

Estudio de nuevas técnicas de imagen en la evaluación y seguimiento de la neumopatía intersticial en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Tesis doctoral

**Iago Pinal Fernández
2014**

Directores
Albert Selva O'Callaghan
Carmen Pilar Simeón Aznar

A mi esposa María.

A mis padres.

A mis maestros.

*“Investigar es ver lo que todo el mundo ya ha visto
y pensar lo que nadie ha pensado todavía”*

Albert Szent-Györgyi

PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas e instituciones que con su colaboración y participación han contribuido al desarrollo de esta tesis doctoral. A todos ellos quiero expresar mi gratitud.

Al Dr. Albert Selva, director de esta tesis, por su disponibilidad, generosidad y cercanía, por agasajarme con sus siempre certeros consejos y guiarme de forma incansable, corrigiendo mis fallos y potenciando mis virtudes, por permitirme aprender con él el arte de investigar y ser médico.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a la Dra. Carmen Pilar Simeón, codirectora de esta tesis, por su apoyo continuo, por compartir conmigo sus conocimientos y sobre todo, su pasión en la elaboración de los distintos estudios.

A la Dra. Esther Pallisa, por su participación en el desarrollo de los diferentes proyectos, enriqueciendo los trabajos con sus amplios conocimientos sobre Radiología.

A la Dra. Eva Castellá y al Dr. Victor Pineda por su inestimable colaboración en la realización e interpretación de las ecografías y resonancias magnéticas, aportando su experiencia de manera eficaz, con observaciones que han sido fundamentales para la realización de la tesis.

Debo agradecer de manera muy especial al Profesor Miquel Vilardell, jefe del servicio de Medicina Interna, por su continua preocupación y ayuda, por la confianza depositada en mi y sobre todo por contagiarde con su visión de la Medicina y de la excelencia que hacen que cada día intente superarme en lo que hago.

Y finalmente quiero agradecer a María su cariño, ánimo, comprensión y cuidado, por estar siempre a mi lado en todos los proyectos en los que me he embarcado y hacerme feliz día tras día.

Índice

ABREVIATURAS.....	11
I. INTRODUCCIÓN	15
1. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LAS ENFERMEDADES	
AUTOINMUNES SISTÉMICAS.....	16
1.1. INTRODUCCIÓN	16
1.2. SUBGRUPOS	26
2. RIESGO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES ASOCIADAS A LA TOMOGRAFÍA	
COMPUTARIZADA.....	42
3. ECOGRAFÍA PULMONAR EN LA NEUMOPATÍA INTERSTICIAL ASOCIADA A	
LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS.....	45
3.1 FUNDAMENTOS E HISTORIA DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR EN EL	
SÍNDROME ALVEOLO-INTERSTICIAL.....	45
3.2 LA ECOGRAFÍA PULMONAR EN LA NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DE LAS	
ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS.....	47
4. RESONANCIA MAGNÉTICA PULMONAR EN LA NEUMOPATÍA INTERSTICIAL	
ASOCIADA A LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS	52
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	59
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	61
6. OBJETIVOS	63
III. PACIENTES, MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS.....	65
7. MATERIAL Y MÉTODOS COMUNES.....	71
7.1. ECOGRAFÍA TORÁCICA.....	71

7.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN.....	71
7.3. PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA.....	72
8. CORRELACIÓN DE LAS LÍNEAS B ECOGRÁFICAS CON LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN Y LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA EN EL SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA	81
8.1. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	81
8.2. RESULTADOS	84
9. ESTUDIO DE LA IRREGULARIDAD PLEURAL COMO NUEVO SIGNO ECOGRÁFICO DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL EN LA ESCLERODERMIA Y EL SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA.....	91
9.1. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	91
9.2. RESULTADOS	95
10. COMPARACIÓN DE UNA SECUENCIA RÁPIDA DE RESONANCIA MAGNÉTICA TORÁCICA DE 1,5T CON LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN PARA LA VALORACIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA	107
10.1. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	107
10.2. RESULTADOS.....	110
IV. DISCUSIÓN	117
V. CONCLUSIONES	139
BIBLIOGRAFÍA	143

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Anti-Scl-70	Anticuerpos anti-topoisomerasa
CVF	Capacidad vital forzada
DE	Desviación estándar
DLCO	Capacidad de difusión del monóxido de carbono
DM	Dermatomiositis
EMTC	Enfermedad mixta del tejido conectivo
EP	Ecografía pulmonar
EPI	Enfermedad pulmonar intersticial
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
MI	Miopatía inflamatoria
NINE	Neumonía intersticial no específica
NIU	Neumonía intersticial usual
NOC	Neumonía organizativa criptogenética
PFRs	Pruebas de función respiratoria
PM	Polimiositis
RM	Resonancia magnética
SAA	Síndrome por anticuerpos antisintetasa
SSc	Esclerodermia
TC	Tomografía computarizada
TCAR	Tomografía computarizada de alta resolución

I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

1.1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC), también conocidas como enfermedades autoinmunes sistémicas, pueden afectar a cualquier órgano o sistema, siendo la afectación pulmonar en forma de enfermedad intersticial pulmonar (EPI) de especial interés desde el punto de vista clínico, por su elevada frecuencia y la morbimortalidad a la que se asocia¹. De igual manera, las ETC son una causa frecuente de EPI, estimándose que aproximadamente el 15% de los pacientes que presentan una neumopatía intersticial tienen una enfermedad subyacente del tejido conectivo². Las enfermedades más habitualmente implicadas son la esclerodermia (SSc), las miopatías inflamatorias (MI), la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico³.

1.1.1. Clínica

La EPI asociada a las ETC suele adoptar un curso progresivo y, en ocasiones, puede ser la primera manifestación de la enfermedad sistémica. Para establecer el diagnóstico es preciso descartar otras causas de enfermedad intersticial pulmonar (fármacos e infecciones, entre otras) y realizar una correcta anamnesis y exploración física dirigida a detectar los signos y síntomas asociados a las ETC.

Los síntomas de la EPI (tos, disnea de esfuerzo, fatiga o dolor torácico pleurítico, entre otros) suelen instaurarse de forma larvada y progresiva, siendo en todo caso muy inespecíficos hasta fases evolucionadas en que la disnea es el síntoma predominante, pudiendo aparecer clínica de *cor pulmonale* en aquellos casos en que

exista hipertensión pulmonar acompañante de larga evolución como consecuencia de la hipoxia. La hipertensión pulmonar, no obstante, cuando aparece, también puede deberse a una constrictión de las arterias bronquiales secundaria al proceso inflamatorio fibrótico o ser una manifestación independiente que afecta a la arteria pulmonar, lo que ocurre, preferentemente, en pacientes con SSc, EMTC o lupus eritematoso, presentando, en estos dos últimos casos, buena respuesta al tratamiento inmunodepresor, debido probablemente a un mecanismo etiopatogénico diferente. Dado que, en las primeras fases la EPI puede no presentar clínica asociada, se plantea la necesidad de realizar un cribado que permita el inicio del tratamiento de forma precoz⁴.

1.1.2. Pruebas diagnósticas

En cuanto a las pruebas de utilidad en el diagnóstico y abordaje de los pacientes con EPI destacan el estudio inmunológico, las pruebas de función respiratoria (PFRs), los estudios radiológicos, el lavado broncoalveolar y la biopsia pulmonar.

1.1.2.1. Estudio inmunológico

Aunque no existe evidencia científica contrastada, en los pacientes con neumopatía intersticial se recomienda un estudio inmunológico que incluya la determinación de aquellos autoanticuerpos que, de una u otra forma, se han asociado o son marcadores de ETC: anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado, anti-Ro, anti-La, anti-topoisomerasa (anti-Scl-70), anticuerpos antisintetasa en sus distintas variedades (anti-Jo1, PL7, PL12, KS, Zo, OJ, EJ), anti-RNP, anti-DNA, anticuerpos anti-cardiolipina y anticoagulante lúpico^{5,6}. Aunque algunos autores recomiendan sólo la determinación de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide como cribado, esta aproximación puede ser

insuficiente para la detección de aquellos pacientes con ETC que presenten la neumopatía intersticial como primera manifestación clínica. La detección de otros autoanticuerpos de reciente identificación y uso aún no estandarizado, como los anti-MDA5 en pacientes con miositis, han demostrado su utilidad para confirmar el diagnóstico en pacientes con fenotipos clínicos característicos⁷.

1.1.2.2. Pruebas de función respiratoria

Las PFRs suelen revelar un patrón restrictivo y una alteración de la difusión^{8,9}. La capacidad vital forzada (CVF) parece ser la prueba más útil para la monitorización de la evolución de la EPI, siendo utilizada como variable principal en numerosos estudios y ensayos clínicos tanto en porcentaje como en valor absoluto¹⁰. Se ha demostrado su influencia sobre la supervivencia¹¹ y se considera que una caída de más del 10% anual tiene valor pronóstico¹². Asimismo, la prueba de la marcha de 6 minutos, puede mostrar una disminución en la saturación de oxígeno durante el ejercicio y su realización es relevante en la indicación de oxígeno domiciliario^{13,14}, si bien la afectación muscular o de la microcirculación inherente a algunas de estas enfermedades, como las miositis o la esclerodermia, pueden dificultar hasta cierto punto su realización e interpretación.

1.1.2.3. Radiología

Aunque la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es la prueba radiológica más sensible para detectar EPI, la radiografía de tórax, en ocasiones, es la primera exploración que permite detectar la presencia de afectación intersticial pulmonar en forma de opacidades reticulares o reticulonodulares periféricas de

predominio en bases pulmonares¹⁵. No obstante, particularmente en formas iniciales de la enfermedad, la radiografía de tórax puede ser completamente normal¹⁶.

En la TCAR son hallazgos comunes las opacidades en vidrio deslustrado (áreas de aumento de densidad del parénquima que permiten la visualización de las estructuras subyacentes), la reticulación (series de líneas entrecruzadas formando un patrón en tela de araña), las bronquiectasias y los micronódulos^{15,17,18}.

Las alteraciones radiológicas asociadas a la EPI se producen fundamentalmente en la periferia del pulmón, modificando su estructura por medio de bronquiectasias por tracción y “panalización” del parénquima (aparición de múltiples espacios aéreos quísticos de paredes fibrosas)¹⁹.

Desde el punto de vista radiológico el diagnóstico diferencial de la EPI en las enfermedades del tejido conectivo se debe plantear fundamentalmente entre la neumonía intersticial no específica (NINE), la neumonía intersticial usual (NIU), la neumonía organizativa criptogenética (NOC), la neumonía intersticial linfoide, el daño alveolar difuso, la bronquiolitis respiratoria y la neumonía intersticial descamativa, cuyas características radiológicas y anatomo-patológicas están resumidas en la tabla 1²⁰. De éstos, el patrón más frecuentemente asociado a estas enfermedades es el de NINE, seguido del de NIU²¹⁻²³.

La NINE presenta un patrón radiológico con áreas bilaterales parcheadas de vidrio esmerilado con reticulación, distorsión estructural y bronquiectasias por tracción, sin imágenes en “panal de abeja” y de predominio en bases pulmonares²⁴⁻²⁷. La correlación con los hallazgos histopatológicos no es buena²⁵.

La NIU, por su parte, presenta, característicamente, un patrón periférico subpleural de predominio en bases pulmonares con opacidades reticulares y “panal de abeja”, prácticamente sin opacidades en vidrio deslustrado^{17,28}. Este patrón radiológico,

a diferencia de la NINE, anticipa satisfactoriamente un mismo diagnóstico anatomo-patológico²⁹⁻³¹.

Tabla 1: Características de los patrones radiológicos y anatomo-patológicos más frecuentes en las enfermedades del tejido conectivo.

