



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

DIFFUSE INTERSTITIAL LUNG DISEASE
IN AUTOIMMUNE DISEASES

Autor/a: JAVIER MARTÍNEZ COMPOSTIZO

Director/es: JOSÉ JAVIER GÓMEZ ROMÁN

FRANCISCO JAVIER FREIRE SALINAS

Santander, 20 de Mayo de 2025

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS.....	2
2.	RESUMEN	3
3.	ABSTRACT	4
4.	ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA	5
4.1.	INTRODUCCIÓN (1)	5
4.2.	EPIDEMIOLOGIA DE LAS EPID (1–3).....	5
4.3.	PATOGENIA EPID (1,3,6)	5
4.4.	CLASIFICACIÓN EPID (3,6,7)	6
4.5.	FPI (1,9).....	6
4.6.	EPID Y AUTOINMUNIDAD (3,10–12).....	7
4.6.1.	CONECTIVOPATÍAS.....	7
4.6.2.	IPAF	9
4.6.3.	VASCULITIS	9
4.7.	EPID ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN	10
4.8.	DIAGNÓSTICO EN LAS EPID (3,10,12,23)	10
4.9.	VALORACIÓN HISTOLÓGICA DE FIBROSIS PULMONAR (3,12,27)	11
5.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	13
6.	METODOLOGÍA.....	14
6.1.	MATERIAL.....	14
6.2.	MÉTODOS	14
7.	DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	14
8.	CONCLUSIONES	18
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	18
10.	AGRADECIMIENTOS	23
11.	ANEXO	24

1. ABREVIATURAS

- Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE)
- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA)
- Anticuerpos Antinucleares (ANA)
- Anti-Ro (SSA)
- Antitopoisomerasa I (SCL-70)
- Artritis Reumatoide (AR)
- Azatioprina (AZA)
- Ciclofosfamida (CTX)
- Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO)
- Enfermedad Autoinmune (EA)
- Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS)
- Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID)
- EPID asociadas a Enfermedades del Tejido Conectivo (EPID-ETC)
- Esclerodermia Sistémica (ES)
- Factor Reumatoide (FR)
- Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)
- Granulomatosis con Poliangéitis (GPA)
- Granulomatosis Eosinofílica con Poliangéitis (GEPA)
- Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
- Metotrexato (MTX)
- Micofenolato Mofetilo (MMF)
- Miopatías Inflamatorias (MII)
- Neumonía Intersticial Aguda (NIA)
- Neumonía Intersticial con Características Autoinmunes (IPAF)
- Patrón de Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial Pulmonar (BR-EIP)
- Patrón de Daño Alveolar Difuso (DAD)
- Patrón de Fibroelastosis Pleuropulmonar (FEPP)
- Patrón de Neumonía Intersticial Descamativa (NID)
- Patrón de Neumonía Intersticial Linfoide (NIL)
- Patrón de Neumonía Intersticial No Específica (NINE)
- Patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU)
- Patrón de Neumonía Organizada (NO)
- Péptidos Citrulinados (PPCC)
- Poliangéitis Microscópica (PAM)
- Síndrome de Sjögren (SSP)
- Sociedades de Patología Respiratoria Americana y Europea (ATS/ERS)
- Vasculitis asociadas a ANCA (VAA)

2. RESUMEN

Introducción: Las EPID son patologías caracterizadas por la presencia de inflamación y fibrosis, de origen idiopático, autoinmune o ambiental.

La Fibrosis Pulmonar Idiopática es la más frecuente y su diagnóstico se alcanza por exclusión. Las enfermedades autoinmunes sistémicas pueden presentar afectación pulmonar. Las IPAF agrupan EPID con rasgos autoinmunes que no cumplen criterios de una enfermedad sistémica definida.

Cada paciente presenta un patrón histopatológico, aunque ninguno patognomónico, destacando los patrones NIU y NINE

El diagnóstico se realiza mediante un comité multidisciplinar, que además evalúa su progresión y define una estrategia terapéutica para cada paciente.

Objetivos: Estudiar una serie de pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar detallando los estudios serológicos realizados, la valoración en consulta especializada de reumatología y su posible evolución a una enfermedad autoinmune durante el seguimiento clínico.

Metodología: Estudio descriptivo y retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de Fibrosis Pulmonar con patrón NIU o NINE mediante biopsia, entre 2001 y 2013, con seguimiento clínico mínimo de 10 años.

Resultados y Conclusión: Un grupo importante de FPI presenta enfermedades autoinmunes de presentación respiratoria. Los comités multidisciplinarios y la derivación a Reumatología y un estudio serológico apropiado facilitan el diagnóstico de EA.

Palabras clave: Autoinmunidad, Pulmonar, Intersticial, IPAF, EPID

3. ABSTRACT

Introduction: ILDs are pathologies characterised by presence of inflammation and fibrosis, from idiopathic, autoimmune or environmental etiology.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis is the most common ILD, diagnosis is reached by exclusion. Systemic autoimmune diseases may also have lung involvement. IPAFs group illnesses that do not meet criteria for a defined autoimmune systemic disease.

In each disease, a histopathological pattern is predominant, NIU and NINE patterns are the most typical, although neither of them is pathognomonic.

Diagnosis is made by a multidisciplinary committee, which also makes possible to assess the progression and define a therapeutic strategy for each patient.

Objective: A large proportion of pulmonary fibrosis are actually autoimmune diseases with initial lung involvement. By reviewing their follow-up, we can identify those who develop an autoimmune disease.

Methodology: Descriptive and retrospective study based on the review of medical records of patients diagnosed with pulmonary fibrosis with NIU or NINE pattern, between 2001 and 2013, with a minimum clinical follow-up of 10 years.

Results and Conclusion: An important group of patients present autoimmune diseases with respiratory presentation. Assessment in multidisciplinary sessions and rheumatology consults allow the diagnosis of AD. Serological studies are essential for an initial approach.

Keywords: Autoimmunity, Lung, Interstitial, IPAF, ILD

4. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

4.1. INTRODUCCIÓN (1)

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) constituyen un heterogéneo y amplio grupo de patologías que se caracterizan por presentar inflamación y/o fibrosis a nivel del intersticio pulmonar. Clínicamente estas enfermedades se caracterizan por la presencia de tos, disnea progresiva e insuficiencia respiratoria.

4.2. EPIDEMIOLOGIA DE LAS EPID (1–3)

Las EPID suponen un problema creciente de salud a nivel mundial, donde se prevé que la mortalidad por EPID alcance el 0,26% en 2027.

Según el registro llevado a cabo por Thomeer et al. entre 1992 y 1996, las EPID aparecen ligeramente con más frecuencia en hombres que en mujeres, con una proporción aproximadamente 2:1. (4)

En una publicación más reciente, Kaul et al. en 2021 revisaron 17 estudios con diferente metodología, en este estudio se determinó que la tasa de incidencia de EPID oscila entre 1 y 31,5 por cada 100000 personas-año. En cuanto a la prevalencia de EPID, en este estudio se establece un rango entre 6,3 y 71 casos por cada 100000 personas.

En la mayoría de estudios europeos, la edad media oscila en un intervalo entre los 55 y 65 años. Se pudo observar también, que la prevalencia de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y Neumoconiosis eran más frecuentes en hombres, mientras que en mujeres las EPID asociadas a enfermedades del Tejido Conectivo (EPID-ETC) eran más prevalentes.

