NIL, así como en la bronquiolitis respiratoria asociada a EPID y en la NID en caso de ausencia de mejoría tras abandono del tabaco o cuando se presenta en pacientes no fumadores. Su uso en los patrones fibróticos (NIU y NINE fibrosante) es cuestionable, excepto en las exacerbaciones agudas.

Por su perfil de efectos adversos, el grupo elaborador recomienda el uso de GLC siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posible. El tratamiento prolongado con dosis de PDN

>7,5 mg/día aumenta el riesgo de infecciones graves y empeora el riesgo cardiovascular y la mortalidad en los pacientes con AR.

Una estrategia para disminuir la iatrogenia sería aplicar en la práctica clínica diaria los nuevos conocimientos sobre los mecanismos de acción de los GLC. En la actualidad se sabe que ejercen su acción antiinflamatoria por dos vías: una genómica, clásica, y otra no genómica^{179, 180}. La vía genómica tiene un inicio de acción lento, un efecto persistente (siendo responsable de los efectos adversos de los GLC), y se activa al 100% con dosis de PDN de 30 mg/día. Por lo tanto, si se dan dosis mayores de 30 mg/día (la pauta clásica de 1 mg/kg/día) sólo se conseguiría incrementar la toxicidad sin que su efecto antiinflamatorio aumente de forma sustancial. Por el contrario, la vía no genómica ejerce una acción antiinflamatoria mucho más intensa y rápida. Esta vía comienza a activarse de forma apreciable a partir de 100 mg/día de metilprednisolona, con un efecto máximo por encima de los 250 mg/día^{179, 180}. La terapia en pulsos endovenosos por encima de 100-250 mg/día durante 3 días, tiene mayor eficacia y menor toxicidad que el tratamiento prolongado con dosis altas de PDN^{179, 180}.

En base a estos conocimientos, hoy en día se aconseja no superar los 30 mg/día de PDN con independencia del cuadro clínico del paciente. En caso de ser necesario por gravedad inicial o exacerbación aguda, se valorará la administración de pulsos de metilprednisolona (125 mg o 250 mg al día durante 3 días, o 500 mg/día en los casos más graves) con lo que se consigue una eficacia superior y más rápida (generalmente en menos de 24 horas) que el tratamiento prolongado con dosis de 1 mg/kg/día. Estas recomendaciones se han testado con éxito en el manejo del lupus eritematoso sistémico¹⁸¹⁻¹⁸³.

Aunque no se han realizado ECA, los estudios observacionales de vida real son consistentes y sugieren que tanto ABA como RTX, además de ser seguros, parecen ser también potencialmente útiles en el tratamiento de la EPID-AR consiguiendo estabilizar, e incluso mejorar, los parámetros de función respiratoria y los hallazgos en la TCAR como mínimo en las dos terceras partes de los pacientes, incluyendo casos en los que la EPID había empeorado a pesar del tratamiento previo con GLC y FAME sintéticos clásicos o inmunosupresores^{80-82, 85, 86, 97, 98, 100-104} y pacientes con EPID fibrosante crónica con un fenotipo progresivo⁹⁷.

Los estudios que han evaluado la eficacia de diferentes inmunosupresores (CF, AZA, MMF y CsA) son aún de más baja calidad metodológica^{32, 155-166} por lo que la evidencia disponible es insuficiente para emitir una recomendación concluyente sobre su uso. En el caso de decidir su empleo, de acuerdo a los datos de vida real¹⁸, el inmunosupresor que parece tener un mejor perfil de seguridad es el MMF.

Los datos del ECA INBUILD demuestran la eficacia del nintedanib en los pacientes con EPID-AR fibrosante (NIU y NINE fibrótica), que presenten un fenotipo progresivo^{12, 173}.

Finalmente, en algunos estudios se ha demostrado que el patrón NIU responde menos al tratamiento y tiene un pronóstico peor en comparación con los patrones no NIU^{85, 86, 97}. Pero aunque respondan menos, hay evidencia suficiente que confirma la eficacia de los tratamientos inmunosupresores/biológicos en los pacientes con NIU, tanto en datos de vida real^{80-82, 85, 86, 97, 98, 100-104}, como en los ECA realizados en esclerodermia^{167, 168}. Esta evidencia justifica su empleo en los pacientes con EPID-AR con este patrón, con independencia de que se asocie o no un tratamiento antifibrótico con nintedanib.

Las diferencias en los mecanismos patogénicos y en la histología entre la FPI y la NIU asociada a la AR y a otras EAS, podrían explicar el por qué los tratamientos inmunosupresores son eficaces en estas enfermedades y no en la FPI, en la que incluso se ha demostrado que son perjudiciales^{184, 185}. Así, a diferencia del modelo epitelial fibrótico propugnado en la FPI (lesión celular del epitelio alveolar que estimula el desarrollo fibrosis), en la NIU asociada a AR se produce una lesión inflamatoria inicial en un contexto de autoinmunidad (en el pulmón se generan ACPA) que acaba finalmente produciendo una fibrosis secundaria¹⁸⁶. Histológicamente se ha demostrado que la NIU asociada a EAS tiene un menor grado de panalización y de focos fibroblásticos, y mayor tasa de centros germinales y de inflamación que la FPI¹⁸⁷⁻¹⁹¹.

Los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario, ya que los agentes terapéuticos evaluados son de uso habitual en la práctica clínica de reumatología y neumología.

La EPID es una de las complicaciones más importantes de la AR debido a su elevada morbimortalidad. Los datos de esta revisión actualizan la evidencia existente para mejorar el abordaje terapéutico de los pacientes con EPID-AR.

Conclusiones

La EPID-AR es una situación clínica compleja, tanto por su frecuencia y potencial gravedad, como por la dificultad que conlleva su manejo terapéutico. La evidencia publicada sobre el tema es escasa, en su gran mayoría es de baja calidad metodológica y, en algunos aspectos, muestra resultados contradictorios. Tampoco existen hasta la fecha recomendaciones consensuadas por sociedades científicas.