	Tomografía computarizada		Anatomía patológica
	Distribución	Características	
Neumonía intersticial usual	<ul style="list-style-type: none"> – Periférica, subpleural – Basilar – Bilateral 	<ul style="list-style-type: none"> – Reticulación – Bronquiectasias por tracción – Imágenes en panal de abeja – Mínimas opacidades en vidrio deslustrado 	<ul style="list-style-type: none"> – Fibrosis con panalización microscópica – Focos fibroblásticos – Afectación pulmonar heterogénea – Distribución subpleural – Ausencia de hallazgos sugestivos de otro diagnóstico
Neumonía intersticial no específica	<ul style="list-style-type: none"> – Periférica, subpleural – Basilar – Bilateral 	<ul style="list-style-type: none"> – Opacidades en vidrio deslustrado – Reticulación – “Panalización” mínima o ausente 	<ul style="list-style-type: none"> – Fibrosis intersticial homogénea y/o inflamación – Panalización escasa
Neumonía organizada criptogenética	<ul style="list-style-type: none"> – Difusa – En ocasiones periférica y parcheada – En ocasiones peribroncovascular 	<ul style="list-style-type: none"> – Opacidades en vidrio deslustrado parcheadas y consolidaciones – Nódulos en ocasiones 	<ul style="list-style-type: none"> – Tapones de tejido conectivo en la pequeña vía aérea – Distribución parcheada – Fibrosis escasa o ausente – Arquitectura pulmonar conservada – Inflamación crónica intersticial ligera
Neumonía intersticial aguda	– Difusa	<ul style="list-style-type: none"> – Opacidades en vidrio deslustrado – Consolidación alveolar 	<ul style="list-style-type: none"> – Membranas hialinas – Edema – Distribución difusa – Aparición temporal uniforme
Neumonía intersticial linfoide	– Difusa	<ul style="list-style-type: none"> – Opacidades en vidrio deslustrado – Nódulos centrolobulares – Engrosamiento septal y broncovascular – Quistes de paredes finas 	<ul style="list-style-type: none"> – Infiltración intersticial difusa por linfocitos T, células plasmáticas y macrófagos – Distribución alveolar o septal – Hiperplasia linfoide

En ocasiones, la EPI puede presentar una apariencia radiológica atípica, lo que induce a sospechar otro tipo de entidades (infecciones, neoplasias y otras), teniendo que plantearse en estos casos una biopsia pulmonar³².

Habitualmente, en la neumopatía secundaria a ETCs se presentan varios patrones radiológicos superpuestos que evolucionan en forma de reticulación y “panal de abeja”. La evolución clínica suele cursar con exacerbaciones en las que aparecerán nuevos infiltrados en vidrio esmerilado sobre las alteraciones fibróticas previas³³, habiéndose asociado las formas fibróticas progresivas a un peor pronóstico³⁴.

A pesar de la dificultad de predecir el diagnóstico anatomopatológico a partir de los hallazgos radiológicos, con frecuencia se confía en éstos para el control evolutivo de los pacientes, dado que raramente el resultado de una biopsia cambia la actitud terapéutica y su realización no está exenta de complicaciones, reservándose para aquellos casos que presenten hallazgos radiológicos atípicos⁴.

1.1.2.4. Lavado broncoalveolar

El lavado broncoalveolar es una técnica diagnóstica poco invasiva para el estudio la neumopatía intersticial. Los estudios realizados, sobre todo en la esclerodermia (SSc), han mostrado una correlación positiva entre la alveolitis detectada en el lavado broncoalveolar y la gravedad de la EPI, no obstante no han demostrado su utilidad para predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento³⁵. Igualmente, en otras enfermedades del tejido conectivo, la neutrofilia en el lavado broncoalveolar (normalmente menos del 1% de las células son neutrófilos) parece correlacionarse con una función pulmonar más pobre, sin haberse podido comprobar su utilidad para el diagnóstico, el pronóstico o para la valoración de la respuesta al tratamiento³⁶⁻³⁹. Se han

estudiado múltiples biomarcadores en el líquido de lavado broncoalveolar pero ninguno se ha mostrado útil en estudios a gran escala⁴⁰⁻⁴².

Una de las grandes dificultades de esta técnica es su baja reproducibilidad por el gran número de variables implicadas en su realización (volumen de líquido instilado, presión del líquido aspirado o localización del procedimiento, entre otros). En esta dirección se han hecho esfuerzos a nivel internacional en forma de guías clínicas de consenso^{43,44}.

A pesar de las limitaciones, su aplicación sigue siendo importante, sobre todo para descartar diagnósticos alternativos a la EPI, como la neumonitis por fármacos, donde pueden observarse eosinófilos en el lavado broncoalveolar; la hemorragia alveolar difusa, en que se observarán hematíes o macrófagos cargados de hemosiderina; o la infección oportunista, en que se podrá detectar el germen causal en el líquido de lavado broncoalveolar mediante cultivos, tinciones específicas o técnicas moleculares, como la PCR⁴⁵⁻⁴⁷.

1.1.2.5. Biopsia pulmonar

Los patrones anatomopatológicos presentes en las enfermedades del tejido conectivo son fundamentalmente el de NIU, NINE y NOC, siendo menos frecuentes el daño alveolar difuso, la neumonía intersticial linfoide y la bronquiolitis^{22,23,48-50}. Por otra parte, la presencia de ciertos hallazgos anatomico-patológicos, como la hiperplasia linfoide o la infiltración por células plasmáticas, deberían hacer pensar en el diagnóstico de EPI secundaria a enfermedades del tejido conectivo⁵¹.

La NINE es el patrón anatomico-patológico más frecuente en las enfermedades del tejido conectivo, especialmente en la SSc y en las MI, siendo su frecuencia similar al de la NIU en la artritis reumatoide²¹. La NOC se presenta habitualmente en la artritis

reumatoide o en la MI, pudiendo también hacerlo en el lupus eritematoso, el síndrome de Sjögren y la SSc⁴⁸.

El patrón anatomo-patológico de la EPI se ha relacionado estrechamente con el pronóstico del paciente, presentando la NIU un mal pronóstico, al contrario que la NINE^{31,52,53}. En comparación con las formas idiopáticas, aquellas asociadas a las ETC, presentan generalmente un mejor pronóstico^{19,54,55}. Si bien la NIU asociada a artritis reumatoide es una excepción, ya que no parece diferenciarse de la fibrosis pulmonar idiopática en términos de supervivencia⁵⁶.

1.1.3. Tratamiento

No es infrecuente que algunas formas de EPI asociada a las enfermedades del tejido conectivo presenten una respuesta favorable tras la administración de tratamiento inmunodepresor. La decisión sobre su inicio debe basarse en una adecuada valoración del balance riesgo-beneficio, teniendo en cuenta el tipo de enfermedad subyacente y la clínica del paciente, así como la evolución que ha presentado, su edad y comorbilidades junto con las potenciales complicaciones que pueden presentarse con dicho tratamiento.

En aquellos casos en que se considere indicado iniciar el tratamiento inmunodepresor, los fármacos de inicio habitualmente serán los glucocorticoides, debiéndose prestar especial atención en los pacientes con SSc por el riesgo potencial de precipitar una crisis renal⁵⁷. En aquellos pacientes que requieran pautas prolongadas, habrá que valorar añadir un segundo fármaco para poder así disminuir la dosis de glucocorticoides. En formas graves se valorará el uso de agentes citotóxicos como la ciclofosfamida o agentes biológicos como el rituximab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proliferación de linfocitos B^{58,59}, debiendo replantearse la necesidad de

tratamiento, contraponiéndolo a sus potenciales efectos secundarios, en aquellos pacientes que muestren progresión de la EPI a pesar del tratamiento inmunodepresor⁴.

En aquellos casos que presenten disminución de la saturación de oxígeno de forma significativa, en reposo o durante el ejercicio, se debería plantear la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria^{60,61}. Por otra parte, cada vez se dispone de más datos que indican que la rehabilitación pulmonar es beneficiosa en la EPI⁶²⁻⁶⁶.

Asimismo, deberían tenerse muy en cuenta las comorbilidades de los pacientes con una ETC y EPI, en especial la cardiopatía isquémica, habida cuenta del aumento de riesgo de aterosclerosis que presentan por el proceso inflamatorio crónico subyacente⁶⁷⁻⁶⁹. Entre los hábitos higiénico-dietéticos es fundamental la interrupción del hábito tabáquico, sobre todo considerando el aumento de riesgo de neoplasia pulmonar que presentan los pacientes con EPI y el riesgo global de cáncer añadido que presentan algunas ETC, como la SSc, la artritis reumatoide y especialmente la MI^{60,70-72}. Se debería valorar la presencia de apnea obstructiva del sueño, inherente a la fibrosis pulmonar o a la ETC correspondiente, siendo en la MI en donde ocurre con más frecuencia por pérdida del tono muscular del conducto musculomembranoso faríngeo⁷³⁻⁷⁶. Algunas enfermedades del tejido conectivo, como el lupus, las miositis y otras, presentan un riesgo aumentado de complicaciones tromboembólicas, debiéndose tener un algo grado de sospecha en cuanto aparezcan signos clínicos compatibles. Pueden incrementar este riesgo la administración de algunos fármacos, como las inmunoglobulinas endovenosas y la presencia de anticuerpos antifosfolípido, que pueden acompañar a algunas de estas entidades, sobre todo el lupus⁷⁷⁻⁸⁰. El riesgo de reflujo gastroesofágico está aumentado en estas enfermedades, fundamentalmente en la SSc^{81,82}, pero también en las miositis o en la EMTC, entre otras, aspecto que deberá tenerse en cuenta y tratarse en cuanto los pacientes muestren síntomas clínicos

asociados, ya que la broncoaspiración asociada al reflujo puede producir neumopatía intersticial⁸³ o empeorarla en caso de estar ya presente. En aquellos pacientes asintomáticos es controvertida la indicación de cribado y tratamiento del reflujo⁶⁰.

Una proporción significativa de pacientes con EPI desarrollan hipertensión pulmonar, bien de forma secundaria a la hipoxia crónica o a la destrucción de capilares por el proceso fibrótico⁸⁴. Por otra parte, múltiples ETC, fundamentalmente la SSc, las miositis, el lupus y la EMTC se asocian a hipertensión arterial pulmonar *per se*⁸⁵. La ecocardiografía se ha planteado como técnica de cribado de hipertensión pulmonar en algunas enfermedades como la SSc, siendo, no obstante, el cateterismo derecho la prueba de referencia para su confirmación^{84,86}. El tratamiento combinado, inmunodepresor y vasodilatador pulmonar, debería valorarse en aquellos pacientes que presenten EPI e hipertensión pulmonar concomitante^{87,88} en donde el proceso subyacente sea la inflamación, como parece ser el caso en las miositis, la EMTC y el lupus.

En aquellos pacientes con formas graves de EPI refractarias al tratamiento se debería plantear la necesidad e idoneidad del trasplante pulmonar. En este grupo de pacientes se ha demostrado que la supervivencia tras el trasplante es equivalente al de otras enfermedades pulmonares, siempre y cuando los pacientes no presenten afectación extrapulmonar significativa por su enfermedad autoinmune de base⁸⁹⁻⁹¹.

1.2. SUBGRUPOS

La EPI secundaria a las diferentes enfermedades del tejido conectivo presenta características diferenciales, no sólo en cuanto a su frecuencia de presentación y características clínicas o radiológicas, sino también en cuanto a su pronóstico y tratamiento. A continuación se detallarán las particularidades de la EPI asociada a las diferentes enfermedades del tejido conectivo.

1.2.1. Esclerodermia

La SSc es una enfermedad multisistémica caracterizada por lesiones epiteliales y endoteliales, disregulación fibroblástica y alteraciones inmunitarias que producen inflamación, fibrosis y daño vascular^{92,93}. Es una enfermedad heterogénea que puede afectar a múltiples órganos, siendo en la actualidad, no obstante, la afectación pulmonar la mayor causa de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes^{94,95}. Más del 65% de los pacientes con SSc desarrollan EPI⁹⁶, siendo clínicamente significativa hasta en un 40% de los casos⁹⁷.

En las primeras fases de la EPI asociada a la SSc los pacientes no suelen presentar síntomas clínicos, detectándose únicamente por las alteraciones en las PFRs y la TCAR, siendo habitualmente la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) el primer parámetro funcional afectado. De igual manera, la disminución de la DLCO se correlaciona con la extensión radiológica de la EPI⁹⁸ y con la afectación pulmonar vascular, siendo útil la determinación del cociente CVF/DLCO, que para valores superiores a 1,6 permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar hipertensión pulmonar concomitante⁹⁹⁻¹⁰¹. El descenso de la capacidad vital forzada (CVF) y la DLCO se ha correlacionado con la gravedad y el curso clínico de la enfermedad¹⁰². Concretamente, una CVF de menos del 80% al diagnóstico es un

predictor de mal pronóstico en cuanto a la evolución de las pruebas de funcionalismo respiratorio¹⁰³ y la CVF menor al 50% en pacientes con SSc precoz se ha asociado a un aumento de la mortalidad¹⁰⁴. El mayor deterioro de la CVF se produce en los dos primeros años tras el diagnóstico de la SSc¹⁰⁵, siendo los pacientes positivos para anticuerpos anti-Scl-70 los que tienen mayor riesgo de presentar este curso clínico¹⁰⁴. La prueba de la marcha de 6 minutos se correlaciona con el deterioro funcional de la EPI asociada a la SSc, no obstante, puede estar influida por problemas musculoesqueléticos, frecuentes en esta ETC, lo que dificulta su interpretación y limita su utilidad práctica¹⁰⁶.