Respecto a la epidemiología en nuestro país, no hay demasiados datos, y los disponibles, corresponden a un estudio multicéntrico llevado a cabo entre los años 2000 y 2001, donde se observó una densidad de incidencia de 7,6 casos por cada 100000 habitantes-año. La FPI también se posiciona como la EPID más común, suponiendo un 38,6%, seguido de Sarcoidosis 14,9% y de las EPID-ETC con un 10%. Entre las EPID-ETC destaca la Artritis Reumatoide (AR) como al enfermedad autoinmune (EA) más común. (5)

4.3. PATOGENIA EPID (1,3,6)

La mayoría de las EPID se caracterizan por la presencia de inflamación crónica, fibrosis o ambas. En muchos casos, el proceso inflamatorio precede y contribuye al desarrollo de fibrosis establecida.

Las formas inflamatorias se asocian frecuentemente a enfermedades autoinmunes, especialmente las conectivopatías, donde la activación aberrante de linfocitos T y/o B ocurre en ausencia de infección u otro desencadenante evidente.

En cambio, en entidades predominantemente fibróticas como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), los monocitos y macrófagos juegan un papel central en la patogenia. En general, la respuesta inflamatoria en las EPID consiste en una cascada compleja que involucra células del sistema inmune innato y

adaptativo, así como mediadores como IL-1, IL-6, autotaxina y otras quimiocinas, que promueven la inflamación y la activación de fibroblastos.

Aunque esta respuesta es un mecanismo fisiológico para reparar lesiones agudas, su disregulación en el contexto de EPI puede inducir daño tisular progresivo. La inflamación persistente promueve la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, favorecida por factores como el TGF- β , lo cual conduce a una síntesis excesiva de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular. Esta acumulación provoca un aumento de la rigidez pulmonar y deterioro funcional progresivo.

En la FPI, se ha propuesto un modelo patogénico basado en tres factores principales: exposición crónica a agentes nocivos inhalados, predisposición genética y senescencia celular. Estos elementos comprometen la capacidad regenerativa de las células epiteliales alveolares, alteran la barrera epitelial y desencadenan una respuesta de reparación anómala.

El desequilibrio entre factores profibróticos y antifibróticos en este contexto facilita la acumulación de matriz extracelular, lo que produce distorsión de la arquitectura alveolar, remodelado vascular y pérdida de superficie de intercambio gaseoso. En fases avanzadas de la enfermedad, esta fibrosis puede perpetuarse independientemente del estímulo inicial.

4.4. CLASIFICACIÓN EPID (3,6,7)

De acuerdo con las Sociedades de patología Respiratoria Americana y Europea (ATS/ERS), desde 2002 se crea la Clasificación de Consenso Multidisciplinario Internacional de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas, con el objetivo de establecer una única clasificación y de unificar tanto la nomenclatura como los diferentes criterios diagnósticos, histológicos, radiológicos y clínicos. Esta clasificación se actualizó en 2013, y es la que se emplea actualmente. (8)

Podemos distinguir múltiples cuadros en función de su etiología, pueden ser: idiopáticas; con causa establecida, que a su vez, pueden estar relacionadas con autoinmunidad o relacionadas con la exposición; y otro grupo miscelánea, que incluye procesos peor definidos como EPID con quistes y ocupación del espacio aéreo, sarcoidosis y eosinofilias pulmonares entre otros.

4.5. FPI (1,9)

La Fibrosis Pulmonar Idiopática es la enfermedad pulmonar intersticial crónica más frecuente y no presenta una clara etiología, realizándose típicamente su diagnóstico por exclusión del resto de EPID.

Aunque la FPI se considera una enfermedad de origen desconocido, se han investigado distintos factores que podrían contribuir a su aparición, actuando como posibles factores de riesgo etiológicos entre los que destacan: el reflujo gastroesofágico, el tabaco, la contaminación ambiental, las infecciones víricas y la microbiota pulmonar. Su pronóstico es peor que el de otras EPID con etiología definida.

En cuanto a su tratamiento, hoy en día disponemos de estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

En cuanto a medidas no farmacológicas destacar la rehabilitación pulmonar y el oxígeno suplementario, así como el trasplante pulmonar. La FPI es la indicación más común de trasplante pulmonar en todo el mundo, ya que es la medida que más prolonga la vida del paciente, mejorando su calidad de vida.

Los fármacos empleados en el tratamiento de la FPI son los antifibróticos, aprobados en la última década, Nintedanib (inhibidor de VEGF y PDGF) y Pirfenidona (antiTNF- α y antiTGF- β) que enlentecen la velocidad de disminución de la capacidad vital forzada (CVF).

4.6. EPID Y AUTOINMUNIDAD (3,10–12)

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), con frecuencia, presentan afectación pulmonar. El propio sistema inmune del individuo puede atacar al sistema respiratorio a cualquiera de sus niveles, y la enfermedad puede cursar con manifestaciones leves o graves, que pueden ser asintomáticas y permanecer estables o progresar en el tiempo.

De forma general, la afectación pulmonar suele aparecer con el paso de los años, dentro de una enfermedad autoinmune ya diagnosticada, aunque también puede ser la primera manifestación de la misma.

4.6.1. CONECTIVOPATÍAS

Dentro de las formas de afectación pulmonar autoinmune, la más característica es la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa asociada a enfermedades del tejido conectivo.

Entre las principales etiologías de las EPID asociadas a conectivopatías, destacan la Esclerosis Sistémica (ES), la Artritis Reumatoide (AR), el Síndrome de Sjögren (SSp) y Miopatías Inflamatorias (MI) como la Dermatomiositis o el Síndrome Antisintetasa.

En cada enfermedad predomina un patrón histopatológico diferente, sin embargo no son patognomónicos de una enfermedad concreta, y pueden aparecer patrones superpuestos, en distintas áreas pulmonares en una misma enfermedad. Entre los patrones que más frecuentemente encontramos en este grupo de enfermedades, están los patrones de neumonía intersticial usual (NIU) y neumonía intersticial no específica (NINE).

La AR está caracterizada por sinovitis crónica, erosión articular y deformidad estructural difusa. A nivel pulmonar, puede observarse afectación de las vías aéreas, la pleura y el intersticio pulmonar. Las manifestaciones clínicas pulmonares más frecuentes incluyen disnea de esfuerzo y tos seca. La afectación pulmonar constituye una causa relevante de morbilidad, incrementando la tasa de mortalidad entre tres y diez veces respecto a pacientes sin compromiso respiratorio. (13)

Desde el punto de vista inmunológico podemos estudiar el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti péptidos citrulinados (PPCC), que son típicos de esta enfermedad.