Con el fin de dar respuesta a esta necesidad asistencial, se presenta el primer documento oficial elaborado por la SER y la SEPAR con recomendaciones específicas para mejorar el manejo de la EPID-AR, resolviendo algunos interrogantes clínicos habituales y facilitando la toma de decisiones. Estas recomendaciones se han alcanzado mediante una metodología estricta y validada de RS de la literatura científica y técnicas de consenso entre el panel de expertos. Además, son recomendaciones directamente aplicables al sistema sanitario español, que permitirán reducir la variabilidad en la atención médica a estos pacientes.

Como ya se ha comentado previamente, una cuestión de vital importancia es conocer la prevalencia e incidencia de EPID en los pacientes con AR. Conocer la magnitud de esta complicación es imprescindible para poder definir estrategias que permitan su diagnóstico y tratamiento precoz, lo que sin duda redundará en una mejor atención a estos pacientes y en una mejor planificación de los recursos. Sin embargo, la RS de la literatura ha puesto de manifiesto una gran variabilidad en los estudios que han investigado esta cuestión, por lo que no ha sido posible concretar de forma fiable cuál es su frecuencia real. A modo orientativo, la prevalencia de EPID sintomática diagnosticada mediante TCAR torácica varía entre un 10% y un 29%³⁵⁻³⁸.

Aproximadamente, en más de las tres cuartas partes de los pacientes la EPID aparece con posterioridad al diagnóstico de AR, generalmente en los primeros 5 a 10 años de evolución de la enfermedad^{5, 7, 8, 19-21, 104}. En estos casos, no es infrecuente que se diagnostique tardíamente, puesto que muchas veces es asintomática en sus fases iniciales o cursa de forma paucisintomática, pasando desapercibida hasta estadios avanzados cuando la extensión de los cambios fibróticos limita las posibilidades terapéuticas y la supervivencia (en la AR la NIU es el patrón histopatológico más frecuente). De hecho, cuando se ha hecho cribado sistemático de esta complicación mediante TCAR de tórax a toda la población de pacientes con AR, se ha detectado un porcentaje no despreciable de enfermedad subclínica, tanto en la AR establecida (entre un 11,9% y un 55,7%)^{22, 23, 27-30, 33, 34} como en la AR precoz (< 2 años de evolución: 27,5%-42%)²⁴⁻²⁶, confirmando que está infradiagnosticada. Con menor frecuencia, la EPID se presenta en el debut de la AR o precede en meses o años a las manifestaciones articulares. Esta circunstancia se ha descrito hasta en un 10-14% de los pacientes con AR y EPID y no siempre se

tiene presente, confundiéndose a menudo con las formas idiopáticas a pesar de su diferente pronóstico y tratamiento^{7, 8, 19, 115, 192}. Aunque se ha observado una mejoría significativa en su pronóstico en los últimos 25 años¹⁸, la EPID sigue siendo la segunda causa de muerte prematura en la AR por detrás de las complicaciones cardiovasculares, provocando el 10-20% de los fallecimientos debidos a la enfermedad^{5, 7, 8, 19, 115}. Los pacientes con EPID-AR presentan un riesgo de mortalidad ajustado entre 3 y 10 veces mayor que el de los enfermos con AR sin esta complicación^{5, 17}, independientemente del periodo de seguimiento y de la presencia de comorbilidades¹¹⁵. La supervivencia media desde el diagnóstico de la EPID varía entre 2,6 y 8,1 años¹⁹³.

A pesar de ser una complicación frecuente e infradiagnosticada, con una elevada morbimortalidad, hasta el momento no existen recomendaciones sobre el cribado de EPID, ni en la evaluación inicial, ni en el seguimiento de los pacientes con AR. En ausencia de estudios que avalen el coste-efectividad del cribado universal, una estrategia razonable sería diseñar una propuesta de cribado selectivo en función del riesgo clínico de los enfermos. Este riesgo clínico vendría definido por la presencia de síntomas respiratorios (en ausencia de enfermedad pulmonar o cardiopatía previa conocidas que los justifiquen), por la presencia de crepitantes secos tipo velcro en la auscultación respiratoria, o por el número de factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación que tenga el paciente. De acuerdo con los resultados de la RSL, los principales factores de riesgo son el sexo masculino, la edad avanzada y el inicio tardío de la enfermedad, la duración de la AR, el tabaquismo, la actividad moderada o alta mantenida de la AR, así como la positividad del FR y, especialmente, de los ACPA, sobre todo a títulos elevados^{6, 27, 32, 34, 40-46}. Esta iniciativa para desarrollar una propuesta multidisciplinar de criterios de cribado selectivo que permitan la identificación precoz de los pacientes con AR y EPID, se ha puesto en marcha con una colaboración conjunta entre la SER y la SEPAR dentro del proyecto AR-EPIDSER¹⁹⁴. Contar con una herramienta que nos permita identificar precozmente y con buena sensibilidad a estos enfermos, ayudará a mejorar su pronóstico y calidad de vida.

Otro punto importante a tener en cuenta es que la EPID-AR tiene un comportamiento heterogéneo en cuanto a su curso clínico y pronóstico^{5, 7, 8, 19-21, 35-38, 104}. En un porcentaje variable de los enfermos, la EPID puede mantenerse estable o progresar lentamente. En el resto (la mayoría, según algunos estudios), la función pulmonar se deteriora rápidamente, sobre todo en pacientes con EPID fibrosante^{58, 109, 120}. Esta heterogeneidad en su evolución hace imprescindible la identificación de factores pronósticos de progresión pulmonar y de mortalidad que nos permitan reconocer precozmente a los pacientes con un perfil de mayor gravedad, que serán candidatos a un tratamiento específico tan pronto como se establezca el diagnóstico de EPID y a un seguimiento clínico estrecho. Entre otros, los principales factores pronósticos son el patrón

de NIU, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica, la gravedad del deterioro de la FVC y de la DLCO en el momento del diagnóstico de la EPID-AR, y el grado de empeoramiento de estos parámetros durante el seguimiento^{32, 42, 109, 110, 112, 115, 118-121, 125, 129, 130, 195}. Al margen de las variables clínicas y funcionales que ya se utilizan actualmente, queda por ver cuál será la utilidad de algunos de los biomarcadores en investigación, principalmente IL-6 y KL-6, como herramientas de ayuda para pronosticar progresión y mortalidad a corto y a medio plazo.