El patrón de la TCAR en la EPI asociada a la SSc es fundamentalmente de NINE, caracterizándose, por tanto, por opacidades en vidrio deslustrado y reticulación fina con bronquiectasias por tracción sin “panal de abeja” significativo¹⁰⁷. La presencia de vidrio esmerilado en la primera tomografía computarizada (TC) realizada a un paciente con SSc es un predictor de progresión a formas más avanzadas de fibrosis pulmonar, mientras que su ausencia se comporta como factor protector de EPI en un futuro¹⁰⁸. Las opacidades en vidrio deslustrado, en el pasado indicativas de alveolitis activa e inflamación, a menudo se corresponden con fibrosis fina y pueden ser irreversibles a pesar del tratamiento de la EPI¹⁰⁷. En los últimos años se han desarrollado modelos asistidos por ordenador que podrían ayudar a aumentar la reproducibilidad de la estadificación por TCAR de la EPI en la SSc^{109,110}. De igual forma se han desarrollado sistemas de estadiaje combinando los resultados radiológicos con las PFRs que han demostrado discriminar grupos pronósticos con respecto a la mortalidad y progresión de la EPI en la SSc. De estos sistemas el más utilizado es el de Goh, que clasifica la EPI en limitada o extensa en función de si los signos radiológicos de EPI en la TCAR superan el 20% de extensión o no, utilizando la CVF (con un punto

de corte del 70%) en aquellos casos en que la determinación de la extensión por TCAR sea dudosa (en la práctica clínica se considera dudoso alrededor del 20% de extensión, mientras que para investigación se considera dudoso entre el 10% y el 30%)¹¹¹. Por otra parte, en la TC también se pueden detectar otros signos de afectación orgánica de la esclerodermia, como la dilatación esofágica o la presencia de calcificaciones en tejidos blandos¹¹².

El patrón anatomo-patológico más común en la EPI asociada a la SSc es el de NINE, siendo menos frecuentes la NIU y la fibrosis avanzada¹⁰². En la SSc no parece haber diferencias de mortalidad entre los diferentes patrones anatomo-patológicos, a diferencia de lo que ocurre en las formas idiopáticas^{22,102}, motivo por el cual no se suelen realizar biopsias pulmonares a estos pacientes, a menos que la radiología muestre hallazgos atípicos. En pacientes con SSc y reflujo gastroesofágico se pueden detectar anomalías radiológicas de distribución central asociadas a fibrosis centrolobular, hallazgos que se han atribuido a episodios subclínicos de broncoaspiración^{113,114}.

El tratamiento de la EPI en la SSc se ha dirigido fundamentalmente a tratar el componente inflamatorio pulmonar. Tradicionalmente el tratamiento se basó en los glucocorticoides, pero la posibilidad de que pudieran actuar como inductores de crisis renal esclerodérmica ha limitado su uso⁵⁷. No obstante, la mayoría de estudios incluyen glucocorticoides a dosis bajas en los regímenes de tratamiento. La ciclofosfamida es, hoy por hoy, el fármaco de elección en estos pacientes, habiéndose descrito mejorías discretas de la CVF al año de su administración (2,53%) en comparación con aquellos que no realizaron el tratamiento, indicándose que los pacientes más beneficiados serían aquellos con restricción y fibrosis más graves^{10,115}, aunque los beneficios sobre la CVF son indetectables tras 24 meses de seguimiento. No obstante, la estabilidad en la EPI de

la SSc se considera en si mismo un éxito, lo que justificaría mantener la inmunodepresión a largo plazo¹¹⁶.

Con el objetivo de disminuir la toxicidad de la ciclofosfamida se ha planteado su administración en pulsos endovenosos, minimizando así la dosis acumulada y permitiendo una protección vesical más eficaz con mesna, lo que disminuiría el riesgo de cistitis hemorrágica. También se ha propuesto la posibilidad de cambiar a otro tratamiento inmunodepresor menos tóxico, como la azatioprina o el micofenolato de mofetilo, bien tras 6-12 meses de tratamiento con ciclofosfamida o desde el comienzo del tratamiento de la EPI¹¹⁶⁻¹¹⁸. El micofenolato de mofetilo parece ser una buena alternativa a la ciclofosfamida desde el inicio del tratamiento¹¹⁹⁻¹²¹, no así la azatioprina, que por su perfil inmunodepresor de menor potencia se podría iniciar en pacientes con una EPI leve, cuando los efectos secundarios de la ciclofosfamida sean excesivos o, más habitualmente, para mantenimiento tras el tratamiento inicial con ciclofosfamida^{122,123}.

Se han planteado otros agentes como alternativa a la ciclofosfamida, como el bosentan, un inhibidor de la endotelina, útil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar pero que no ha mostrado eficacia en relación a la neumopatía intersticial en los estudios realizados¹²⁴; el mesilato de imatinib, un inhibidor de la tirosin kinasa, que ha mostrado mejoría de la puntuación de la induración cutánea y discreta recuperación de la CVF^{125,126} o el rituximab, que ha mostrado en estudios preliminares mejorar la CVF y la DLCO¹²⁷. Otros fármacos como la pirfenidona o los anticuerpos anti-factor de crecimiento del tejido conectivo aún están en fase de experimentación. Datos preliminares han sugerido mejoría de las opacidades en vidrio deslustrado y aumento de la CVF con el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas¹²⁸⁻¹³⁰.

En aquellos pacientes con fibrosis pulmonar avanzada y SSc se debe plantear el trasplante pulmonar. Aunque la SSc es una enfermedad que se ha asociado a un aumento de la morbimortalidad post-trasplante pulmonar por rechazo crónico del injerto secundario a enfermedad por reflujo gastroesofágico, en pacientes seleccionados, la mortalidad a 1 y 4 años es similar a los pacientes transplantados por otros motivos¹³¹.

1.2.2. Miopatías inflamatorias

Las MI son enfermedades autoinmunes sistémicas que afectan fundamentalmente al músculo esquelético produciendo debilidad de predominio proximal^{132,133} y en menor medida a la piel, articulaciones, tracto gastrointestinal y pulmón¹³⁴, órgano en donde pueden ocasionar EPI, habiéndose descrito un aumento de la morbimortalidad cuando esta manifestación está presente¹³⁵⁻¹⁴⁰. De los diferentes tipos de MI tanto la dermatomiositis (DM) como la polimiositis (PM), la DM amiopática y el síndrome por anticuerpos antisintetasa (SAA) se han relacionado con la neumopatía intersticial.

La debilidad muscular en las MI puede producir hipoventilación e insuficiencia respiratoria además de favorecer la aparición de infecciones respiratorias por dificultad en la movilización de secreciones¹⁴¹⁻¹⁴³. Por otra parte, la debilidad de los músculos de la faringe y el esfínter esofágico superior puede favorecer fenómenos de broncoaspiración y neumonía¹⁴².

La EPI es la complicación pulmonar más frecuente en la MI, estimándose que el 78% de los pacientes presenta alteraciones en las pruebas radiológicas o funcionales respiratorias¹⁴⁴. El inicio de la EPI puede ocurrir de forma simultánea a la miositis o aparecer con anterioridad^{137,145}, siendo los pacientes positivos para anti-Jo1 los que presentan mayor riesgo de desarrollarla, hasta en el 86% de los casos¹⁴⁵.

La EPI asociada a la MI habitualmente se instaura de una forma progresiva, existiendo, no obstante, formas de curso prácticamente estacionario y otras de evolución muy rápida¹³⁸. En esta línea, recientemente se ha descrito la asociación entre la DM clínicamente amiopática y la neumopatía intersticial rápidamente progresiva con los anticuerpos anti-MDA5, siendo en estos casos la respuesta al tratamiento poco satisfactoria y la morbimortalidad muy elevada^{7,146}.

La detección de anticuerpos anti-Jo1 parece ser el factor predictor más intensamente asociado al desarrollo de EPI en los pacientes con MI^{147,148} y la asociación de anticuerpos anti-Ro parece acompañarse de formas más graves de neumonitis intersticial^{149,150}.

Las pruebas de función respiratoria son importantes en la valoración de la EPI asociada a las MI, tanto con fines pronósticos como para la valoración de la respuesta al tratamiento. De igual forma, ayudan a distinguir entre afectación pulmonar por EPI o por debilidad de los músculos respiratorios, gracias a la determinación de las presiones inspiratoria (PIM) y espiratoria (PEM) máximas^{143,151}. Por otra parte, la disminución de la DLCO puede asociarse a hipertensión pulmonar o estar causada por atelectasias secundarias a debilidad diafragmática¹⁵².

Las características de la TCAR son similares a otras formas de EPI, siendo las alteraciones más habituales las opacidades en vidrio deslustrado, la reticulación y las opacidades alveolares y menos frecuente la imagen en “panal de abeja”¹⁵³. Las consolidaciones periféricas con un patrón de NOC parecen asociarse a un mejor pronóstico, al contrario que las opacidades en vidrio deslustrado^{154,155}.

La función del diagnóstico anatomopatológico en la EPI secundaria a la MI es todavía controvertida y por este motivo no es habitual la realización de biopsias pulmonares en estos pacientes. Los estudios realizados muestran que la alteración

anatomopatológica más frecuente en los pacientes con EPI por MI es la NINE, seguida por la NIU y la neumonía organizativa, siendo más raro el daño alveolar difuso¹⁵², que se ha identificado como un marcador de mal pronóstico. Todavía no está claro que el patrón anatomico-pathológico sea útil para seleccionar el tratamiento ni que el patrón histológico de NINE influya en la supervivencia global de los pacientes^{137,138,156}. Por otra parte, la biopsia quirúrgica por videotoracoscopia puede no ser factible en pacientes con EPI rápidamente progresiva y en caso de realizarse, puede producir complicaciones postoperatorias significativas.

La EPI secundaria a la MI habitualmente es sensible al tratamiento con glucocorticoides, precisándose en ocasiones dosis altas para lograr una respuesta clínica adecuada^{135,157}. En las formas graves se suelen usar pulsos de 1g/día de metilprednisolona, pero es frecuente tener que añadir otros fármacos inmunodepresores para poder reducir la dosis de glucocorticoides o conseguir una mejoría clínica¹⁵⁸. La ciclofosfamida en conjunción con los glucocorticoides puede ser eficaz en formas rápidamente progresivas de EPI por MI, bien en pulsos por vía endovenosa, entre 300 y 800 mg/m²¹⁵⁹, o por vía oral^{160,161}. Los antagonistas de la calcineurina parecen ser eficaces en el tratamiento de EPI asociada a la MI, si bien estas recomendaciones están hechas en base a casos clínicos aislados o series cortas¹⁶²⁻¹⁶⁴. La azatioprina es útil en el tratamiento de la clínica de miositis en la MI¹⁶⁵ y se utiliza para el tratamiento de la EPI, estando la evidencia disponible también basada fundamentalmente en series de casos^{161,166-169}. El metotrexato, un fármaco ampliamente usado para tratar la afectación muscular en la MI¹⁶⁵, puede producir toxicidad pulmonar difícil de diferenciar de la EPI por MI¹⁷⁰, por lo que su uso en este grupo de pacientes es muy limitado. El micofenolato de mofetilo^{161,171}, las inmunoglobulinas endovenosas¹⁷² y el rituximab¹⁷³⁻¹⁷⁶ han sido utilizados en pacientes con MI y EPI refractaria a los tratamientos antes

citados. En la dermatomiositis clínicamente amiopática con neumopatía rápidamente progresiva por anticuerpos anti-MDA5 se ha ensayado con éxito, en casos aislados, el tratamiento de hemoperfusión con polimixina B¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. En general, se debe individualizar la decisión terapéutica, optando por la administración de uno u otro tratamiento en función de las circunstancias (edad, deseo de gestación) o comorbilidades (HTA, diabetes) del paciente.

1.2.3. Artritis reumatoide

En la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar es una importante causa de morbimortalidad que se manifiesta fundamentalmente en forma de neumopatía intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, nódulos reumatoideos y afectación plural¹⁸⁰.

La EPI ocurre habitualmente en pacientes con artritis reumatoide bien establecida¹⁸¹, sin embargo, hasta el 20% de los pacientes presentan el inicio de la enfermedad pulmonar antes del diagnóstico de la artritis reumatoide^{182,183}. En general, la EPI asociada a la artritis reumatoide tiende a ser lentamente progresiva, pero algunos pacientes pueden presentar episodios de exacerbación súbita y aproximadamente el 10% fallecen de insuficiencia respiratoria progresiva^{33,184,185}. Los ingresos hospitalarios por motivos respiratorios en estos pacientes se han asociado a una alta mortalidad a los cinco años¹⁸⁶. Son factores de riesgo para el desarrollo de EPI la edad avanzada, el sexo masculino y el hábito tabáquico¹⁸³.