El tratamiento convencional se basa en fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato (MTX). En casos refractarios, se emplean agentes biológicos como Abatacept o Rituximab. Para el tratamiento de la EPID,

se ha considerado el uso de antifibróticos como el Nintedanib, con evidencia de eficacia en la progresión de la fibrosis pulmonar. En situaciones avanzadas, se recomienda la derivación a unidades especializadas para evaluación de trasplante pulmonar.(14)

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por fibrosis progresiva de la piel y órganos internos, incluyendo pulmones, corazón, riñones y aparato digestivo, sobre todo esófago. Entre sus manifestaciones iniciales se encuentran el fenómeno de Raynaud y el engrosamiento cutáneo. A nivel pulmonar, destacan la hipertensión arterial pulmonar (HAP), el derrame pleural y, especialmente, la EPID, principal causa de mortalidad, con una tasa de hasta el 40% a los diez años.

Desde el punto de vista serológico, es común la detección de autoanticuerpos como el Antitopoisomerasa I (Scl-70), los anticuerpos antinucleares (ANA), anticentrómero y anti-RNA polimerasa III. El tratamiento inmunosupresor se basa principalmente en micofenolato mofetilo (MMF) y ciclofosfamida (CTX). (15)

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo de enfermedades con debilidad muscular proximal simétrica, que se acompaña de afectación cutánea, articular y pulmonar, sobre todo en forma de EPID, condicionando el pronóstico de la enfermedad. Existen varias entidades como la dermatomiositis, la polimiositis, la miositis por cuerpos de inclusión, la miositis necrosante y el Síndrome Antisintetasa. (16)

Además de las manifestaciones clínicas, es importante conocer la afectación muscular mediante estudios electromiográficos y la elevación de enzimas musculares como la CPK, también se debe valorar la presencia de determinados anticuerpos como los anti-MDA5 típicos de la dermatomiositis o anti TIF1y que asocian alto riesgo de EPID. El tratamiento de primera línea incluirá corticoterapia sistémica, así como inmunosupresores como la azatioprina (AZA) o CTX. (17)

En el síndrome Antisintetasa se define por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra aminoacil-ARNt sintetasa, siendo el más frecuente el anti-Jo-1. Su presentación típica se caracteriza por la triada miositis, artritis no erosiva y EPID. Otras manifestaciones incluyen al fenómeno de Raynaud y las manos de mecánico, características por la hiperqueratosis distal junto con fisuración y descamación en las caras laterales y palmares de los dedos. (18)

El Síndrome de Sjögren primario se caracteriza por infiltración linfocítica poliglandular que conduce a manifestaciones como xerostomía, xeroftalmía, artralgias y dispareunia. Además, el riesgo de linfoma B en pacientes con esta enfermedad es de 15 a 20 veces mayor.

En cuanto a la afectación sistémica orgánica, aparece en un 40% de los pacientes, con afectación hepática, renal y pulmonar. A nivel pulmonar, las manifestaciones pueden incluir bronquiolitis folicular, fenómenos tromboembólicos y EPID, predominando el patrón NINE.(19)

Desde el punto de vista serológico, el marcador más representativo es el anticuerpo anti-Ro (SSa) de 60 kD, específico del síndrome. También pueden encontrarse títulos positivos de ANA, FR y anti-Ro52. Para completar el

diagnóstico, se pueden llevar a cabo pruebas de función glandular como el test de Schirmer y estudios histológicos mediante biopsia de glándula salival menor.

El abordaje terapéutico de primera línea incluye corticoterapia sistémica e inmunosupresores para el mantenimiento como MMF y AZA. (20)

4.6.2. IPAF

Desde el año 2015, aparece el concepto de neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF, del inglés: “interstitial pneumonia with autoimmune features”), este concepto se creó para agrupar a todas aquellas EPID, que aun reuniendo características del espectro de la autoinmunidad, no cumplen criterios de una conectivopatía concreta, y por tanto no tienen un diagnóstico de enfermedad autoinmune con afectación pulmonar definido. Poder definir la etiología de esos es importante, pues afectará al pronóstico de la enfermedad y al tratamiento de la misma. (21–23)



Figura 1. Representación esquemática del espectro de autoinmunidad de las enfermedades intersticiales pulmonares. Imagen adaptada de: Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF). Front Med;6:488543 (24)

Al igual que el resto de EPID, las IPAF se diagnostican mediante el conjunto de características clínicas, serológicas y morfológicas.

En el ámbito clínico se incluyen signos típicos de conectivopatías, pero que de manera aislada no permiten el diagnóstico de ninguna entidad definida, como por ejemplo la presencia de artritis, fenómeno de Raynaud, manos de mecánico o úlceras digitales.

Desde el punto de vista morfológico, tanto radiológico como de anatomía patológica, podemos encontrar patrones NINE, Neumonía Organizada (NO), solapamientos NINE-NO y Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL).

También sucede algo similar desde el punto de vista serológico, donde podemos encontrar ANA mayores de 1:320, FR, antiSS-A o antiScl-70 entre otros muchos.

4.6.3. VASCULITIS

Las vasculitis constituyen otro grupo de enfermedades sistémicas en las que también pueden verse afectación pulmonar intersticial por inflamación de la

pared de los vasos. Las vasculitis que encontramos más frecuentemente en las EPID, son las de pequeño vaso asociadas a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de neutrófilo), según la clasificación de Chapel Hill. (25,26)

Dentro de las Vasculitis Asociadas a ANCA (VAA) destacan tres síndromes clínicos: la Poliangeítis Microscópica (PAM), la Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA).

La clínica típica de las vasculitis suele afectar al riñón y al pulmón como principales órganos diana. En cuanto a la sintomatología relacionada con el pulmón, destacan la disnea, el dolor pleurítico y la hemoptisis. Su tratamiento incluye combinaciones de inmunosupresores como corticoides y CTX.

El patrón histológico típico de estos cuadros es el de hemorragia alveolar acompañado de patrón NIU, aunque también se puede asociar al patrón NINE y otros menos frecuentes como el de Bronquiolitis.

4.7. EPID ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN

Los cuadros de EPID asociados a exposición se dividen en función de si el agente inhalado es orgánico o inorgánico distinguiendo así las Neumoconiosis por agentes inorgánicos y las Neumonitis por Hipersensibilidad o también conocidas como Alveolitis Alérgica Extrínseca (AAE).

Este grupo de enfermedades pulmonares son típicas de sectores profesionales determinados como por ejemplo mineros, obreros, cuidadores de aves o recolectores de corcho, por lo que la historia clínica juega un papel importante en el diagnóstico.

4.8. DIAGNÓSTICO EN LAS EPID (3,10,12,23)

El diagnóstico de las EPID se lleva a cabo mediante un comité multidisciplinar en el que participan neumólogos, cirujanos torácicos, patólogos, reumatólogos y radiólogos. La derivación a consulta neumológica suele darse en dos escenarios principales.

El primero corresponde a pacientes sin una enfermedad subyacente previamente diagnosticada, que son remitidos desde atención primaria u otros centros debido a la presencia de síntomas respiratorios. En estos casos, el neumólogo debe realizar una evaluación exhaustiva para identificar o descartar signos de una enfermedad reumatológica autoinmune. Si se confirma esta sospecha, es fundamental derivar al paciente a consulta de reumatología para un manejo integral de la enfermedad.

El segundo escenario implica a pacientes con una enfermedad autoinmune ya diagnosticada, que desarrollan síntomas respiratorios y son referidos directamente desde el servicio de reumatología para su evaluación neumológica.