Un escenario especialmente difícil es el tratamiento de los pacientes con EPID-AR. Estos enfermos son habitualmente excluidos en los ensayos clínicos, y no se han realizado ECA que hayan evaluado específicamente la eficacia de fármacos en el tratamiento de esta complicación. Además, existe un cuerpo creciente de literatura que sugiere que algunos de los medicamentos que habitualmente empleamos en el manejo de estos enfermos podrían empeorarla o desencadenarla.

En este sentido, este documento es de gran utilidad para clarificar la seguridad tanto de los FAME sintéticos clásicos (MTX y LEF), como de los FAME biológicos y de FAME sintéticos dirigidos (o inhibidores de la JAK). Una de las conclusiones más importantes, es que se confirma que el riesgo real de neumonitis aguda inducida por el MTX es bajo y que no se ha demostrado que el fármaco aumente el riesgo de desarrollar EPID en los pacientes con AR^{42, 58-60, 71, 119, 141-143, 170}. Clásicamente, esta complicación ha sido erróneamente sobrediagnosticada, condenando el uso de un fármaco que no sólo ha demostrado gran eficacia en el control de la clínica articular, sino que también parece mejorar el pronóstico de la neumopatía^{42, 58-60, 71, 119, 141-143, 170}. Destacar también que en los pacientes con EPID-AR que no tengan ascendencia asiática, LEF puede considerarse un medicamento seguro^{61, 78, 79}, y que tanto ABA como RTX se confirman como los fármacos biológicos de primera elección en estos enfermos por ser las opciones más seguras^{105, 106}. Además, existe un número creciente de estudios abiertos que demuestran que ABA y RTX también parecen ser útiles en el tratamiento de esta complicación consiguiendo estabilizar, e incluso mejorar, los parámetros de función respiratoria y los hallazgos en la TCAR en las dos terceras partes de los pacientes, incluyendo casos con EPID-AR activa y evidencia de progresión a pesar del tratamiento con GLC y FAME sintéticos clásicos o inmunosupresores^{80-82, 85, 86, 97, 100-104}.

Por último, subrayar la próxima incorporación del nintedanib en el arsenal terapéutico para el tratamiento de esta complicación^{12, 13, 97}. Este antifibrótico ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de las EPID fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo, incluyéndose la EPID-AR¹⁹⁶.

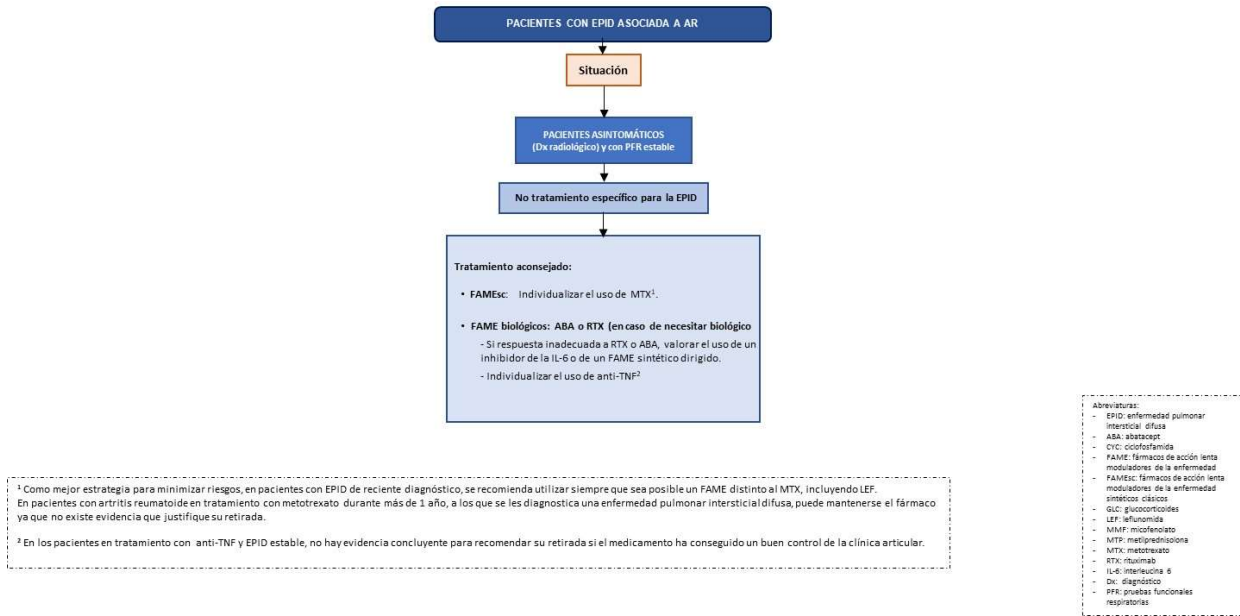
Es evidente la necesidad de más investigación clínica que ayude a clarificar la seguridad y eficacia de los diferentes tratamientos en el manejo de los pacientes con esta complicación. En espera

de nuevos estudios, en la Figura 1 se propone un algoritmo de tratamiento de los pacientes con EPID-AR y patrón NIU o NINE. Este algoritmo se sustenta en los datos disponibles en la actualidad y, al igual que las recomendaciones, debe ser considerado como una ayuda a la toma de decisiones de los clínicos directamente implicados en el cuidado de estos enfermos. En ningún caso, ni el algoritmo ni las recomendaciones deben ser consideradas como normas restrictivas de uso sino como sugerencias de actuación.