En función de la técnica que se utilice, la prevalencia de enfermedad intersticial pulmonar en la artritis reumatoide varía considerablemente. Así, menos del 5% de los pacientes presentan signos de EPI en la radiografía de tórax¹⁶, mientras que usando las PFRs se detectan alteraciones compatibles entre el 33% y el 41% de los casos y entre el

20 y el 63% si se realiza la evaluación por TCAR, prevalencia, esta última, que ha sido confirmada en estudios post-mortem^{8,9,184,185}. A nivel poblacional retrospectivo se ha estimado una prevalencia de EPI de grado significativo de entre el 6,3% y el 9,4%^{187,188}.

Los pacientes con EPI idiopática pueden tener anticuerpos relacionados con la artritis reumatoide, como el factor reumatoide o los péptidos cíclicos citrulinados, sin presentar hallazgos articulares sugestivos de la enfermedad. De éstos, algunos pueden desarrollar clínica de artritis reumatoide¹⁸⁹, incluso hasta 6 años después del inicio de las manifestaciones pulmonares^{183,190}.

Los hallazgos radiológicos más comunes en la EPI secundaria a la artritis reumatoide son las opacidades en vidrio deslustrado, la reticulación, las bronquiectasias y los micronódulos^{15,16,18}. Se han descrito cuatro patrones radiológicos en la EPI asociada a la artritis reumatoide: el patrón NIU, con reticulaciones subpleurales y “panal de abeja”, que presenta un pronóstico similar a la fibrosis pulmonar idiopática; el patrón NINE, con reticulaciones basales y opacidades en vidrio deslustrado; el patrón de bronquiolitis con micronódulos centrolobulares y bronquiectasias o bronquiolectasias y por último el patrón de NOC, caracterizado por consolidaciones periféricas y opacidades en vidrio deslustrado¹⁷. El único patrón que ha demostrado correlacionarse con la anatomía patológica es el de NIU, que, por otra parte, es el más importante de diferenciar del resto por sus implicaciones en el pronóstico^{21,191}.

Las formas de EPI asociada a la artritis reumatoide con predominio de vidrio deslustrado presentan mejor pronóstico que aquellas que presentan una fibrosis establecida³³. Las agudizaciones de EPI se caracterizan radiológicamente por aparición súbita de opacidades en vidrio deslustrado, reticulación, bronquiectasias por tracción o “panal de abeja”³³. Se debe prestar especial atención a la interpretación radiológica del aumento de densidad en mosaico por bronquiolitis en aquellos pacientes con afectación

de pequeña vía aérea, dado que las zonas radiolúcidas en los cortes respiratorios se pueden corresponder con atrapamiento aéreo y las zonas radioopacas con pulmón normal, siendo preciso realizar cortes inspiratorios para poder interpretar correctamente el patrón radiológico en estos casos⁴.

A diferencia de otras formas de EPI asociada a las enfermedades del tejido conectivo, en la artritis reumatoide el hallazgo anatomopatológico predominante es la NIU²¹. La hiperplasia linfoide y la infiltración por células plasmáticas, así como la presencia de varios patrones anatomico-pathológicos superpuestos son frecuentes y deberían hacer pensar en este diagnóstico⁵⁰. Otros patrones menos frecuentes son el de NOC, bronquiolitis folicular, neumonía intersticial linfoide y el daño alveolar difuso⁵⁰.

Realizar el diagnóstico diferencial entre infección, reacción medicamentosa y EPI puede ser complicado en estos pacientes, dado que muchos de los tratamientos modificadores de la enfermedad pueden ocasionar neumopatía intersticial por fármacos (anti-TNF, metotrexate y leflunomida, entre otros) y predisponer a infecciones respiratorias¹⁹²⁻¹⁹⁸. Los infiltrados intersticiales celulares, los granulomas, la eosinofilia tisular y un patrón de daño alveolar difuso con inflamación perivascular son datos sugestivos de toxicidad medicamentosa^{192,199}.

El tratamiento de la EPI por artritis reumatoide se basa en el uso de glucocorticoides, azatioprina, ciclosporina y ciclofosfamida²⁰⁰⁻²⁰², se ha propuesto también el micofenolato de mofetilo^{203,204}. No existen datos acerca del rituximab y los anti-TNF se han descrito como inductores de EPI, por lo que su uso está limitado en este grupo de pacientes^{196,197,205}. En fases finales de la EPI debería plantearse el trasplante pulmonar, si bien la experiencia controlada al respecto es escasa.

1.2.4. Síndrome de Sjögren

Dependiendo de la metodología se ha estimado una prevalencia de enfermedad pulmonar clínicamente significativa alrededor del 10%^{206,207}, habitualmente en forma de afectación de la vía aérea superior e inferior, neumopatía intersticial o síndromes linfoproliferativos. Muchos de los pacientes que presentan enfermedad pulmonar están asintomáticos, siendo la afectación en general leve y lentamente progresiva^{206,208,209}. Por otra parte, la afectación de las glándulas submucosas produce xerosis que puede causar tos seca²¹⁰ y también obstrucción pulmonar secundaria a afectación de la vía aérea²¹¹.

La TCAR está alterada en una tercera parte de los pacientes con síndrome de Sjögren²¹², habiéndose observado alteraciones del árbol bronquial (bronquiectasias, engrosamiento bronquial), enfermedad de pequeña vía aérea (atrapamiento aéreo, nódulos centrolobulillares, bronquiolectasias, imagen en “*tree-in-bud*”) y EPI (opacidades en vidrio esmerilado, consolidaciones, engrosamiento del de los septos interlobulares, “panal de abeja”, quistes y micronódulos)²¹²⁻²¹⁴. La presencia de quistes pulmonares de paredes finas sugiere el diagnóstico de neumonía intersticial linfoide, un proceso linfoproliferativo benigno frecuente en los pacientes con síndrome de Sjögren, sensible a los glucocorticoïdes^{215,216}. La neumonía intersticial linfoide presenta riesgo, aunque bajo, de progresar a un linfoma pulmonar, en que se detectarían consolidaciones pulmonar, nódulos mayores de 1 centímetro de diámetro o aumento de tamaño de adenopatías²¹⁷, debiendo valorar en estos casos la realización de una biopsia pulmonar. La práctica de cortes espiratorios puede ayudar a identificar patología de pequeña vía aérea²¹⁸.

En la EPI secundaria al síndrome de Sjögren los hallazgos radiológicos se correlacionan particularmente bien con los hallazgos anatomo-patológicos, especialmente en el caso de la NINE, que es la alteración anatomo-patológica más

frecuente, seguida por la NIU, la NOC, la neumonía intersticial linfoide^{219,220}, siendo menos frecuentes el linfoma pulmonar y la amiloidosis²²⁰.

Su tratamiento se basa en los glucocorticoides, aunque en formas leves es razonable realizar control evolutivo sin tratamiento²²⁰. La azatioprina se puede usar como fármaco ahorrador de glucocorticoides²²⁰. Se han realizado algunos estudios en que el rituximab ha mostrado ser eficaz^{221,222}. En formas de EPI con fibrosis avanzada no está bien establecida la utilidad del tratamiento inmunodepresor considerando los potenciales efectos adversos de dicho tratamiento²²⁰.

1.2.5. Lupus eritematoso sistémico

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden presentar enfermedad pulmonar por varios mecanismos, siendo, en todo caso, una manifestación infrecuente²²³.

La neumonitis lúpica aguda ocurre entre el 1% y el 12% de los pacientes y es en ocasiones el síntoma inicial de la enfermedad²²⁴. Su presentación clínica es en forma de fiebre, tos, disnea e hipoxemia²²⁴, y la insuficiencia respiratoria puede ser tan grave que requiera ventilación mecánica. A la exploración física pueden presentar crepitantes bibasales y suelen observarse infiltrados en vidrio esmerilado y ocupación alveolar en la radiografía de tórax y la TCAR⁴.

La neumonitis lúpica aguda es difícil de diferenciar de otras complicaciones pulmonares, predominantemente infecciosas, que pueden aparecer en pacientes con lupus²²⁵.

En muchas ocasiones no se puede realizar una biopsia pulmonar por la gravedad de los pacientes, pero, en aquellos casos en que se obtiene, suele ser inespecífica, con daño alveolar difuso caracterizado por membranas hialinas y proliferación de

neumocitos tipo 2, con un componente inflamatorio que puede ir acompañado de inflamación capilar y trombos de fibrina, habiéndose demostrado en estudios de inmunofluorescencia depósitos de inmunocomplejos²²⁶.

El pronóstico de esta forma clínica de neumonitis lúpica es malo, con una mortalidad del 50% e importantes secuelas en el resto²²⁴. El tratamiento está basado en el uso de glucocorticoides, recomendándose cobertura antibiótica empírica y descartar infecciones oportunistas. En pacientes críticos se postula el uso de pulsos de 1g de 6-metil-prednisolona, continuándose con pauta de 1-2 mg/Kg/día en función de la respuesta clínica. También se ha propuesto el uso de azatioprina y ciclofosfamida, basándose en estudios con bajo grado de evidencia científica^{227,228}.

La hemorragia alveolar difusa es otra complicación rara pero potencialmente fatal en estos pacientes y puede presentar recurrencias en aquellos que sobreviven al primer episodio^{229,230}. La clínica es similar a la de la neumonitis aguda, cursando con hemoptisis hasta en el 50% de los casos^{229,231}, pudiendo acompañarse de un brote de nefropatía lúpica. Un descenso brusco del hematocrito sugiere este diagnóstico, siendo escasos los hallazgos radiológicos, que pueden evolucionar a opacidades en vidrio deslustrado difusas con consolidación alveolar, indistinguibles de la neumonitis aguda lúpica, de una neumonía infecciosa o de un síndrome de distres respiratorio del adulto²³¹. El lavado broncoalveolar es una prueba crucial en la evaluación de estos pacientes, tanto porque permite descartar la etiología infecciosa como porque confirma la hemorragia alveolar, obteniéndose una muestra serohemática con macrófagos cargados de hemosiderina. En aquellos pacientes en que la situación clínica lo permita, el estudio del funcionalismo respiratorio muestra un incremento en la DLCO de hasta el 30% en las primeras 48 horas tras la hemorragia, mientras los hematíes están todavía en el alveolo²³¹. En estos pacientes no se suelen practicar biopsias pulmonares debido a la

gravedad del cuadro, pero, en los pocos casos en los que se ha realizado, se encuentra hemorragia alveolar y capilaritis con depósito de inmunocomplejos, así como vasculitis de pequeño vaso^{225,230,232}. Dado que la hemorragia alveolar difusa puede ser desencadenada por infecciones, su tratamiento incluye una cobertura antibiótica empírica, lo que parece aumentar la supervivencia²³¹, además de glucocorticoides a altas dosis combinados con ciclofosfamida²²⁹. La plasmaféresis también puede mejorar el pronóstico²³³⁻²³⁵. Por su parte el micofenolato de mofetilo se ha propuesto como fármaco de mantenimiento para prevenir las recidivas²³⁶.

En el lupus también se pueden producir formas crónicas de EPI, de forma menos frecuente que en otras neumopatías asociadas a las enfermedades autoinmunes y sistémicas, habiéndose descrito una prevalencia del 3% al 13%²³⁷. La enfermedad pulmonar subclínica es, no obstante, frecuente, habiéndose estimado una prevalencia del 38% en pacientes sin signos clínicos de neumopatía²³⁸. Se ha descrito una asociación entre la presencia de anticuerpos anti-Ro y la EPI, pero no está claro si esta relación es patogénica y si este hallazgo puede traducir formas solapadas con enfermedad de Sjögren^{239,240}. El aspecto radiológico de la EPI en el lupus presenta predominio de reticulaciones y vidrio esmerilado bibasal que progresa a bronquiectasias por tracción que pueden acompañarse de “panal de abeja”. Los patrones histopatológicos más típicos son la NINE, seguida de la NIU y de la neumonía intersticial linfoide, aunque raramente se realizan biopsias pulmonares en estos pacientes para confirmarlo^{55,241}.

El tratamiento de las formas crónicas de EPI asociada al lupus no se ha estandarizado. Se sugiere que la presencia de imágenes en vidrio esmerilado traduce una inflamación alveolar más marcada, susceptible de revertirse con tratamiento inmunodepresor. Los glucocorticoides se usan a menudo, habitualmente junto a fármacos como la azatioprina o el micofenolato de mofetilo, para disminuir la dosis en

aquellos pacientes que precisen pautas prolongadas^{203,242}. La ciclofosfamida se suele reservar para enfermedad refractaria²²⁸ y el rituximab se ha mostrado eficaz en casos aislados de EPI refractaria y progresiva²⁴³.