En ambos casos, la evaluación de las EPID requiere un enfoque integral que permita determinar la gravedad de la afectación pulmonar desde diferentes perspectivas. Para ello, se analiza:

- El grado de extensión de la enfermedad, mediante una valoración morfológica basada en estudios de imagen, tanto radiológicos como de anatomía patológica.

- La función pulmonar, a través de pruebas funcionales como la espirometría y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).
- La sintomatología clínica, considerando la presencia y evolución de síntomas respiratorios.
- El grado de actividad de la enfermedad subyacente, mediante la evaluación de biomarcadores séricos.

Este abordaje multidisciplinar permite establecer un diagnóstico preciso, evaluar la progresión de la enfermedad y definir la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente.

4.9. VALORACIÓN HISTOLÓGICA DE FIBROSIS PULMONAR (3,12,27)

Como ya hemos mencionado, la integración multidisciplinar es la base del correcto manejo diagnóstico-terapéutico de las EPID. Dentro de estos comités se encuentran patólogos expertos, que aportarán su visión diagnóstica a través de los resultados de biopsias.

Actualmente, las biopsias pueden tomarse de diferentes formas, se puede obtener una biopsia pulmonar por vía quirúrgica abierta o mediante toracoscopia, o por vía endoscópica a través de la fibrobroncoscopia, bien mediante biopsia transbronquial convencional, o bien por criobiopsia y en algunos centros ante situaciones concretas se utiliza el lavado broncoalveolar.

La calidad y cantidad del tejido influye de forma directa en la valoración de la muestra, es por eso por lo que es importante recoger suficiente calidad de tejido muestral. A la hora de elegir el método de biopsia se deben valorar las comorbilidades de cada técnica, el coste y el rendimiento que cada una de las técnicas puede ofrecernos.

El estudio de las biopsias pulmonares, independientemente del método de recogida de la muestra, permite identificar distintos patrones histológicos. Estos patrones servirán para definir las distintas entidades patológicas. Sin embargo, estos patrones histológicos no siempre son típicos de una EPID concreta, y por ello es importante integrar adecuadamente el diagnóstico por biopsia con los datos clínicos, radiológicos y serológicos del caso.

Distinguimos varios patrones histológicos:

- Patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU)

El patrón NIU se observa en la FPI y también puede observarse en EPID-ETC como AR, ES o SSy y VAA.

Macroscópicamente se puede observar como las regiones apicales, se encuentran relativamente conservadas, mientras que las bases pulmonares están mucho más afectadas, donde se observan densos acúmulos de fibrosis, que acaban formando ectasias y quistes bronquiolares, que pueden albergar moco o contenido inflamatorio. Estos quistes acaban obliterando, dando lugar a lo que conocemos como patrón en panal de abejas.

Microscópicamente este patrón es reconocido por su aspecto abigarrado, consistente en áreas de fibrosis que se alternan con alveolos sanos. La afectación histopatológica se distribuye sobre todo a nivel subpleural y

paraseptal, lo que altera la morfología fisiológica de los alveolos. En la región de interfase entre el alveolo sano y la fibrosis establecida, encontramos focos de fibrosis compuestos por fibroblastos rodeados de tejido conectivo laxo. (12,28)

De acuerdo con las guías de práctica clínica de 2022 de la ATS/ERS/JRS/ALAT sobre fibrosis pulmonar, hablamos de patrón NIU confirmado histológicamente cuando en ausencia de otros signos que sugieran otro patrón, encontramos focos fibroblásticos, fibrosis densa en parches con distorsión del parénquima pulmonar y predominio en las regiones subpleurales y paraseptales. Hablaremos de patrón NIU probable cuando en ausencia de otros signos que sugieran otros patrones encontramos varias de las características ya mencionadas, pero en ausencia de alguna de ellas. (29)

Existen, de manera añadida, hallazgos que de forma complementaria al diagnóstico de patrón NIU, pueden ayudar a distinguir si se trata de FPI o de una EPID-ETC. Un ejemplo a favor de EPID-ETC es la presencia de infiltrados linfoplasmocitarios que se distribuyen configurando nódulos de centros germinales hiperplásicos.

Otras características que van a favor de las EPID-ETC son la afectación pleural, la aparición del infiltrado linfoplasmocitario en tejido pulmonar sano o el solapamiento con otros patrones como NINE o NO.

- Patrón de Neumonía Intersticial No Específica (NINE)

Se trata de un patrón de distribución homogénea caracterizado por infiltración linfoplasmocitaria septal y por inflamación crónica que se presenta en forma fibrosis en cantidad variable. Acompañando a estas alteraciones principales, podemos encontrar neumocitos hiperplásicos junto con acúmulos de macrófagos alveolares.(30)

Existen dos subtipos de patrón, en función del aspecto que predomine; la variante celular, caracterizada por la presencia de células plasmáticas y linfocitos que se agrupan formando agregados; y la forma fibrosante, con predominio de fibrosis intersticial y escasos focos fibroblásticos como hallazgos principales. (28)

- Patrón de Neumonía Organizada (NO)

Caracterizado por la presencia intraluminal de tejido de granulación tanto en bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alveolos. Además, en este patrón es habitual la presencia de un infiltrado intersticial inflamatorio. (31)

- Patrón de Fibroelastosis Pleuropulmonar (FEPP)

Este patrón se caracteriza por la presencia de fibroelastosis en regiones subpleurales y parenquimatosas, sobre todo en lóbulos superiores, y la presencia de regiones de parénquima con un contenido de fibras elásticas superior al 80%. La transición entre las áreas afectadas y el tejido pulmonar sano suele ser marcada y abrupta.

Además, el patrón de fibroelastosis puede presentarse de manera simultánea con otros patrones de EPID, como el patrón NIU, NINE o AAE. En estos casos, la evolución clínica tiende a ser menos favorable. (32)

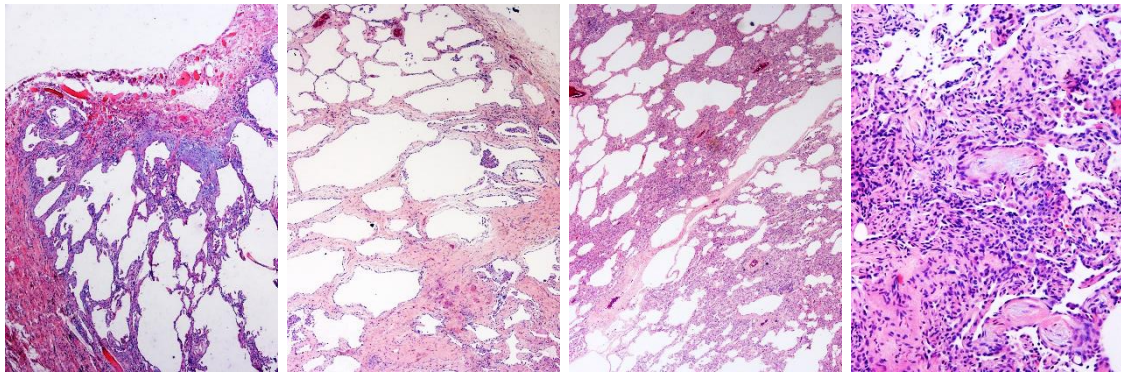


Figura 2. Muestras histológicas con diferentes patrones de neumonía intersticial. A - Neumonía Intersticial Usual, B - Neumonía Intersticial No Específica variante Fibrosa, C - Neumonía Intersticial No Específica variante Celular, D - Neumonía Organizada. Imagen cedida por José Javier Gómez Román, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

- Patrón de Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial Pulmonar (BR-EIP)

Este patrón se caracteriza por la inflamación y fibrosis a nivel bronquiolar y por la presencia de macrófagos alveolares pigmentados a nivel de los bronquiolos y región peribronquiolar. Se asocia al consumo de tabaco.