10. Estrategias terapéuticas

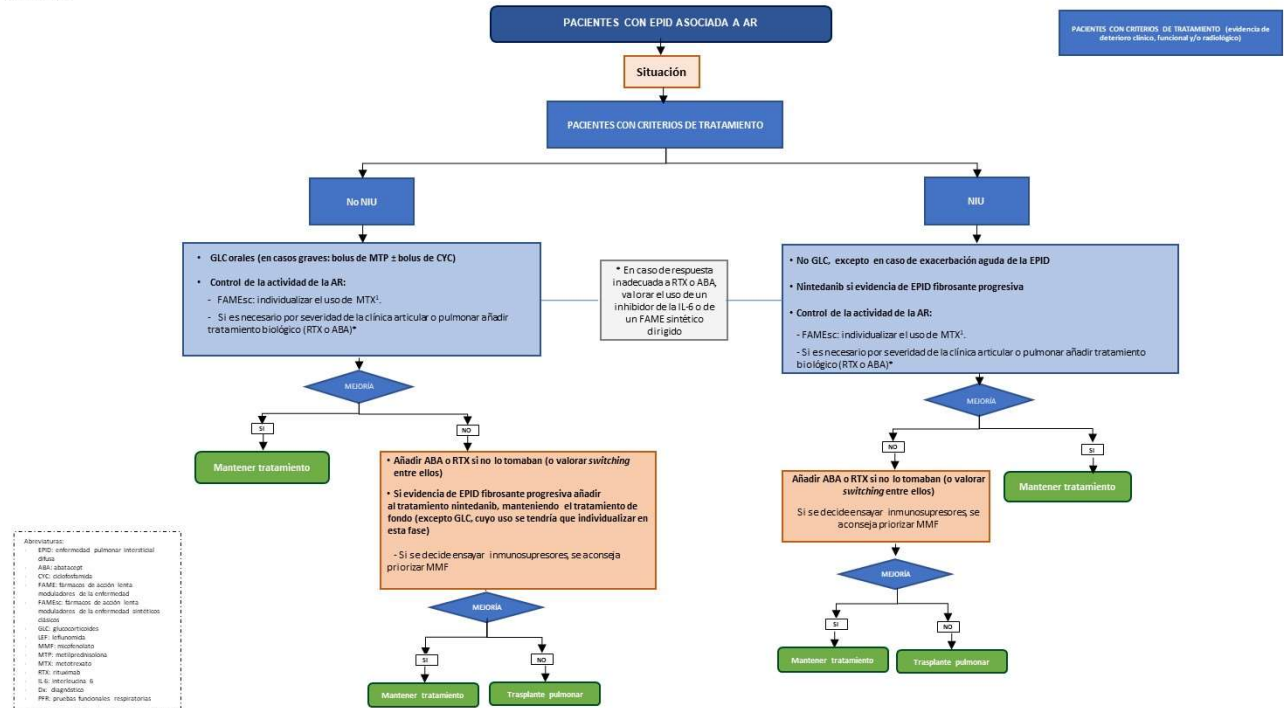
Algoritmo 1

Algoritmo de manejo de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide



Algoritmo 2

Algoritmo de manejo de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide



11. Otros aspectos relevantes de la EPID-AR

11.1. Exacerbación aguda

Una de las complicaciones que se puede producir durante el curso evolutivo de la EPID-AR, es la **exacerbación aguda**. La exacerbación aguda se define como un empeoramiento clínico y radiológico significativo que se instaura de forma aguda (en menos de 4 semanas), en ausencia de otra causa identificable^{170, 197}. La TCAR muestra áreas de vidrio deslustrado y condensaciones periféricas, multifocales o difusas, de nueva aparición. Histológicamente corresponde a un patrón de daño alveolar, asociado o no a neumonía organizada. En un estudio retrospectivo publicado recientemente, la frecuencia de exacerbaciones agudas en una cohorte de pacientes con EPID-AR fue del 22,2%¹⁷⁰. La mortalidad en estos enfermos alcanzó el 43,3%¹⁷⁰.

Como factores relacionados con la aparición de exacerbaciones agudas se han identificado la edad avanzada¹⁷⁰, el patrón de NIU¹⁹⁷ y los niveles séricos elevados de KL-6¹¹².

Para el tratamiento de las exacerbaciones agudas se aconsejan los GLC: PDN 30 mg/día, pudiéndose administrar bolus previos de metilprednisolona en casos graves. Además de los GLC, es aconsejable la antibioticoterapia de amplio espectro, dada la dificultad de descartar un proceso infeccioso subyacente.

Una vez descartada la infección, se intensificará el tratamiento añadiendo un fármaco inmunosupresor si el paciente no lo llevaba; si ya lo tomaba, se valorará cambiarlo¹⁶¹. La eficacia de añadir un segundo fármaco inmunosupresor (por ejemplo, un FAME biológico) no se ha confirmado aún en ningún estudio.

11.2. Medidas generales para el tratamiento de los pacientes con EPID-AR.

A continuación, se recoge un listado con las medidas generales más relevantes para el abordaje terapéutico de los pacientes con EPID-AR:

- abandono del hábito tabáquico
- rehabilitación respiratoria
- prevención y tratamiento del reflujo gastroesofágico que puede empeorar el curso de la enfermedad
- vacunación sistemática de la gripe y del neumococo
- tratamiento adecuado y precoz de las infecciones respiratorias coexistentes
- apoyo psicosocial
- oxigenoterapia domiciliaria en los casos que evolucionan a insuficiencia respiratoria crónica.