1.2.6. Enfermedad mixta del tejido conectivo

Los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo presentan con frecuencia enfermedad pulmonar, habiéndose estimado una prevalencia de fibrosis pulmonar idiopática de entre el 40% y el 70% en función de la técnica de detección, desarrollando formas graves el 25% de los pacientes a los 4 años del diagnóstico^{244,245}. Radiológicamente se caracterizan por engrosamiento septal, opacidades en vidrio deslustrado y opacidades lineales no septales de predominio en regiones periféricas y lóbulos inferiores²⁴⁶, presentando menos “panal de abeja” que los pacientes con SSc y menos imágenes en vidrio deslustrado que en las MI²⁴⁷. El aclaramiento de tecnecio marcado con pentaacetato de dietilentriamina se ha correlacionado con las alteraciones de neumopatía intersticial en la TC y con la disminución de la DLCO en esta enfermedad²⁴⁴. Su tratamiento no está estandarizado y se basa en el uso de glucocorticoides en monoterapia o junto con otros inmunodepresores, como la azatioprina, o la ciclofosfamida¹. No obstante, la hipertensión pulmonar, presente en alrededor del 20% de los pacientes, es la manifestación clínica que más morbimortalidad produce, siendo por ello preciso un alto índice de sospecha y una monitorización ecocardiográfica y de los valores DLCO estricta para poder realizar el diagnóstico precoz de esta complicación, siendo la técnica de elección para su confirmación el estudio hemodinámico. Éste diagnóstico precoz es especialmente importante en la hipertensión pulmonar de la EMTC dado que el tratamiento inmunodepresor puede revertirla, sobre todo en los casos leves y moderados²⁴⁸, siendo

también útil el tratamiento con calcioantagonistas, inhibidores del enzima conversor de angiotensina, bosentan, sildenafilo, prostanoides o la anticoagulación, debiendo considerarse la posibilidad de realizar un trasplante cardiopulmonar en estadios avanzados refractarios al tratamiento.

2. RIESGO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES ASOCIADAS A LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

En la EPI asociada a las enfermedades del tejido conectivo, una de las herramientas más empleadas, tanto para poder establecer el diagnóstico como para realizar un correcto seguimiento y ajuste del tratamiento, es la TCAR pulmonar.

A pesar de tratarse de una técnica de indudable utilidad en la práctica clínica y ser, hoy por hoy, la prueba de referencia para el estudio de la afectación parenquimatosa pulmonar en este tipo de pacientes, la TCAR pulmonar supone aproximadamente 100 veces más cantidad de radiación ionizante que una radiografía de tórax, lo que puede limitar su uso en el seguimiento a largo plazo²⁴⁹.

Se estima que el uso de la TC en la población general se ha incrementado más de 20 veces en los últimos 30 años, esperándose que se incremente todavía más si se consolidan los programas de cribado poblacional de cáncer de pulmón con esta técnica^{249,250}.

Está bien estudiado el potencial carcinogénico de las radiaciones ionizantes asociadas a las pruebas de imagen médicas. La dosis de radiación recibida en cada órgano se estima por medio de maniquíes antropomorfos, dependiendo de múltiples factores, como el número de cortes utilizados, la corriente del tubo, el tiempo de realización de la exploración, el tamaño del paciente, el rango axial de escaneo, el grado de solapamiento entre cortes de TC adyacentes, el voltaje del tubo y el diseño específico del aparato utilizado. Idealmente, los parámetros de la exploración deben ajustarse, por tanto, al tipo de exploración y al tamaño del paciente, disminuyéndose así la dosis de radiación recibida²⁵¹.

La mayor cantidad de radiación ionizante disminuye el ruido relativo en este tipo de exploraciones, mejorando por tanto la calidad de la imagen. Por este motivo siempre

es un reto minimizar la cantidad de radiación, comprometiendo lo menos posible la calidad diagnóstica de la prueba²⁵².

Las radiaciones ionizantes, como los rayos X, contienen suficiente energía como para modificar la órbita de los electrones, generando iones. En los tejidos biológicos, los iones que se producen más habitualmente tras la exposición a los rayos X son los radicales hidroxilo. Estos radicales interaccionan con el DNA circundante causando alteraciones en el material genético, que también se puede dañar por ionización directa.

La mayoría de las lesiones inducidas por la radiación se corrigen rápidamente por mecanismos de reparación celular, pero el DNA de doble cadena es difícil de reparar y pueden producirse mutaciones puntuales, translocaciones cromosómicas y fusiones génicas, induciendo la aparición de cáncer.

Existen estudios epidemiológicos amplios que demuestran que la dosis de radiación equivalente a la que supone realizar de 1 a 3 TCs aumenta el riesgo de cáncer²⁵³. En concreto, los estudios más amplios se han realizado en los supervivientes de las bombas atómicas, con alrededor de 25.000 personas expuestas a menos de 50mSv de radiación (equivalente a aproximadamente tres CT)²⁵⁴ y en trabajadores de centrales nucleares, expuestos a niveles de radiación entre 5 y 150mSv^{255,256}. Extrapolando estos hallazgos al riesgo que supone la realización de la TC, se ha estimado que alrededor del 0,4% de los cánceres de Estados Unidos se pueden atribuir a las radiaciones ionizantes secundarias a la realización de ésta exploración, estimándose que ese riesgo puede haberse incrementado en el momento actual hasta el 2%^{257,258}.

Para disminuir este riesgo, además de optimizar los protocolos de realización de las TC para administrar la mínima cantidad de radiación posible y seleccionar cuidadosamente las indicaciones de cada exploración radiológica, se está aumentando el espectro de aplicación de técnicas de imagen que no usan radiaciones ionizantes como

la ecografía y la resonancia magnética (RM) que, en un futuro próximo, podrían sustituir a la TC y así disminuir la dosis de radiación ionizante acumulada de la población y secundariamente, el riesgo de cáncer asociado a la misma.

3. ECOGRAFÍA PULMONAR EN LA NEUMOPATÍA INTERSTICIAL ASOCIADA A LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

3.1 FUNDAMENTOS E HISTORIA DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR EN EL SÍNDROME ALVEOLO-INTERSTICIAL

La aplicación de la ecografía pulmonar (EP) para el estudio de la patología pulmonar comenzó a finales de la década de los 60. Las primeras publicaciones se centraron de forma más específica en el derrame pleural²⁵⁹.

En 1982 se describió un signo ecográfico, la “cola de cometa”, hoy denominada línea B ecográfica, en el hígado de un paciente al que habían disparado con una escopeta de perdigones²⁶⁰, observándose posteriormente que este artefacto aparecía también en la superficie del pulmón de varias patologías pulmonares, como la sarcoidosis²⁶¹. Pero no fue hasta el 1997 que Lichtenstein describió la utilidad de la línea B ecográfica para el estudio del síndrome alveolo-intersticial²⁶².

La línea B ecográfica es un signo clínico que traduce el engrosamiento de los septos subpleurales interlobulares por la presencia de líquido o tejido conjuntivo^{263,264}. Se define como una línea perpendicular a la superficie pleural, bien definida, que se mueve con el deslizamiento pulmonar extendiéndose hasta las regiones más profundas de la imagen ecográfica sin borrar las líneas A (líneas horizontales que se producen por la reverberación de la señal de la pleura por el aire subpleural), un hallazgo normal en la ecografía torácica²⁶⁵.

Las líneas B ecográficas no se encuentran exclusivamente en situaciones patológicas, pudiendo observarse hasta en el 27% de los sujetos sanos^{263,266}.

Inicialmente, Lichtenstein asoció la presencia de las líneas B al engrosamiento de los septos interlobulares, independientemente de que dicho engrosamiento fuese secundario a enfermedad intersticial o edema pulmonar²⁶², posteriormente se demostró que la ecografía puede distinguir, hasta cierto punto, entre ambos.

Años más tarde, Jambrik et al.²⁶³ describieron la metodología para la realización de la ecografía pulmonar y un primer sistema de estadiaje de los hallazgos ecográficos estudiando la región axilar media y anterior, medio-clavicular y paraesternal de ambos lados del tórax a lo largo de los espacios intercostales 2º a 5º, obteniéndose un total de 28 puntos ecográficos (Figura 1). En cada uno de estos puntos ecográficos se registró el número de cometas pulmonares detectados, sumándose posteriormente los 28 registros pulmonares para obtener una puntuación que mostró una buena correlación con la cantidad de líquido en la radiografía de tórax y una variabilidad inter e intraobservador baja.

Al año siguiente Agrícola et al.²⁶⁷ usando el sistema PiCCO (un sistema de monitorización cardiaca invasiva), demostraron una correlación lineal positiva entre el número total de líneas B ecográficas y la cantidad de agua extravascular pulmonar así

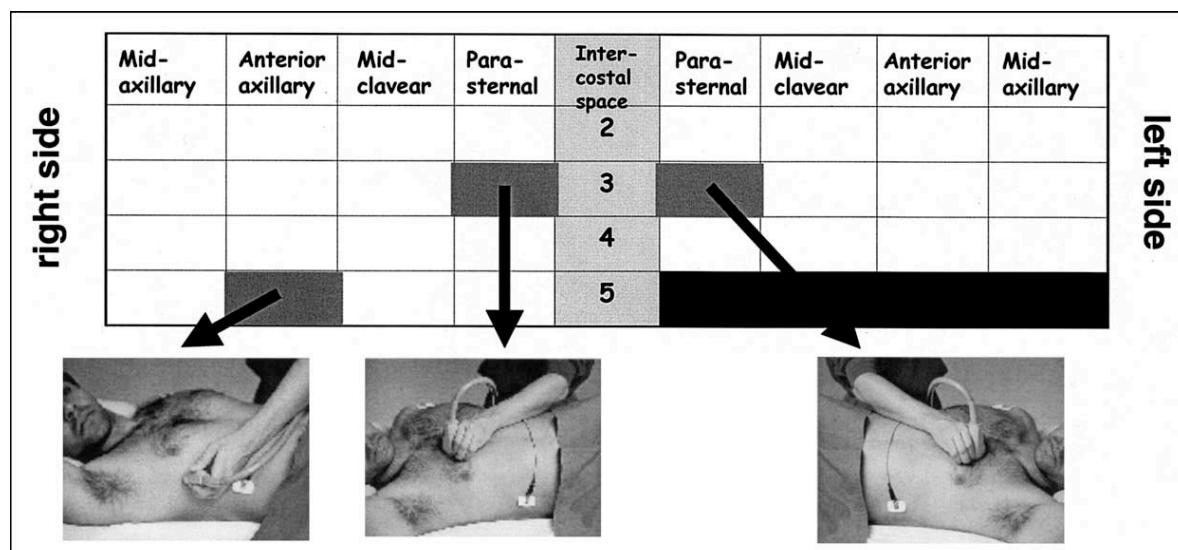


Figura 1. Protocolo de Jambrik para la realización de la ecografía pulmonar.

como la presión de enclavamiento. Gargani et al.²⁶⁸ y Jambrick et al.²⁶⁹, por su parte, demostraron la utilidad de las líneas B ecográficas para detectar agua extravascular pulmonar en modelos animales de daño pulmonar agudo.

Finalmente, Picano et al.²⁷⁰ diseñó la primera puntuación de gravedad basada en el número total de líneas B ecográficas. Propuso que se considerase normal la detección de hasta 5 cometas pulmonares, ocupación intersticial leve hasta 15 cometas, moderada hasta 30 y grave a partir de ese punto.

3.2 LA ECOGRAFÍA PULMONAR EN LA NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

La ecografía pulmonar en las enfermedades autoinmunes sistémicas se empezó a utilizar en el 2008, cuando Doveri et al.²⁷¹ y Gargani et al.²⁷² publicaron los primeros trabajos describiendo la correlación entre el número de líneas B ecográficas con la fibrosis pulmonar detectada por TCAR en pacientes con SSc (resumen de los diferentes estudios en la Tabla 2). En estos trabajos también se detectó un índice de líneas B mayor en aquellos pacientes positivos para anticuerpos anti-Scl-70²⁷¹ y una correlación inversa entre el índice de líneas B y la DLCO²⁷².

Además del número de líneas B, se han propuesto otros signos ecográficos para el estudio de la neumopatía intersticial secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas, como el engrosamiento pleural o la media de la distancia entre las líneas B. En cuanto al engrosamiento pleural, en el único estudio publicado al respecto, en pacientes con esclerodermia, se detectó mayor engrosamiento en los sujetos con neumopatía intersticial que sin ella y en los pacientes que en controles sanos²⁷³. Por su parte, una mayor distancia entre líneas B ecográficas se asoció a la presencia de

reticulación o imágenes en “panal de abeja” en las imágenes de TCAR y una menor distancia a condensaciones en vidrio esmerilado, detectándose correlación de la distancia media entre líneas B con los índices de gravedad de TCAR y con la DLCO²⁷⁴.

Desde el punto de vista técnico, se han evaluado varios protocolos simplificados de ecografía torácica con el fin de acortar los tiempos de cada exploración, obteniéndose resultados similares al comparar el índice ecográfico completo con los diferentes índices abreviados²⁷⁵⁻²⁷⁷. Por otra parte se ha evaluado si los diferentes transductores ecográficos son igualmente válidos para la detección de las líneas B en pacientes con esclerodermia, sin encontrarse diferencias significativas, con la salvedad de que el punto de corte del número de líneas B compatible con la normalidad puede cambiar de uno a otro²⁷⁸.