- Patrón de Neumonía Intersticial Descamativa (NID)

El consumo de tabaco también está asociado a este patrón, y es característico por la presencia difusa de macrófagos alveolares y fibrosis septal alveolar.

- Patrón de Neumonía Intersticial Linfoide (NIL)

La principal característica de este patrón es la difusa y densa infiltración de células plasmáticas y linfocitos que pueden agruparse, formando folículos linfáticos e incluso granulomas. Es frecuente que se asocie con patología autoinmune y con inmunodeficiencias. (33)

- Patrón de Daño Alveolar Difuso (DAD) Neumonía Intersticial Aguda (NIA)

Se trata de un patrón en el que observamos membranas hialinas y regiones edematosas e inflamadas en fase aguda. En la fase organizativa, se puede observar fibrosis septal y restos de las membranas de la fase aguda. En este patrón también es frecuente la metaplasia escamosa, pudiendo incluso llegar a confundirse con un carcinoma epidermoide de pulmón.

5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Gran parte de las fibrosis pulmonares idiopáticas corresponden en realidad a enfermedades autoinmunes con afectación predominantemente pulmonar inicial.

Si revisamos el seguimiento clínico de estos pacientes, podemos ver cuales han desarrollado una enfermedad autoinmune sistémica en su evolución.

Los objetivos principales de este trabajo son:

- Valorar cuántos casos diagnosticados de fibrosis pulmonar por biopsia tienen un estudio serológico básico de autoinmunidad.

- Valorar cuántos casos diagnosticados de fibrosis pulmonar por biopsia han pasado por una consulta especializada de reumatología.
- Valorar en cuántos casos de fibrosis pulmonar confirmada por biopsia se ha diagnosticado de una enfermedad autoinmune durante el seguimiento clínico.

6. METODOLOGÍA

6.1. MATERIAL

Este estudio incluye a pacientes diagnosticados de Fibrosis Pulmonar mediante biopsia quirúrgica, tanto de patrón NIU (neumonía intersticial usual), como de patrón NINE (neumonía intersticial no específica), desde el año 2001 hasta 2013, y en seguimiento clínico continuado mínimo de 10 años.

Bajo estos criterios se ha estudiado a un total de 150 pacientes, de los que 88 cumplen estos mismos. Los pacientes restantes no cumplen los criterios, bien por falta de seguimiento en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), o bien porque presentan diagnósticos alternativos.

6.2. MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional descriptivo y retrospectivo.

El estudio se ha llevado a cabo mediante revisión de historias clínicas, a partir de una base de datos de informes de biopsia pulmonar del servicio de anatomía patológica del HUMV.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos y productos sanitarios (CEIm) de Cantabria

En este estudio se han recogido datos acerca del género, consultas en servicios como neumología y reumatología, antecedentes de enfermedad tuberculosa, si ha sido trasplantado, y datos del perfil inmune en la analítica incluyendo perfil autoinmune básico (PAB) definido como el conjunto de parámetros formado por el Factor Reumatoide (FR) y los Anticuerpos Antinucleares (ANA).

Se han valorado otros parámetros, de forma general para valorar la presencia de algún tipo de estudio de autoinmunidad, como los Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA), antiScl-70, antiJo-1 y antiSSa entre otros anticuerpos,

El estudio es descriptivo, por lo que no se han llevado a cabo cálculos estadísticos avanzados ni test de contraste de hipótesis, por lo que los resultados se expresarán tanto en número de individuos (n), como en proporciones en tanto por ciento (%).

7. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En la Tabla 1, que se adjunta en el Anexo 1, vemos los diferentes parámetros estudiados en los 88 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, además estos parámetros se han diferenciado entre los que acudieron a consultas de Reumatología y en los que presentan EA diagnosticada.

En cuanto al género de todos los pacientes estudiados a partir del diagnóstico por biopsia de fibrosis pulmonar, vemos que los hombres suponen

aproximadamente dos tercios del total (65,9%), mientras que las mujeres constituyen el tercio restante (34,1%).

Esto se asemeja a lo ya mencionado en el estudio epidemiológico llevado a cabo por Valenzuela et al. en el que se describe una relación 2 a 1 para hombres con EPID respecto a mujeres, y que supone la principal evidencia actual en cuanto a prevalencia de este conjunto de enfermedades.

En el grupo de pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad autoinmune (n=12), se observó una proporción mayor de mujeres (58,33 %) frente a hombres (41,67 %), lo que representa un cambio en la tendencia respecto a la población general con EPID. Estos datos sugieren que, aunque la EPID afecta con mayor frecuencia a varones en la población general estudiada, las mujeres presentan con más frecuencia cierto componente autoinmune, lo que concuerda con la mayor prevalencia de EAs en población femenina descrita en la literatura.

Uno de cada cuatro pacientes con EPID fue remitido a consulta de reumatología, mientras que, de los 12 pacientes con EA, 11 habían sido valorados por un reumatólogo, lo que resalta el papel clave de esta especialidad en la identificación de estas patologías.

Un 13,64% del total de la muestra fue diagnosticado de EA, este dato aumenta de forma considerable (50%) entre los pacientes que además fueron remitidos a reumatología. Esto puede sugerir que en el nicho de pacientes con fibrosis pulmonar haya aún más pacientes con EAs que no hayan sido derivados al servicio de reumatología, y que por tanto estén infradiagnosticados. Por ello hay que resaltar la importancia de establecer protocolos diagnósticos y de derivación cuando existan criterios de sospecha.

En cuanto al estudio del perfil básico de autoinmunidad (PAB), menos de un 40 % de los pacientes (38,64%) presentaban el PAB solicitado en su totalidad. Si nos fijamos en el subgrupo de pacientes que acude a consulta de reumatología, este porcentaje se eleva (59,09%), lo que indica si se acude a consulta de reumatología es más probable que se estudie este perfil. Sin embargo, en los pacientes con diagnóstico de EA, este perfil básico solo fue llevado a cabo en la mitad de los pacientes, lo que puede indicar que el diagnóstico de estas enfermedades se llevó a cabo prescindiendo de este perfil, o mediante otras pruebas más específicas. Esta observación pone de manifiesto la necesidad de reforzar el uso de un perfil inicial como prueba de cribado, para favorecer una aproximación diagnóstica más sistemática y homogénea.

Si en vez de observar el PAB, buscamos que nuestros pacientes tengan solicitado, al menos, algún parámetro analítico relacionado con la autoinmunidad, podemos ver como la cifra de pacientes que presentan algún estudio es de un 60,23%. En el subgrupo de los pacientes vistos por reumatología, la cifra aumenta también hasta el 86,36% y en los pacientes con EA hasta un 91,67%. Esta evidencia va aún más a favor de que el PAB quizá no sea lo más adecuado a valorar ante una sospecha de EA, sin embargo, sí que remarca la importancia de realizar estudios de autoinmunidad.