11.3. Trasplante pulmonar

Aunque no se ha incluido en la RS de la literatura, en los últimos 20 años el trasplante pulmonar se ha convertido en un procedimiento establecido para alargar la esperanza de vida y mejorar la calidad de vida en pacientes con patología pulmonar avanzada¹⁹⁸. En términos generales, La supervivencia de los enfermos trasplantados por EPID-AR es similar a la de los trasplantados por otras enfermedades¹⁹⁹.

12. Agenda de investigación futura

Después de la RS sobre la evidencia científica existente para el manejo de la EPID en AR realizada para la elaboración de estas recomendaciones, el panel de expertos considera que quedan múltiples aspectos por incluir en la futura agenda de investigación. Entre otros se pueden mencionar los siguientes:

- Son necesarios estudios que permitan la obtención de datos fiables y aplicables a nuestra población sobre la incidencia y prevalencia real de EPID en la AR.
- Se necesita una propuesta multidisciplinar de criterios de cribado para la identificación precoz de los pacientes con EPID-AR, que sirvan de referencia para la derivación de estos enfermos entre los Servicios de Reumatología y Neumología.
- Es necesaria la puesta en marcha de estudios colaborativos o ensayos clínicos para contrastar la utilidad de los biomarcadores séricos KL-6 e IL-6 para predecir progresión pulmonar y mayor mortalidad en la EPID-AR.
- Se deben realizar ECA que evalúen específicamente la eficacia de los diferentes tipos de fármacos inmunosupresores en el tratamiento de la EPID-AR progresiva.
- Se debe estudiar con más extensión la seguridad de los FAME sintéticos clásicos, FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos en los pacientes con EPID-AR.
- Son necesarios estudios para determinar la seguridad y eficacia del tratamiento combinado inmunosupresor- antifibrótico, en el manejo de la EPID-AR.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

FINANCIADOR

Fundación Española de Reumatología y Fundación Respira. Fundación Española del Pulmón.

AGRADECIMIENTOS

El grupo de expertos del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a Mercedes Guerra Rodríguez, documentalista de la SER, por su colaboración en las estrategias de búsqueda de la evidencia. Además, agradecen expresamente a Raimon Sanmarti Sala y Gustavo Enrique Zabert como expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo.

También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

Declaración de intereses

Francisco Javier Narváz García ha recibido financiación de Bristol, Kern, Lilly, Pfizer, Roche y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Bristol, Boehringer, Gebro pharma, GSK, Kern, Lilly, Pfizer, Sanofi y Sobi en concepto de ponencias y de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y ha participado en ensayos clínicos financiados de Boehringer, GSK, Janssen, Roche y Vorso.

José Antonio Rodríguez Portal ha recibido financiación de Roche y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Roche, Boehringer y Janssen en concepto de ponencias; ayuda económica de Bristol, Janssen, Roche y Boehringer en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y ha participado en ensayos clínicos financiados por Gilead, Roche y Boehringer.

Noé Brito García ha declarado ausencia de intereses.

Petra Díaz del Campo Fontecha ha declarado ausencia de intereses.

Myriam Aburto ha recibido financiación de Boeringher y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de BMS, Boehringer y Roche en concepto de ponencias, y ayuda económica de Boehringer en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías. También ha participado en un ensayo clínico de Boeringher.

María Gema Bonilla Hernán ha recibido financiación de Abbie y Janssen para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Abbvie, BMS, Boehringer, Novartis, Roche y UCB en concepto de ponencias.

Esteban Alberto Cano Jiménez ha recibido financiación de Boeringher y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Boehringer, Chiesi, Roche y Rovi en concepto de ponencias, y ha recibido ayuda económica de Galápagos, en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Ivan Castellvi Barranco ha recibido financiación de Actelion, BMS, Boeringher, Kern, Lilly, Novartis, Pfizer y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Actelion, BMS Boehringer, Nordic, Pfizer y Roche en concepto de ponencias; financiación de Actelion para programas educativos o cursos, y ha recibido ayuda económica de Actelion, Boehringer, Gebro y Kern, en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Natalia Mena Vázquez ha recibido financiación de Abbvie, Novartis, Pfizer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, MSD, Pfizer y Roche en concepto de ponencias, y ha recibido financiación de Abbvie y MSD para programas educativos o cursos.

Asunción Nieto ha recibido financiación de Boheringer, MSD, Roche y TEVA para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Boheringer, BMS y Roche en concepto de ponencias y para programas educativos o cursos; financiación de Boheringer y Roche por participar en una investigación y ha recibido ayuda económica de Roche, Boheringer y Astra en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Ana Ortiz García ha recibido financiación de Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Lilly, MSD y Roche en concepto de ponencias; financiación de Bristol, Gilead, MSD y Roche, por participar en una investigación y ha recibido ayuda económica de Abbvie, Gilead, Janssen, Lilly y Pfizer, en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías. También ha participado en ensayos clínicos de MSD/Amgen y Bristol.

Claudia Valenzuela ha recibido financiación de Boheringer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Roche en concepto de ponencias, y ha recibido ayuda económica de Boheringer, Galápagos y Roche en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

ANEXOS

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación SIGN

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran concordancia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran concordancia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Buena práctica clínica*

√ Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

** En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.*

Anexo 2. Abreviaturas

ABA: Abatacept

ACPA: Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado

AFOP: Neumonía fibrinoide aguda con neumonía organizativa

AR: Artritis reumatoide

ATS: Sociedad Americana de Neumología

BR-EPID: Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

CDAI: Índice clínico de actividad de la enfermedad

CPI: Índice compuesto fisiológico

CPFE: Patrón combinado fibrosis pulmonar + enfisema

CPT: Capacidad pulmonar total

DAD: Daño alveolar agudo

DAS28: Disease Activity Score 28

DLCO: Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono

EAS: Enfermedades autoinmunes sistémicas

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa

FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad

FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos

FEV1: Volumen espirado en el primer segundo

FR: Factor reumatoide

FVC: Capacidad vital forzada

GAP: Índice GAP (calculado con el género, edad, y valores de la FVC y de la DLCO)