La validez de la línea B ecográfica para detectar neumopatía intersticial comparada con la TCAR en pacientes con esclerodermia varía mucho en los distintos estudios, probablemente por diferencias metodológicas entre ellos, oscilando la sensibilidad entre el 74% y el 100% y la especificidad entre el 55% y el 88%^{276,277,279}.

En los trabajos realizados hasta la fecha, se estudiaron pacientes con esclerodermia o con muestras agregadas de neumopatía intersticial de diferente etiología, obteniéndose en todos ellos resultados superponibles a los de Doveri et al. y Gargani et al.²⁸⁰, pero hasta el momento ningún autor ha explorado de forma sistemática la utilidad de la ecografía pulmonar en sujetos con neumopatía intersticial secundaria a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como por ejemplo el SAA.

En resumen, aunque por el momento el papel de la TCAR como prueba de referencia en el estudio de la EPI de las enfermedades autoinmunes sistémicas no se pone en duda, la ecografía torácica podría tener su aplicación en el cribado de pacientes asintomáticos o en el seguimiento de pacientes con EPI ya conocida con el objetivo de

disminuir la exposición a radiaciones ionizantes de esta población de sujetos. Sus ventajas más importantes, al margen de la ausencia de radiaciones ionizantes, es que se trata de una técnica que requiere una curva de aprendizaje relativamente corta, de fácil aplicación a la cabecera del enfermo y que no precisa de equipamiento excesivamente costoso. Como desventajas presenta la limitación inherente a la técnica que sólo permite realizar una inferencia del parénquima subyacente a partir de los hallazgos de la superficie pulmonar, cierto grado de variabilidad intra e interobservador, es de difícil aplicación en pacientes obesos, presenta baja sensibilidad y el tipo de afectación intersticial (edema pulmonar, fibrosis pulmonar, entre otros) no es fácilmente diferenciable.

Falta por estudiar si la utilidad que ha demostrado esta técnica en la EPI de la SSc es extrapolable a la EPI de otras enfermedades autoinmunes sistémicas, estandarizar los protocolos de recogida de líneas B, definir la utilidad de signos ecográficos como el engrosamiento pleural para identificar enfermedad parenquimatosa subyacente o validar la ecografía pulmonar frente a otros índices de TCAR que exploren parámetros más concretos de la EPI (como por ejemplo índices de extensión).

Tabla 2: Resumen de los diferentes estudios realizados con ecografía torácica para la evaluación de la neumopatía intersticial en las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Autor	Transductor	Pacientes	Índice estudiado	Comparado con	Conclusión
Doveri (2008)	Sectorial	-30 pacientes con esclerodermia	-Recuento de líneas B con método de Jambrík modificado (72 puntos ecográficos)	-TCAR: de 0 a 3 -Presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía -Tipo de esclerodermia -Anti-Scl70	-Correlación entre índice de líneas B y TCAR -Ausencia de correlación entre la presión arterial pulmonar sistólica y el TCAR -Número de líneas B igual en esclerodermia difusa y limitada -Mayor número de líneas B en los pacientes positivos para anti-Scl70
Gargagni (2009)	Sectorial	-33 pacientes con esclerodermia (solapamiento con la muestra de estudio anterior)	-Recuento de líneas B con método de Jambrík modificado (72 puntos ecográficos)	-Escala de TCAR de Warrick (0 a 30) -Tipo de esclerodermia	-Correlación del índice de líneas B con el de Warrick -Mayor número de líneas B en los pacientes con esclerodermia difusa
Delle Sedie (2010)	Lineal y sectorial	-25 pacientes con esclerodermia (solapamiento con la muestra de los dos estudios anteriores)	-Recuento de líneas B con método de Jambrík modificado con los dos transductores (72 puntos ecográficos)	-Escala de TCAR de Warrick (0 a 30)	-Buena correlación entre los resultados de los dos transductores -Correlación entre índice de líneas B y de Warrick con los dos transductores -Puntos de corte diferentes para detectar EPI según el transductor -Sensibilidad (60-70%) y especificidad (85%) para detectar EPI
Gutiérrez (2011)	Convexa	-36 pacientes con EPI por diferentes enfermedades del tejido conectivo	-Recuento de líneas B con el método de Jambrík modificado (50 puntos ecográficos) -Recuento de líneas B con el método de Jambrík simplificado (14 puntos ecográficos)	-Escala de TCAR de Warrick (0 a 30)	-Alta correlación entre las dos escalas ecográficas -Alta correlación de las dos escalas ecográficas con la de TCAR -Alta correlación intra e interobservador de las dos escalas -Escala simplificada más rápida
Tardella (2012)	Convexa	-34 pacientes con EPI por diferentes enfermedades del tejido conectivo (solapamiento con muestra de estudio anterior)	-Recuento de líneas B con método de Jambrík modificado (50 puntos ecográficos) categorizado (normal <10 líneas B, grado 1 de 11 a 20 líneas B, grado 2 de 21 a 50 líneas B, grado 3 si más de 50 líneas)	-Escala de TCAR de Warrick (0 a 30)	-Correlación entre escala de líneas B y la de Warrick -Correlación positiva entre la escala de líneas B y la DLCO

Continua en la página siguiente

Moazedi-Fuerst (2012)	Lineal	-25 pacientes con esclerodermia -40 voluntarios sanos	-Presencia de líneas B en 18 puntos ecográficos categorizado en 3 grupos -Presencia de engrosamiento pleural en 18 puntos ecográficos categorizado en tres grupos -Presencia de nódulos pleurales en 18 puntos ecográficos categorizado en tres grupos	-TCAR (EPI/no EPI)	-Mayor escala de líneas B y de engrosamiento pleural en pacientes que en controles -Mayor escala de líneas B y de engrosamiento pleural en pacientes con EPI que sin ella
Aghdashi (2013)	Lineal	-31 pacientes con EPI por diferentes enfermedades del tejido conjuntivo (probable solapamiento de muestra con estudio de Mohammadi)	Recuento de líneas B en 10 puntos ecográficos (positivo si > 5 líneas)	-TCAR (EPI/no EPI)	-La ecografía para detectar EPI presentó una sensibilidad del 73.58%, una especificidad del 88.23%, un valor predictivo positivo del 95.12% y un valor predictivo negativo del 51.72% -Solapamiento de resultados con el estudio de Mohammadi
Barskova (2013)	Sectorial	-58 pacientes con esclerodermia	-Recuento de líneas B con método de Jambrak modificado (72 puntos ecográficos) -Ecografía positiva si se detectaban más de 3 líneas en dos puntos ecográficos adyacentes o más de 5 en total	-TCAR (EPI/no EPI)	-Mayor escala de líneas B y de engrosamiento pleural en pacientes con EPI que sin ella -Sensibilidad y valor predictivo negativo del 100%
Mohammadi (2014)	Lineal	-70 pacientes con esclerodermia (probable solapamiento de muestra con estudio de Aghdashi)	-Recuento de líneas B en 10 puntos ecográficos categorizado (normal ≤ 5 líneas), leve de 6 a 15 líneas, moderado de 16 a 30 líneas y grave más de 30 líneas	-Escala de TCAR de Warrick (0 a 30)	-Correlación entre escala de líneas B y de Warrick -La ecografía para detectar EPI presentó una sensibilidad del 73.58%, una especificidad del 88.23%, un valor predictivo positivo del 95.12% y un valor predictivo negativo del 51.72% -Solapamiento de resultados con el estudio de Aghdashi.
Hasan (2014)	Convexa	-61 pacientes con EPI de diferente etiología	-Distancia entre líneas B detectadas en 4 zonas pulmonares	-Escala de TCAR de Warrick (0 a 30) -PFRs y gasometría arterial	-Correlación entre la distancia de las líneas B y la escala de Warrick -Correlación entre la distancia de las líneas B y la DLCO, la CVF, la capacidad pulmonar total y la pO2 -Los pacientes con opacidades en vidrio deslustrado presentaron líneas B menos separadas que los pacientes con fibrosis extensa y panalización

Abreviaturas: Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), pruebas de función respiratoria (PFRs), capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), capacidad vital forzada (CVF), presión parcial de oxígeno (pO2)

4. RESONANCIA MAGNÉTICA PULMONAR EN LA NEUMOPATÍA INTERSTICIAL ASOCIADA A LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

La RM es una técnica radiológica que permite detectar la relajación del campo magnético de los núcleos de átomos de número impar de protones o neutrones. De éstos átomos, el más utilizado para fines de diagnóstico por la imagen es el ^1H , dado que es el isótopo más abundante de hidrógeno en la naturaleza (99% del total), formando parte fundamental de la molécula de agua.

Por esto, el pulmón ha sido tradicionalmente un territorio vetado a la aplicación de la RM en diagnóstico médico, ya que su alto contenido en aire, pobre en agua, hace que la cantidad absoluta de átomos de ^1H sea muy inferior al resto de tejidos del organismo y por tanto las imágenes obtenidas sean de menor resolución. Por otra parte, el movimiento de la caja torácica dificulta la obtención de imágenes de calidad, problema que ha sido resuelto en parte con el desarrollo de sistemas de sincronización de la imagen con los movimientos respiratorios y cardíacos^{281,282}.

Aunque la información al respecto es escasa, las publicaciones existentes sugieren al menos tres posibles aplicaciones de la RM pulmonar en la EPI: la evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad, la visualización y el reconocimiento de los cambios morfológicos y sus patrones y el estudio de los parámetros funcionales de las estructuras parenquimatosas, tales como el realce del contraste y la perfusión²⁸².

Dado que, como se ha comentado previamente, la señal de RM es proporcional a la densidad de los protones, los infiltrados alveolares se observan en las imágenes potenciadas en T2, como áreas hiperintensas sobre un fondo oscuro que es el

parénquima pulmonar normal. Cuando este realce no oculta las estructuras vasculares, estas áreas son equivalentes a los infiltrados en vidrio esmerilado de la TCAR. Las opacidades más densas se observan como consolidaciones, y pueden evaluarse fácilmente con la RM. Al igual que las consolidaciones, los infiltrados intersticiales aumentan la intensidad de la señal de RM, presentándose como bandas curvilíneas, nódulos y reticulaciones, que pueden estar asociados a un grado variable de distorsión del parénquima. Los cambios fibróticos que afectan a amplias zonas de la periferia del pulmón y de la región perihiliar se visualizan generalmente bien en las imágenes potenciadas en T2, aunque se debe tener en cuenta la posibilidad de que el realce de señal se deba a agua intersticial extracelular en aquellos pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca congestiva. Cambios sutiles en las regiones subpleurales pueden ser más difíciles de visualizar, sobre todo cuando no existe distorsión del parénquima pulmonar acompañante, siendo en este aspecto muy superior la TCAR a la RM²⁸².

En el año 1984 se presentaron los primeros trabajos en los que se exploraba la aplicabilidad de la RM para el estudio de la neumopatía intersticial inducida por radiación²⁸³, pero no fue hasta el año 1987 que McFadden et al²⁸⁴ estudiaron por medio de RM las enfermedades pulmonares infiltrativas crónicas, detectando que los pacientes más graves presentaban mayor densidad protónica y que esta disminuía tras el tratamiento de la enfermedad (resumen de los estudios en Tabla 3).

Posteriormente, se demostró que, aunque la TC era superior a la RM para la detección de fibrosis y el estudio del parénquima pulmonar, las áreas de opacidad en vidrio deslustrado y su evolución con el tiempo se podían valorar bien por RM, correspondiéndose anatomo-patológicamente con áreas de alveolitis activa o infiltrados del espacio aéreo²⁸⁵⁻²⁸⁷. El realce de las lesiones pulmonares de neumopatía intersticial

con gadolinio también se ha asociado con la actividad inflamatoria de la enfermedad^{287,288}.

En varios trabajos se estudia la RM de alto campo para evaluar la extensión y la cronicidad de la neumopatía intersticial, apreciándose una alta sensibilidad para detectar segmentos pulmonares afectados²⁸⁹ y una muy buena capacidad, incluso ligeramente superior que la TC, para discriminar entre formas agudas o crónicas²⁹⁰.

También se han utilizado otras técnicas de RM menos convencionales para el estudio de la neumopatía intersticial, como la RM con realce de oxígeno y la RM con tiempos de eco ultracortos. Ambas técnicas fueron capaces de discriminar entre los pacientes con EPI y aquellos que no la presentaban, correlacionándose la media de T2* (el tiempo de relajación espín-espín, una medida de la inhomogeneidad del campo magnético) y de realce de oxígeno de los puntos de interés con los parámetros de función respiratoria, con la gravedad de los índices de TC y con los valores de KL-6, un marcador sérico de actividad de la neumopatía intersticial^{291,292}.