Si analizamos el número de peticiones realizadas de cada anticuerpo, y el número de resultados positivos de cada uno de ellos, como aparece en la Figura 3, podemos observar cómo aún siendo los anticuerpos del PAB, ANA y FR, los

más solicitados con diferencia, solo en el caso de los ANA se observó una positividad minimamente relevante, mientras que el FR, a pesar de su alta solicitud, mostró escasa positividad. Esto sugiere un posible uso excesivo o poco orientado de esta determinación, ya que su solicitud no siempre parece asociarse a un beneficio clínico proporcional al coste que implica.

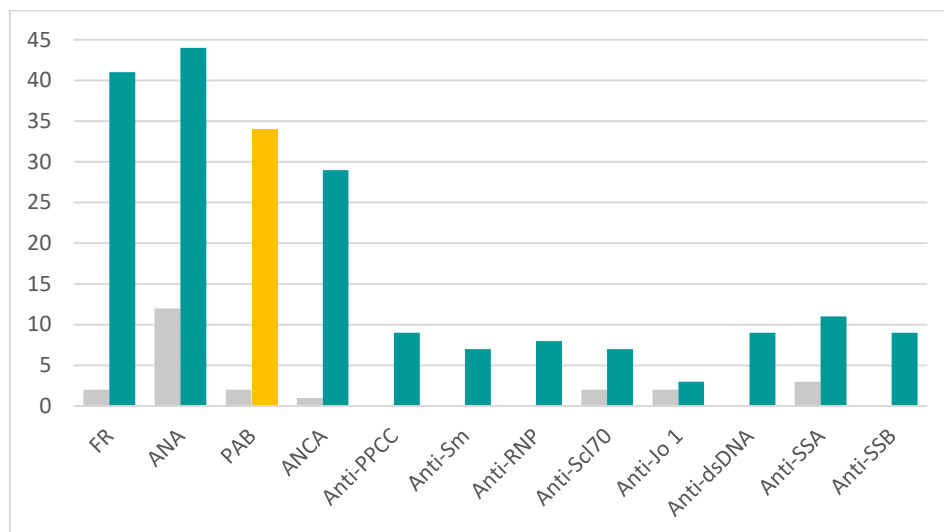


Figura 3. Número de solicitudes de anticuerpos respecto a la positividad de los mismos.

De todo esto, podemos inferir, que el PAB puede no ser útil para llegar a un diagnóstico concreto de EA directamente, pero sí que puede ser utilizado como un screening inicial, y sobre todo, los ANA aisladamente.

Por este motivo, en casos seleccionados se solicitan otros anticuerpos de manera más específica, con el objetivo de identificar una forma definida de EA. En este contexto, anticuerpos como Anti-SSA, Anti-Jo1 o Anti-Scl70 pueden ser de utilidad cuando existe una sospecha clínica bien orientada. Aún con esto, no siempre es posible llegar a un diagnóstico concreto de EA, aún con ANAs positivos, y pueden aparecer los cuadros de IPAF.

Si estudiamos año a año el periodo desde 2001 a 2013, como aparece representado en la Figura 4, vemos que el número de consultas realizadas al servicio de Reumatología aumentó paulatinamente, alcanzando el punto más alto en el año 2009, en sincronía con un aumento en la demanda de perfiles básicos de autoinmunidad.

Estos datos pueden suponer el reflejo de una creciente concienciación, a lo largo del tiempo, de los clínicos sobre como la autoinmunidad está involucrada en las enfermedades pulmonares.

El mayor número de solicitudes tanto de interconsulta a reumatología como del perfil serológico de autoinmunidad, puede interpretarse como un indicador de la importancia del diagnóstico multidisciplinar en las EPID, y sobre todo en aquellas relacionadas con conectivopatías.

A favor de este enfoque multidisciplinar también podemos observar la existencia de cierto paralelismo entre ambas curvas, lo que puede sugerir la existencia de

cierta coordinación, que va en aumento, entre los servicios de neumología y reumatología.

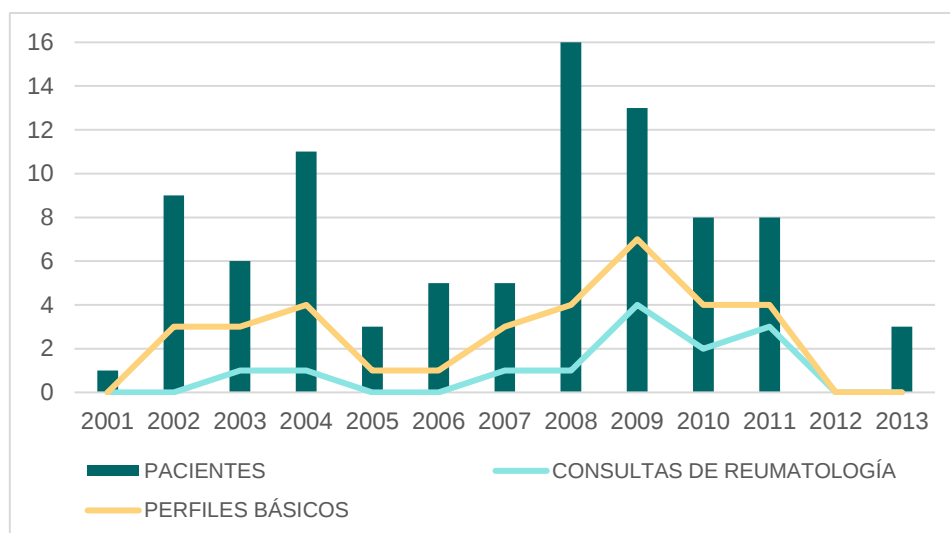


Figura 4. Pacientes estudiados al año con perfil básico de autoinmunidad solicitado y consulta de reumatología.

En relación con las consultas de reumatología y los perfiles serológicos de autoinmunidad, también podemos observar, como aparece representado en la Figura 5, que cuantos más estudios y consultas se llevan a cabo, más diagnósticos de EA se realizan.

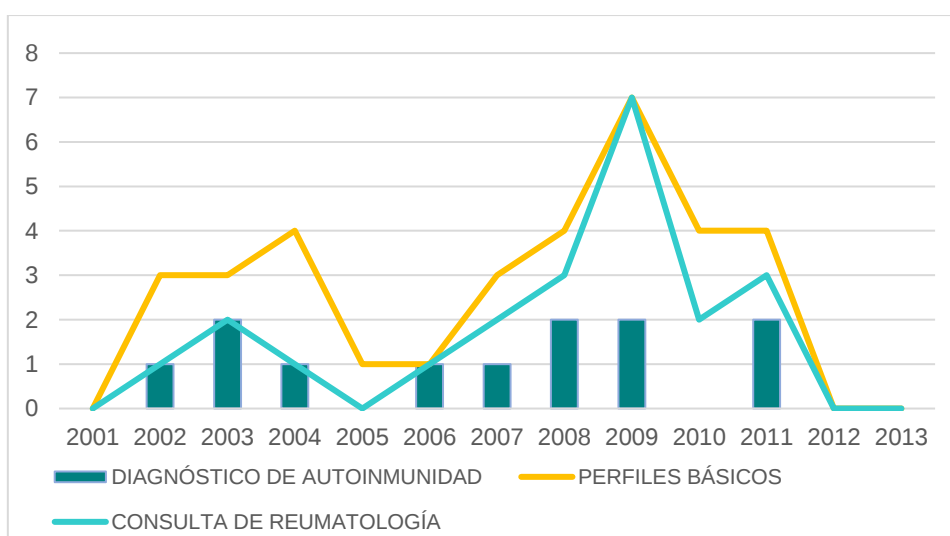


Figura 5. Diagnósticos de autoinmunidad en contraste con el número de consultas de reumatología y estudio serológico.