GLC: Glucocorticoides

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

IFC: Índice fisiológico compuesto

LBA: Lavado broncoalveolar

LEF: Leflunomida

NIA: Neumonía intersticial aguda

NID: Neumonía intersticial descamativa

NII: Neumonía intersticial idiopática

NIL: Neumonía intersticial linfocítica
NINE: Neumonía intersticial no específica
NIU: Neumonía intersticial usual
NO: Neumonía organizativa
OR: Odds ratio
PFR: Pruebas funcionales respiratorias
RR: Riesgo relativo
RTX: Rituximab
SER: Sociedad Española de Reumatología
SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TCZ: Tocilizumab
TOFA: Tofacitinib
TC: Tomografía computarizada
TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución

Referencias

1. Larsen BT SM, Elicker BM, Fernandez JM, Arbo-Oze de Morvil G, Pereira CAC et al.,. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease: Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues. *Arch Patthol Lab Med.* 2017;141:901-15.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
3. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyltdgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med.* 2019;8(12).
4. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/OI.
5. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism.* 2010;62(6):1583-91.
6. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford, England).* 2014;53(9):1676-82.
7. Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary Complications of Rheumatoid Arthritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(2):194-207.
8. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(2):225-36.
9. Flaherty KR, Fell C, Aubry MC, Brown K, Colby T, Costabel U, et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2014;44(3):594-602.
10. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):418-27.
11. Jacob J, Song JW, Yoon HY, Cross G, Barnett J, Woo WL, et al. Prevalence and Effects of Emphysema in Never-Smokers with Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease. *EBioMedicine.* 2018;28:303-10.
12. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
13. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):925-34.
14. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
15. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, 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 Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-19.
16. Ng KH, Chen DY, Lin CH, Chao WC, Chen YM, Chen YH, et al. Risk of interstitial lung disease in patients with newly diagnosed systemic autoimmune rheumatic disease: A nationwide, population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):840-5.
17. Kim D, Cho S-K, Choi C-B, Choe J-Y, Chung WT, Hong S-J, et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international.* 2017;37(10):1735-45.

18. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease - improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020.
19. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1544-54.
20. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Modern rheumatology*. 2010;20(3):280-6.
21. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(8):1483-9.
22. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005;25(6):429-35.
23. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001;56(8):622-7.
24. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(2 Pt 1):528-35.
25. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159-66.
26. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):217-21.
27. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, Abdul Manap R, Shahizon Azura AM, Azhar Shah S. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2009;12(2):136-44.
28. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(8):1513-21.
29. Skare TL, Nakano I, Escuissato DL, Batistetti R, Rodrigues TdO, Silva MB. Pulmonary changes on high-resolution computed tomography of patients with rheumatoid arthritis and their association with clinical, demographic, serological and therapeutic variables. *Revista brasileira de reumatologia*. 2011;51(4):325-37.
30. Zroui SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2005;72(1):41-7.
31. Robles-Pérez A, Luburich P, Bolivar S, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):15640.
32. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1457-70.
33. Wang J-X, Du C-G. A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:708-15.
34. Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clinical rheumatology*. 2017;36(4):817-23.
35. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence of interstitial lung

- disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17088.
36. Huang S, Kronzer VL, Dellaripa PF, Deane KD, Bolster MB, Nagaraja V, et al. Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease: Current Update on Prevalence, Risk Factors, and Pharmacologic Treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2020.
 37. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):372-8.
 38. Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K, Frits ML, Iannaccone CK, Hatabu H, et al. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis. *Chest*. 2014;146(1):41-50.
 39. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21(1):33-6.
 40. Song ST, Kim SS, Kim JY, Lee SY, Kim K, Kwon IS, et al. Association of Single Nucleotide Polymorphisms of PADI4 and HLA-DRB1 Alleles with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis-Related Lung Diseases. *Lung*. 2016;194(5):745-53.
 41. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012;106(11):1591-9.
 42. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466.
 43. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(10):1711-9.
 44. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1472-82.
 45. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(7):1282-9.
 46. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1487-94.
 47. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y, et al. Anti-cyclic citrullinated Peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS one*. 2014;9(4):e92449-e.
 48. Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):587-94.
 49. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(1):28-38.
 50. Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, Kubo T, Uozumi R, Furu M, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2019;48(2):87-94.
 51. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Is Enhanced by Serum Biomarkers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(12):1403-12.

52. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, Mikuls TR, Dellaripa PF, Oddis CV, et al. Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(4):869-79.
53. Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *The New England journal of medicine*. 2018;379(23):2209-19.
54. Juge P-A, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2017;49(5):1602314.
55. Newton CA, Oldham JM, Ley B, Anand V, Adegunsoye A, Liu G, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *The European respiratory journal*. 2019;53(4):1801641.
56. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Proklou A, Karagiannis K, Lasithiotaki I, Soufla G, et al. Investigation of Telomerase/Telomeres system in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells derived from IPF and RA-UIP. *J Inflamm (Lond)*. 2012;9(1):27.
57. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-12.
58. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(6):369-80.
59. Sparks JA, Dellaripa PF, Glynn RJ, Paynter NP, Xu C, Ridker PM, et al. Pulmonary Adverse Events in Patients Receiving Low-Dose Methotrexate in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2065-71.
60. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-62.
61. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-26.
62. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(5):284-94.
63. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(2):256-64.
64. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2297-305.
65. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ open*. 2014;4(8):e005615-e.
66. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Consortium BCC, Symmons DPM, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1086-91.
67. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *The Korean journal of internal medicine*. 2015;30(1):104-9.
68. Yousem SA, Dacic S. Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy. *Mod Pathol*. 2005;18(5):651-5.

69. Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, Gómez-Puerta JA, Hernández MV, Sanmartí R. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(4):208-12.
70. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Raebel MA, Taharka A, Winthrop KL, et al. Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013;22(4):394-402.
71. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:319-.
72. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(3):172-8.
73. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Kelly C. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. *RMD open*. 2017;3(1):e000473-e.
74. Garcia Vicuña R ea. Inflammatory interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients treated with biologic treatment. Incidence and mortality rates compared with patients non receiving biologics [Abstract] *Ann Rheum Dis*. 2005;64 (Suppl (III)):470.
75. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(9):1069-72.
76. Ju JH, Kim S-I, Lee J-H, Lee S-I, Yoo W-H, Choe J-Y, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(6):2094-6.
77. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(9):1065-8.
78. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(5):1435-9.
79. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2016;43(5):855-60.
80. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3906-16.
81. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejías R, Ojeda-García C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):22-7.
82. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sanchez-Pernaute O, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):2099-108.
83. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Arija S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, Ureña-Garnica I, et al. Non-anti-TNF biologic agents are associated with slower worsening of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):133-42.
84. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J*. 2020;50(9):1085-90.
85. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020;9(1).

86. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1348-57.
87. Wendling D, Vidon C, Godfrin-Valnet M, Rival G, Guillot X, Prati C. Exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome during tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2013;80(6):670-1.
88. Kawashiri SY, Kawakami A, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Eguchi K. A fatal case of acute exacerbation of interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tocilizumab. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):4023-6.
89. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15-23.
90. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatology international*. 2016;36(6):881-9.
91. Mohr M, Jacobi AM. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: response to IL-6R blockade. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(5):400-1.
92. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, Giovagnoli S, Ricci A, Laganà B, et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):64-72.
93. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, Colaci M, Sandri G, Ferri C. Tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):342.
94. Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Fischer A, et al. Incidence Rates of Interstitial Lung Disease Events in Tofacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients: Post Hoc Analysis From 21 Clinical Trials. *J Clin Rheumatol*. 2020.
95. Khoo JK, Barnes H, Key S, Glaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2217-25.
96. Saldarriaga-Rivera LM, López-Villegas VJ. Janus kinase inhibitors as a therapeutic option in rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease. Report of four cases. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*. 2019;26(2):137-9.
97. Narváez J, Robles-Pérez A, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):902-10.
98. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, Shimizu M, Toko H, Honda F, et al. Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2019;58(12):1703-12.
99. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013;40(6):787-97.
100. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig*. 2016;54(5):376-9.
101. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):413-7.

102. Matteson EL, Ryu JH, Crowson CS, Hartman TH, Dellapira PF. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis* 2012;2:53-8.
103. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J.* 2020;50(3):330-6.
104. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford, England).* 2019;58(11):2031-8.
105. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.
106. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):372.
107. Pancaldi F, Sebastiani M, Cassone G, Luppi F, Cerri S, Della Casa G, et al. Analysis of pulmonary sounds for the diagnosis of interstitial lung diseases secondary to rheumatoid arthritis. *Comput Biol Med.* 2018;96:91-7.
108. Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Venerito V, Fedele AL, Trevisani M, et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the InSPIRAtE validation study (INterStitial pneumonia in rheumatoid ArThritis with an electronic device). *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):111.
109. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2017;69(3):542-9.
110. Fu Q, Wang L, Li L, Li Y, Liu R, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clinical rheumatology.* 2019;38(4):1109-16.
111. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61(6):517-21.
112. Lee YS, Kim HC, Lee BY, Lee CK, Kim MY, Jang SJ, et al. The Value of Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Usual Interstitial Pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016;33(3):216-23.
113. Li L, Gao S, Fu Q, Liu R, Zhang Y, Dong X, et al. A preliminary study of lung abnormalities on HRCT in patients of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with progressive fibrosis. *Clinical rheumatology.* 2019;38(11):3169-78.
114. Avouac J, Cauvet A, Steelandt A, Shirai Y, Elhai M, Kuwana M, et al. Improving risk-stratification of rheumatoid arthritis patients for interstitial lung disease. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232978.
115. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Annals of the rheumatic diseases.* 2017;76(10):1700-6.
116. Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, Myers JL, Tuder R, Cool CD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respiratory medicine.* 2013;107(8):1247-52.
117. Yang JA, Lee JS, Park JK, Lee EB, Song YW, Lee EY. Clinical characteristics associated with occurrence and poor prognosis of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *The Korean journal of internal medicine.* 2019;34(2):434-41.
118. Song JW, Lee HK, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby TV, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2013;30(2):103-12.

119. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clinical rheumatology*. 2017;36(7):1493-500.
120. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(3):344-50.
121. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *The European respiratory journal*. 2010;35(6):1322-8.
122. Kim HC, Choi KH, Jacob J, Song JW. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229997.
123. Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A, Kodama K, Nogi S, Tsuno H, et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Modern rheumatology*. 2019:1-7.
124. Hyldgaard C, Ellingsen T, Hilberg O, Bendstrup E. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Clinical Characteristics and Predictors of Mortality. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2019;98(5):455-60.
125. Singh N, Varghese J, England BR, Solomon JJ, Michaud K, Mikuls TR, et al. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;49(3):358-65.
126. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S, Fernandez-Perez ER, Olson AL, Huie TJ, et al. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. *Respiratory medicine*. 2017;126:100-4.
127. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *The European respiratory journal*. 2016;47(2):588-96.
128. Nurmi HM, Kettunen H-P, Suoranta S-K, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Selander TA, et al. Several high-resolution computed tomography findings associate with survival and clinical features in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respiratory medicine*. 2018;134:24-30.
129. Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takei R, Noyama M, Tokioka F, et al. Radiological fibrosis score is strongly associated with worse survival in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Modern rheumatology*. 2019;29(1):98-104.
130. Jacob J, Hirani N, van Moorsel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, van Es HW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *The European respiratory journal*. 2019;53(1):1800869.
131. Morisset J, Vittinghoff E, Lee BY, Tonelli R, Hu X, Elicker BM, et al. The performance of the GAP model in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Respiratory medicine*. 2017;127:51-6.
132. Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Kettunen H-P, Selander TA, Kaarteenaho RL. Are risk predicting models useful for estimating survival of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease? *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):16-.
133. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
134. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):279-94.
135. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakian MV, Macaluso M, Cannon GW, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated

- lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1829-37.
136. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;127(5):356-64.
137. Cannon GW, Ward JR, Clegg DO, Samuelson CO, Jr., Abbott TM. Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1983;26(10):1269-74.
138. St Clair EW, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 1985;145(11):2035-8.
139. Kremer JM. Methotrexate Pulmonary toxicity: deep inspiration. *Arthritis Rheumatol* 2020;Jul 27. doi: 10.1002/art.41451. Online ahead of print.
140. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2015;350:h1269.
141. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2021;57(2).
142. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):346-52.
143. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Gourtsoyiannis N, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- α agents. *Clinical and experimental rheumatology.* 2017;35(1):43-52.
144. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol.* 1987;14(6):1164-71.
145. Doğu B, Atilla N, Çetin GY, Yılmaz N, Öksüz H. A case of acute respiratory failure in a rheumatoid arthritis patient after the administration of abatacept. *European journal of rheumatology.* 2016;3(3):134-5.
146. Wada T, Akiyama Y, Yokota K, Sato K, Funakubo Y, Mimura T. [A case of rheumatoid arthritis complicated with deteriorated interstitial pneumonia after the administration of abatacept]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012;35(5):433-8.
147. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2625-32.
148. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, Ruiz-Rodríguez JC, Castellvi I, Rodríguez-Nieto MJ, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):776-90.
149. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleakis A, Lee JS, Bonella F, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):143-50.
150. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2585-9.
151. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):264-72.

152. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2020;16(3):222-8.
153. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-9.
154. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000404.
155. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718-9.
156. Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2163-5.
157. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J Korean Med Sci*. 2002;17(2):270-3.
158. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, et al. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1422-4.
159. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012;8(2):68-71.
160. Cohen JM, Miller A, Spiera H. Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. *Chest*. 1977;72(4):521-4.
161. Ota M, Iwasaki Y, Harada H, Sasaki O, Nagafuchi Y, Nakachi S, et al. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):22-8.
162. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Mimori T, Utsumi K, Inada S. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(3):355-8.
163. Schupp JC, Köhler T, Müller-Quernheim J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. *Respiration*. 2016;91(4):296-301.
164. Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, et al. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol*. 2002;12(4):305-10.
165. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40(5):640-6.
166. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2016;121:117-22.
167. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-66.
168. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19.

169. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):Cd010908.
170. Izuka S, Yamashita H, Iba A, Takahashi Y, Kaneko H. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: clinical features and prognosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020.
171. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, Melero-Gonzalez RB, Ortiz-SanJuan F, Loricera J, et al. ABATACEPT IN MONOTHERAPY VERSUS COMBINED IN INTERSTITIAL LUNG DISEASE OF RHEUMATOID ARTHRITIS. MULTICENTER STUDY OF 263 CAUCASIAN PATIENTS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021.
172. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Francisco E, Aguilar-Hurtado MC, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Prevalent Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(4).
173. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, 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*. 2020;8(5):453-60.
174. Matteson E KC, Distler J, Hoffmann-Vold A, Seibold J, Mittoo S, Distler O, Goeldner R, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Quaresma M, Flaherty K. . The INBUILD Trial of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup with Autoimmune Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71 (suppl 10).
175. Vacchi C, Manfredi A, Cassone G, Salvarani C, Cerri S, Sebastiani M. Combination Therapy with Nintedanib and Sarilumab for the Management of Rheumatoid Arthritis Related Interstitial Lung Disease. *Case Rep Med*. 2020;2020:6390749.
176. Kakuwa T, Izumi S, Sakamoto K, Suzuki T, Iikura M, Sugiyama H. A successful treatment of rheumatoid arthritis-related interstitial pneumonia with nintedanib. *Respir Med Case Rep*. 2019;26:50-2.
177. Narváez J, Vicens-Zygmunt V, Alegre JJ, Herrera-Lara S, Nolla JM, Molina-Molina M. Nintedanib for the treatment of refractory progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a real-life case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3983-6.
178. Cassone G, Sebastiani M, Vacchi C, Cerri S, Salvarani C, Manfredi A. Pirfenidone for the treatment of interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: a new scenario is coming? *Respir Med Case Rep*. 2020;30:101051.
179. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(1):38-49.
180. Vandewalle J, Luybaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(1):42-54.
181. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
182. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-23.
183. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):482-9.
184. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77.
185. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(9):Cd003134.

186. Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, Loyd JE, Kaminski N, Jenkins G, et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):154-60.
187. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3183-94.
188. Atkins SR, Turesson C, Myers JL, Tazelaar HD, Ryu JH, Matteson EL, et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):635-41.
189. Turesson C, Matteson EL, Colby TV, Vuk-Pavlovic Z, Vassallo R, Weyand CM, et al. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):73-9.
190. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2009;136(1):23-30.
191. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1410-5.
192. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, Kervitsky A, Meehan RT, Brown KK, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol*. 2009;28(5):611-3.
193. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(4):493-500.
194. <https://www.ser.es/ar-epidser/> (consultado el 12/2/2021).
195. Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Kettunen HP, Selander TA, Kaarteenaho RL. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):107.
196. European Medicines Agency: Ofev (nintedanib). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_es.pdf.
197. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*. 2009;103(6):846-53.
198. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Guidelines for the selection of lung transplantation candidates. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(6):303-9.
199. Yazdani A, Singer LG, Strand V, Gelber AC, Williams L, Mittoo S. Survival and quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(5):514-20.