En resumen, en la EPI asociada a las ETC, la RM pulmonar podría tener su aplicación en el cribado de pacientes asintomáticos, en el seguimiento de pacientes con EPI ya conocida o para la valoración de su actividad. Sus principal ventaja es la ausencia de radiaciones ionizantes, presentando como desventajas el coste de las instalaciones requeridas, especialmente si se realiza RM de alto campo; la necesidad para ciertos estudios de contraste con gadolinio, lo que limita su uso en pacientes con insuficiencia renal y la limitación de aplicar esta técnica a pacientes con implantes corporales ferromagnéticos o a pacientes que padecan un cierto grado de claustrofobia.

A pesar de la experiencia acumulada con la RM pulmonar en la EPI de las ETC aún quedan muchas dudas por despejar en cuanto a su uso. La mayoría de los estudios se han aplicado a muestras heterogéneas de EPI de diferente etiología, pero se

desconoce si la utilidad que ha demostrado esta técnica a nivel general es también extrapolable a la EPI de enfermedades autoinmunes sistémicas concretas. Por otra parte son necesarios índices que permitan estandarizar la recogida de datos de RM, comprobar su correlación con los diferentes índices de TCAR utilizados en la EPI de las ETC y optimizar los requerimientos técnicos de la RM para cada una de las aplicaciones clínicas, pudiéndose así acortar los tiempos de exploración o rentabilizar el uso de RM de alto campo y el contraste con gadolinio.

Tabla 3: Resumen de los diferentes estudios realizados con resonancia magnética pulmonar para la evaluación de la neumopatía intersticial.

Autor	Potencia y secuencia de RM	Pacientes	Índice estudiado	Comparado con	Conclusión
McFadden (1987)	-0,15T -Secuencias potenciadas en T1 y T2	-34 pacientes con EPI de distinta etiología	-Índice de RM -Tiempos de relajación	-Índice de radiografía simple -Índice de la gammagrafía con galio -DLCO	-Mayor densidad protónica en los pacientes más graves -Disminución de la densidad protónica con el tratamiento -Los tiempos de relajación no mostraron utilidad para valorar la actividad de la EPI
Muller (1992)	-1,5T -Secuencias potenciadas en T1, T2 y densidad protónica	-25 pacientes con EPI de distinta etiología	-Imágenes de RM	-Imágenes de TC -Biopsia pulmonar	-TC superior a RM para detección de fibrosis y valoración del parénquima pulmonar -Correcta valoración de áreas de densidad en vidrio deslustrado por RM -Las áreas de densidad en vidrio deslustrado se correspondieron con zonas de alveolitis activa o infiltrados de la vía aérea -RM y TC valoraron de igual manera la evolución de las áreas en vidrio deslustrado
Primack (1994)	-1,5T -Secuencias potenciadas en T1, T2 y densidad protónica	-22 pacientes con EPI de distinta etiología	-Imágenes de RM	-Biopsia pulmonar	-86% (12 de 14) de los pacientes con opacificación parénquimatosa presentaron un proceso inflamatorio agudo en la biopsia -100% (5 pacientes) de las RM con reticulación se correspondieron con fibrosis pulmonar -El patrón nodular (3 pacientes) se correspondió con sarcoidosis
Gaeta (2000)	-1,5T -Secuencias potenciadas en T1 antes y después de la administración de gadolinio	-25 pacientes con EPI de distinta etiología	-Realce de contraste con gadolinio	-Lavado broncoalveolar -Gammagrafía pulmonar con galio -ECA -Biopsia pulmonar	-De los 17 pacientes con EPI activa, 14 presentaron realce lesional -Ninguno de los 8 pacientes sin enfermedad activa presentó realce lesional
Lutterbey (2005)	-3T -Secuencias potenciadas en T2	-15 pacientes con EPI de distinta etiología	-Imágenes de RM	-Imágenes de TC	-93% de los segmentos afectados por TC presentaban también afectación por RM -El 7% de segmentos detectados como falsos negativos por la RM presentaban lesiones no agudas por la TC

Continua en la página siguiente

Lutterbey (2007)	-3T -Secuencias potenciadas en T2	-21 pacientes con EPI de distinta etiología	-Imágenes de RM	-Diagnóstico integral clínico-radiológico por parte de un neumólogo -Imágenes de TC	-RM (72% de concordancia) superior a TC (62% de concordancia) o TCAR (58% de concordancia) para identificar la cronicidad de la EPI con respecto al diagnóstico clínico-radioológico integral
Molinari (2007)	-3T -Secuencia IR-HASTE antes y después de administración de O2	-12 voluntarios sanos -10 pacientes con EPI de distinta etiología	-MRER	-DLCO -Constante de difusión -Presión parcial de O2 -Saturación de O2	-MRER menor en pacientes que en voluntarios (36,7 vs 81,7; p=0,001) -Correlación entre el MRER y la DLCO (r=0,64; p=0,002), la constante de difusión (r=0,75; P=0,001), la saturación (r=0,70; p<0,001) y la pO2 (r=0,77; p<0,001)
Yi (2008)	-3T -Secuencias potenciadas en T2 y dinámicas potenciadas en T1 antes y después de la administración de gadolinio	-26 pacientes con EPI de distinta etiología	-Realce de contraste temprano en secuencias dinámicas -Intensidad en secuencias potenciadas en T2	-Biopsia pulmonar	-82% de las áreas de biopsia con actividad inflamatoria presentaban un realce precoz de contraste en los estudios dinámicos (p < 0,001) -53% de las áreas de biopsia con actividad inflamatoria presentaban una alta intensidad de señal en las secuencias potenciadas en T2 (p=0,001)
Ohno (2013)	-1,5T -Secuencia HASTE antes y después de administración de O2	-36 pacientes con EPI por diferentes ETC -15 pacientes con ETC sin EPI	-MRER -TCAR (índice de Warrick) -PFRs -KL-6	-MRER menor en los pacientes con EPI (p=0,001) -El MRER y el índice de TCAR se correlacionaron entre si (r=0,42, p<0,05) y con las PFRs y los niveles de KL-6 (0,61 ≤ r ≤ 0,79, p<0,05).	
Ohno (2013)	-3T -Secuencia con tiempos de eco ultracortos	-18 pacientes con EPI por diferentes ETC -8 controles sanos	-Media de T2* en las regiones de interés	-TCAR (índice de Warrick) -PFRs -KL-6	-Media de T2* mayor en pacientes que en controles (p=0,002) -Correlación de la media de T2* con el %VC, el %DLCO, la determinación de KL-6 sérica y el índice de TCAR (p<0,05)

Abreviaturas: *Enfermedad pulmonar intersticial (EPI), resonancia magnética (RM), capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), tomografía computarizada (TC), pruebas de función respiratoria (PFRs), volumen corriente (VC), media de tasa de realce relativa de los puntos de interés (MRER)*

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La TCAR es la prueba de referencia para la valoración de las alteraciones estructurales del parénquima pulmonar en la EPI de las enfermedades autoinmunes sistémicas, también denominadas enfermedades del tejido conectivo. Junto con las PFRs, esenciales para el estudio del funcionalismo pulmonar de estos pacientes, la TCAR es la herramienta más útil en la monitorización y seguimiento de la evolución de la EPI a lo largo del tiempo^{1,4}.

Muchos de los pacientes que presentan ETC son jóvenes, algunos incluso niños o mujeres gestantes, y las radiaciones ionizantes de la TCAR son potencialmente oncogénicas o lesivas para tejidos en desarrollo, lo que es motivo de preocupación y limita la generalización de su uso²⁵¹.

Son pues necesarias técnicas de imagen, como la ecografía o la resonancia magnética pulmonar, que no utilicen radiaciones ionizantes y que puedan sustituir con garantías a las ya existentes en la ayuda al diagnóstico y seguimiento de la neumopatía intersticial en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

Esta tesis doctoral pretende arrojar algo más de luz sobre la posible utilidad en la práctica clínica de exploraciones que no utilicen radiaciones ionizantes, potencialmente tóxicas o lesivas, y que ayuden al clínico tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y toma de decisiones terapéuticas en la EPI que acompaña a las ETCs.

Entre las enfermedades autoinmunes sistémicas, son aquellas del espectro de la esclerodermia y la miopatía inflamatoria, especialmente el síndrome por anticuerpos antisintetasa, las que con mayor frecuencia presentan EPI. Así pues, la población a estudio en esta tesis doctoral se circunscribirá a estos dos grupos de pacientes.

6. OBJETIVOS

1. Analizar la utilidad de la ecografía pulmonar en el estudio de la neumopatía intersticial en pacientes con miositis y esclerodermia.
 - a. Determinar la validez de las líneas B ecográficas como prueba diagnóstica para el estudio de la afectación pulmonar intersticial en pacientes con SSc y SAA.
 - b. Comparación de los resultados ecográficos obtenidos con la TCAR y con los hallazgos del funcionalismo respiratorio (PFRs) en ambas enfermedades.
2. Identificar nuevos signos ecográficos que ayuden a definir mejor las alteraciones del parénquima pulmonar secundarias al SAA y a la SSc.
 - a. Estudiar la validez de la irregularidad pleural ecográfica como prueba diagnóstica para el estudio de la afectación pulmonar intersticial en pacientes con SSc y SAA.
 - b. Comparación de la irregularidad pleural con la TCAR y con los hallazgos del funcionalismo respiratorio (PFRs) en ambas enfermedades.
 - c. Utilidad de la irregularidad pleural en la toma de decisiones clínicas en pacientes con EPI secundaria a SSc.
3. Determinar la validez de la RM pulmonar en comparación con la TCAR como prueba diagnóstica para el estudio de la extensión de la afectación pulmonar intersticial en la SSc.
 - a. Determinar la equivalencia de la TCAR y la RM para el diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas en pacientes con EPI secundaria a SSc.

III. PACIENTES, MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

El cuerpo de esta tesis doctoral está formado por tres estudios independientes, diseñados para dar respuesta a los objetivos planteados. Estos estudios son los siguientes:

- Correlación de las líneas B ecográficas con la TCAR y las PFRs en el SAA.
- Estudio de la irregularidad pleural como nuevo signo ecográfico de EPI en la SSc y el SAA.
- Comparación de una secuencia rápida de RM torácica de 1.5T con la TCAR para la valoración de la extensión de la EPI en pacientes con esclerodermia.

En primer lugar se realizará una descripción de las características de material y métodos comunes a los diferentes estudios para luego exponer una descripción de las particularidades y los resultados correspondientes a cada uno de los proyectos.

Material y métodos comunes

7. MATERIAL Y MÉTODOS COMUNES

7.1. ECOGRAFÍA TORÁCICA

Se utilizó un equipo de ecografía MyLabTwice (Esaote, Genoa) con una sonda lineal LA527 de 5cm de longitud y 5 MHz de amplitud de onda²⁷⁸. El examen se realizó con los pacientes en posición supina para registrar los puntos ecográficos anteriores (hasta 28), y en sedestación para los posteriores (hasta 44). Los 72 puntos ecográficos se correspondieron con la distribución anatómica definida por Gargani²⁷². Se excluyeron los puntos ecográficos con escaso parénquima pulmonar o ausencia de superficie pleural, en donde no pueden detectarse signos ecográficos asociados a EPI (Figura 2).

7.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN

La TCAR se realizó mediante un escáner espiral (Philips Brilliance 64) con 64 filas de detectores y 0,75 segundos de tiempo de rotación. A todos los pacientes se les practicó una vista preliminar anteroposterior, realizándose a continuación de 25 a 35 cortes tomográficos al final de la inspiración, en apnea, desde el vértice del pulmón a la base, ya fuera en posición supina o en decúbito prono. Los parámetros de adquisición fueron los siguientes: modo secuencial, de 1 mm de colimación y 10 mm de intervalo, la corriente del tubo fue de 150 mA de promedio (dependiendo de la constitución del paciente), y la tensión del tubo 120 kV. Se utilizó un filtro de reconstrucción de hueso con ventana de pulmón. No se administró contraste intravenoso. La duración de la adquisición TCAR fue de 20 a 30 segundos y la matriz fue de 512-512, calculándose que la dosis absorbida fue de entre 5 y 7 mSv. La afectación pulmonar detectada por TCAR se cuantificó a través del índice de Warrick (Figura 3)²⁹³ para los estudios de EP y por medio del índice de Kazerooni²⁹⁴ modificado por Tashkin¹⁰ para los de RMN

(Figura 4). En los pacientes con esclerodermia, cuando resultó apropiado, se utilizó también el índice de Wells⁹⁸ para cuantificar la extensión de la EPI (Figura 5) y el algoritmo de Goh¹¹¹ para clasificarla en limitada o extensa (Figura 6).