De forma similar a lo observado en los pacientes con EPID, en aquellos que han sido trasplantados, como se refleja en la Figura 6, se aprecia un incremento progresivo, a lo largo de los años, en el número de solicitudes tanto de interconsulta a Reumatología como de estudios inmunológicos.

En el contexto del trasplante pulmonar, este patrón sugiere que, con el tiempo y la experiencia acumulada, ha habido una mayor protocolización del estudio inmunológico, en relación con una probable sospecha de EA subyacente.

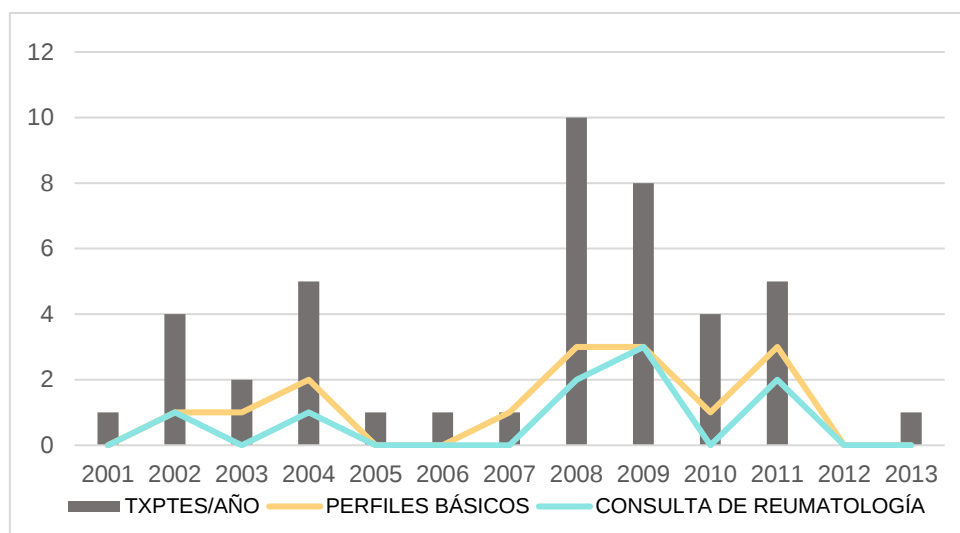


Figura 6. Pacientes trasplantados que han pasado por consulta de reumatología y con perfil básico de autoinmunidad.

8. CONCLUSIONES

- De un total de 88 pacientes analizados un 38,6% tiene un estudio básico de autoinmunidad aumentando el porcentaje al 59,1% en los casos estudiados en consulta de Reumatología.
- Solo uno de cada cuatro pacientes de la muestra ha pasado por consulta de reumatología.
- Un 13,6% de los pacientes analizados en este estudio, han llegado a ser diagnosticados de enfermedad autoinmune sistémica en el seguimiento. Todos ellos habían sido evaluados en consulta de Reumatología
- Existe un importante grupo de enfermos con Enfermedades autoinmunes de presentación respiratoria que deben ser valorados por profesionales especializados en grupos multidisciplinarios

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Althobiani MA, Russell AM, Jacob J, Ranjan Y, Folarin AA, Hurst JR, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2024 [citado 3 de abril de 2025];11:1296890. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1296890>
2. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Medicine* [Internet]. Noviembre de 2021 [citado 6 de abril de 2025];8:751181. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.751181>
3. Boldova Loscertales A, Ros Lucas JA, Churrua Arróspide M, Martínez Besteiro E, Valenzuela C, Iturbe Fernández D. Manual de Consultas en EPID [Internet]. SEPAR – Editorial Respira; 2024; 406p [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.separ.es/manual-epid>

4. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in flanders. *Acta Clinica Belgica* [Internet]. *International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. 2001; Vol 56(3):163-72. 2004 [citado 6 de abril de 2025] Disponible en: <https://doi.org/10.1179/acb.2001.026>
5. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias J, Villena V. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases : Official Journal of WASO* [Internet]. Marzo 2004 [citado 6 de abril de 2025]; Vol 21(1):64-70. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/15127977>
6. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *The Lancet* [Internet]. 3 de septiembre de 2022 [citado 5 de abril de 2025]; Vol 400(10354):769-86. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673622010522>
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. Septiembre 2013 [citado 6 de abril de 2025]; Vol 188(6):733-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
8. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *European Respiratory Review* [Internet]. Marzo 2014 [citado 6 de abril de 2025]; Vol 23(131):40-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/09059180.00009113>
9. Koudstaal T, Wijsenbeek MS. Idiopathic pulmonary fibrosis. *La Presse Médicale* [Internet]. Septiembre 2023 [citado 10 de marzo de 2025]; Vol 52(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104166>
10. Tapia LM, Pérez AA, Cuba JS, Sánchez-Mateos ER. Protocolo diagnóstico diferencial de la afectación pulmonar en las enfermedades autoinmunes. [Internet]. *Protocolos de práctica asistencial; Medicine* ; Mayo de 2021 [citado 30 de marzo de 2025]; Vol 13 (32):1852-5. Disponible en: <https://10.1016/j.med.2021.04.015>
11. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal* [Internet]. Septiembre 2015 [citado 29 de marzo de 2025]; Vol 46 (4): 976-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>
12. Luppi F, Manfredi A, Faverio P, Andersen MB, Bono F, Pagni F, et al. The usual Interstitial pneumonia pattern in autoimmune rheumatic diseases. *BMC*

- Pulmonary Medicine [Internet]. Diciembre 2023 [citado 10 de marzo de 2025]; Vol 23(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02783-z>
13. 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. Rheumatoid Arthritis Clinical Studies [Internet]. Junio 2010 [citado 6 de abril de 2025]; Vol 62 (6):1583-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.27405>
 14. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet [Internet]. Octubre de 2016 [citado 6 de abril de 2025]; Vol 388(10055):2023-38. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2816%2930173-8/fulltext>
 15. Volkmann ER, Tashkin DP. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. Annals of the American Thoracic Society [Internet]. Noviembre 2016 [citado 6 de abril de 2025]; Vol 13 (11): 2045-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-426FR>
 16. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 [citado 7 de abril de 2025]; 372(18):195-202. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMr1402225
 17. Rider LG, Miller FW. Phenotypes as Clues to Deciphering the Clinical Presentations, Pathogenesis and Treatment of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. JAMA: the Journal of the American Medical Association [Internet]. Enero 2011 [citado 7 de abril de 2025]; 305(2):183. Disponible en: DOI:10.1001/jama.2010.1977
 18. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. Clinical Pulmonary Medicine [Internet]. 2016 [citado 7 de abril de 2025]; Vol 23(5):218. Disponible en: DOI: 10.1097/CPM.0000000000000171
 19. La Rocca G, Ferro F, Sambataro G, Elefante E, Fonzetti S, Fulvio G, et al. Primary-Sjögren's-Syndrome-Related Interstitial Lung Disease: A Clinical Review Discussing Current Controversies. Journal of Clinical Medicine [Internet]. Mayo 2023 [citado 7 de abril de 2025]; Vol 12(10):3428. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12103428>
 20. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. New England Journal of Medicine [Internet]. Marzo 2018 [citado 7 de abril de 2025]; Vol 378(10):931-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp1702514>
 21. Durán Barata D, Pintado Cort B, Figuera A, Velasco D, Implicaciones de la neumonía intersticial con características autoinmunes. Rev Esp Patol Torac [Internet]. 2022;34(3):164–5. Available from: Revista española de patología torácica, 2022 [Madrid HRyC]. Diciembre 2021 [citado 29 de marzo de 2025]; 3:164-5. Disponible en: <https://www.rev-esp-patol-torac.com/files/publicaciones/Revistas/2022/34.3/Carta%20Cient%C3%ADfica.pdf>

22. Joerns EK, Sparks JA. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Aiming to define, refine, and treat. *Revista Colombiana de Reumatología*. Abril 2024; Vol 31:S45-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.07.006>
23. Talmadge E King J. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation - UpToDate [Internet]. 2025 [citado 29 de marzo de 2025]. Disponible en: www.uptodate.com
24. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF). *Frontiers in Medicine* [Internet]. Septiembre 2019 [citado 5 de abril de 2025]; Vol 6:488543. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00209>
25. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proceedings of the American Thoracic Society* [Internet]. Marzo de 2006 [citado 6 de abril de 2025];3(1):48-57. Disponible en: www.atsjournals.org
26. Gómez-Román JJ. Hemorragias alveolares difusas pulmonares. *Archivos de Bronconeumología* [Internet]. Agosto 2008 [citado 6 de abril de 2025]; Vol 44(8):428-36. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-hemorragias-alveolares-difusas-pulmonares-articulo-S0300289608721070>
27. Zander DS, Farver CF, Homer RJ. *Pulmonary Pathology: Foundations in Diagnostic Pathology, Third Edition*. En: ISBN: 978-0-323-93548-7. Tercera edición. Filadelfia: Elsevier; 2025. p. 356-74.
28. Ozasa M, Fukuoka J, Smith ML. *Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach Fourth Edition*. ISBN 978-0323795470]. 4.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 5 de abril de 2025]. p.231-302.
29. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. Abril 2022 [citado 4 de abril de 2025];205(9):E18-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
30. Katzenstein ALA, Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria. *The American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. Enero 2000 [citado 5 de abril de 2025]; Vol 24 (1):1-3. Disponible en: https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2000/01000/nonspecific_interstitial_pneumonia_and_the_other.1.aspx
31. Tokgöz Akyıl F, Ağca M, Mısırlıoğlu A, Arsev AA, Akyıl M, Sevim T. Organizing pneumonia as a histopathological term. *Turkish Thoracic Journal* [Internet]. Julio 2017; Vol 18 (3):82-7. Disponible en: [10.5152/TurkThoracJ.2017.16047](https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2017.16047)
32. Portillo K, Guasch Arriaga I, Ruiz-Manzano J. Fibroelastosis pleuropulmonar: ¿Es también una entidad idiopática? *Archivos de Bronconeumología*

[Internet]. Octubre 2015 [citado 31 de marzo de 2025];51(10):509-14. Disponible en: DOI: 10.1016/j.arbres.2015.05.002

33. Peralta G, Villagomez R, Bosio M, Quadrelli S. Neumonía intersticial linfocítica asociada a inmunodeficiencia común variable. Medicina B Aires Oct 2011 vol71 no5 [Internet]. 2011 [citado 5 de abril de 2025];71. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802011000700011

10. AGRADECIMIENTOS

Gracias al Dr. Gómez Román por acompañarme en este viaje al mundo de las enfermedades autoinmunes y la patología pulmonar. Gracias por transmitirme su entusiasmo, optimismo, pasión y dedicación por la medicina. También por guiarme, aconsejarme y estar siempre tan dispuesto a ayudarme con lo que hiciese falta. Mil gracias por haber sido mi tutor.

A Viri, gracias por haberme sacado siempre una sonrisa, me hubiera encantado que pudieras haberme visto con la beca amarilla.

Dar las gracias también a mis padres, por darme todos los medios para poder llegar a donde estoy, por apoyarme y ayudarme en todo el camino. Gracias mamá. Gracias también a mis tíos y primos por estar también siempre cerca, y ser mi refugio de confianza cerca de Santander. A todos, os quiero.

Gracias a todos mis amigos, mi segunda familia y mi apoyo diario.

Gracias a la delegación y a todos mis amigos de la universidad, que me habéis acompañado en estos seis años, por todos los congresos que hemos llevado a cabo, y por tantos buenos momentos. Gracias por ser los mejores referentes que nadie ha podido tener, en todos los aspectos amigos, gracias por todos vuestros consejos, risas y por darle una pizca más de sal a mi vida. Gracias por haber formado parte de mi aventura en la universidad, por los viajes y nuestros momentos gastronómicos, y en resumen por todo, pues estos ratitos ya sabéis para quien son. En especial agradecerle a Pablo que desde primero hasta sexto ha estado mano a mano conmigo en literalmente todo, y todavía lo que nos queda, no se me ocurre mejor persona de la que estar rodeado.

Gracias a todas las personas que me han hecho tanto bien en estos años, en el hospital como fuera de él.

La salud no lo es todo, pero sin ella, todo lo demás es nada.

A. Schopenhauer

11. ANEXO

ANEXO 1

	Total Pacientes		Pacientes con Consulta de Reumatología		Pacientes con Diagnóstico de EA	
	n (n=88)	p (%)	n (n=22)	p (%)	n (n=12)	p (%)
Género						
Mujeres	30	34,09 %	11	50 %	7	58,33 %
Hombres	58	65,91 %	11	50 %	5	41,67 %
Estudio Básico de Autoinmunidad						
Si	34	38,64 %	13	59,09 %	6	50 %
No	54	61,36 %	9	40,91 %	6	50 %
Estudio de Autoinmunidad de algún tipo						
Si	53	60,23 %	19	86,36 %	11	91,67 %
No	35	39,77 %	3	13,64 %	1	8,33 %
Consulta de Reumatología						
Si	22	25 %	22	100 %	11	91,67 %
No	66	75 %	0	0 %	1	8,33 %
Diagnóstico de Enfermedad Autoinmune						
Si	12	13,64 %	11	50 %	12	100 %
No	76	86,36 %	11	50 %	0	0 %

Tabla 1. Tabla que recoge los diferentes parámetros estudiados en los 88 pacientes incluidos en el estudio. Además estos parámetros se han estudiado tanto en los pacientes con consulta de reumatología como en los pacientes diagnosticados con enfermedad autoinmune.