7.3. PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Las espirometrías se realizaron utilizando el MasterLab Pro lung function measurement system (Jaeger GmbH, Wuerzburg, Germany). Los valores de referencia fueron aquellos propuestos por Roca²⁹⁵ para la población mediterránea, siendo indicativos de restricción aquellos con valores de capacidad vital forzada (CVF) <80% del valor esperado, volumen espiratorio máximo en 1 segundo <70% y/o difusión mediante el coeficiente de transferencia de oxígeno (DLCO) <75% -este último mediante el método de respiración única, *single-breath*-.

Figura 2. Plantilla de recogida de datos de ecografía pulmonar en que se registró la presencia de líneas B, irregularidad pleural y nódulos pleurales en cada uno de los 72 puntos anatómicos señalados.

Lado izquierdo

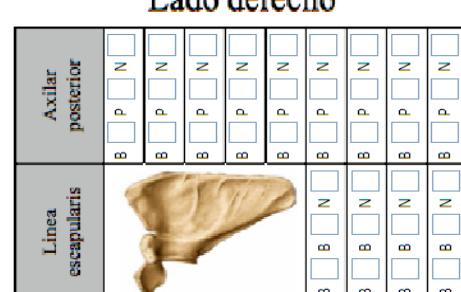
PUNTOS ECOGRÁFICOS ANTERIORES

Medio-axilar	Axilar anterior	Medio clavicular	Para esternal	Espacio intercostal	Para esternal	Medio clavicular	Axilar anterior	Medio-axilar
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	2	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	3	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	4	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	5				

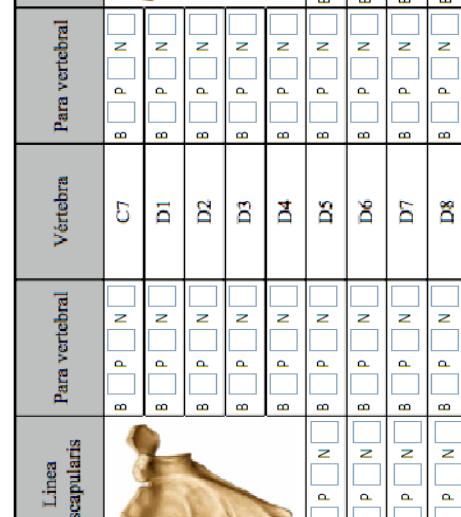
Lado derecho

PUNTOS ECOGRÁFICOS POSTERIORES

Axilar posterior	Línea escapularis	Para vertebral	Vértebra	Para vertebral	Línea escapularis	Axilar posterior
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	C7	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	D1	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	D2	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	D3	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	D4	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	D5	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	D6	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	D7	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	D8	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>



Lado izquierdo



Lado derecho

B: Presencia de líneas B (artefacto lineal vertical hiperecoico perpendicular a la línea pleural que se extiende, sin desvanecerse, desde la parte inferior de la pantalla, moviéndose de forma sincrónica con deslizamiento pulmonar).

P: Presencia de irregularidad pleural (pérdida de la imagen lineal hiperecoica pleural normal).

N: Presencia de nódulos pleurales.

Figura 3. Índice de Warrick. Puntuación de 0 a 30 puntos, resultado de sumar los índices de afectación de extensión.

Índice de afectación*	Puntos	Índice extensión*	Puntos
Vidrio esmerilado	1	1-3 segmentos	1
Margenes pleurales irregulares	2	4-9 segmentos	2
Líneas septales o subpleurales	3	>9 segmentos	3
Panal de abeja	4		
Quistes subpleurales	5		

*Suma de la puntuación de cada una de las alteraciones radiológicas presentes en la tomografía computarizada, de 0 (ninguna alteración) a 15 puntos (más de 9 segmentos afectados por cada una de las 5 alteraciones radiológicas del índice de afectación)

Figura 4. Índice de Tashkin. Tres zonas de cada pulmón se puntuaron de 0 a 4 en función de la extensión de cada una de las alteraciones radiológicas evaluadas (vidrio esmerilado, fibrosis pulmonar, “panal de abeja” y enfisema).

Se calcularon índices de vidrio esmerilado, fibrosis pulmonar, “panal de abeja” y enfisema que fueron de 0 a 24 puntos, resultado de sumar las puntuaciones de cada una de las alteraciones radiológicas en las 6 zonas pulmonares. También se calculó un índice global de extensión, de 0 a 96 puntos, resultado de sumar la puntuación de todas las alteraciones radiológicas en las 6 zonas pulmonares.

Para facilitar la interpretación de los índices se expresaron como porcentaje de su valor máximo.

En la figura se muestra un ejemplo que se correspondería con un índice global de 10 puntos (9,6%) resultado de sumar la puntuación de vidrio esmerilado (4 puntos; 16,7%), de fibrosis (6 puntos; 25%), de panal de abeja y de enfisema (0 puntos ambos; 0%).

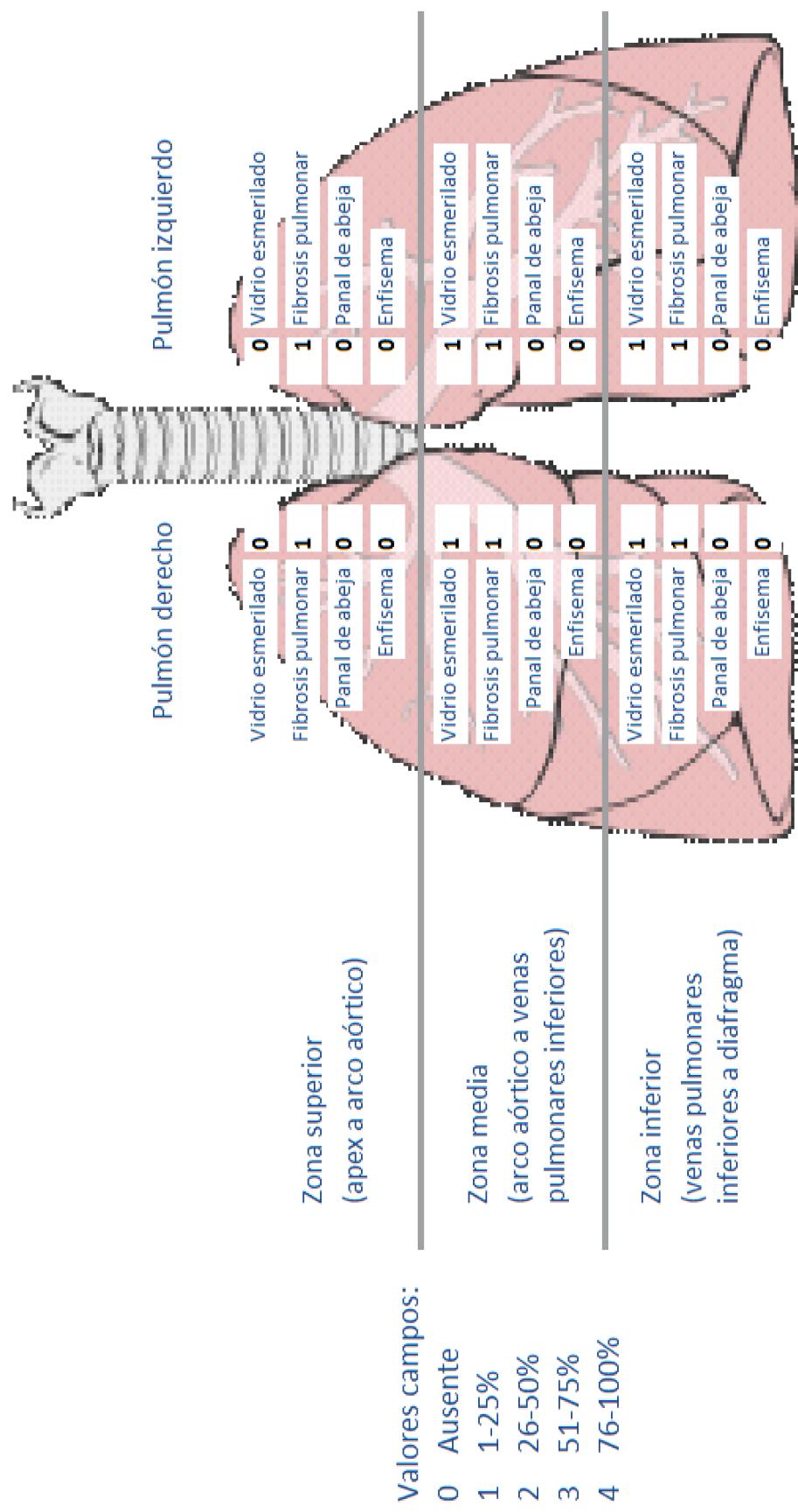


Figura 5. Índice de Wells. El índice de extensión global de la neumopatía intersticial va de 0 a 100%, resultado de calcular la media de extensión de la enfermedad en las 5 regiones pulmonares. En cada región se indica el porcentaje del global que es debido a reticulación, siendo el resto vidrio esmerilado, dato con el que se puede deducir, por medio de una simple operación matemática, el porcentaje global de reticulación y de vidrio esmerilado. También se indica el tipo de reticulación categorizado en 4 niveles. En el ejemplo de la figura estaríamos ante un índice de extensión global del 26%, con unos porcentajes globales de vidrio esmerilado de 13,45% y de reticulación de 12,55%, a expensas de panal de abeja microquistico.

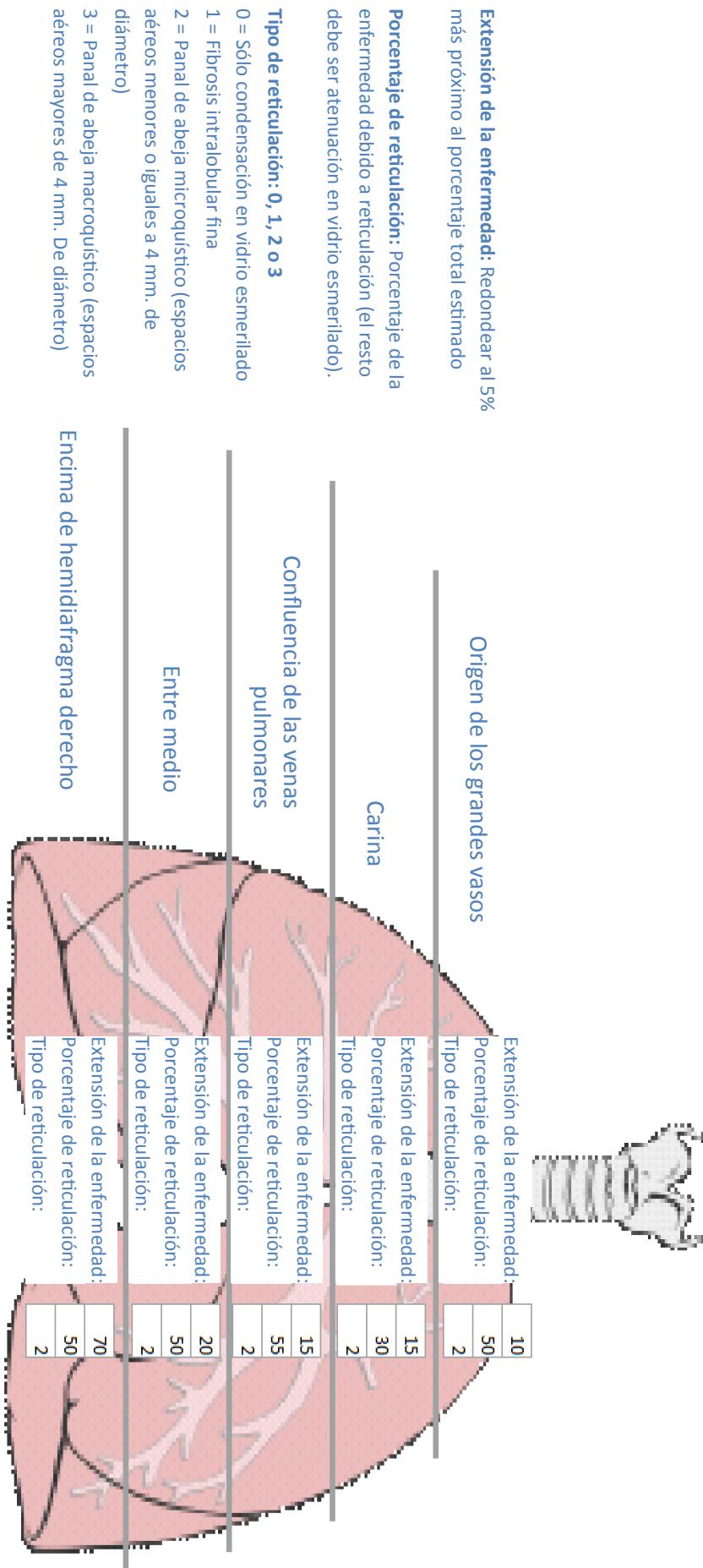
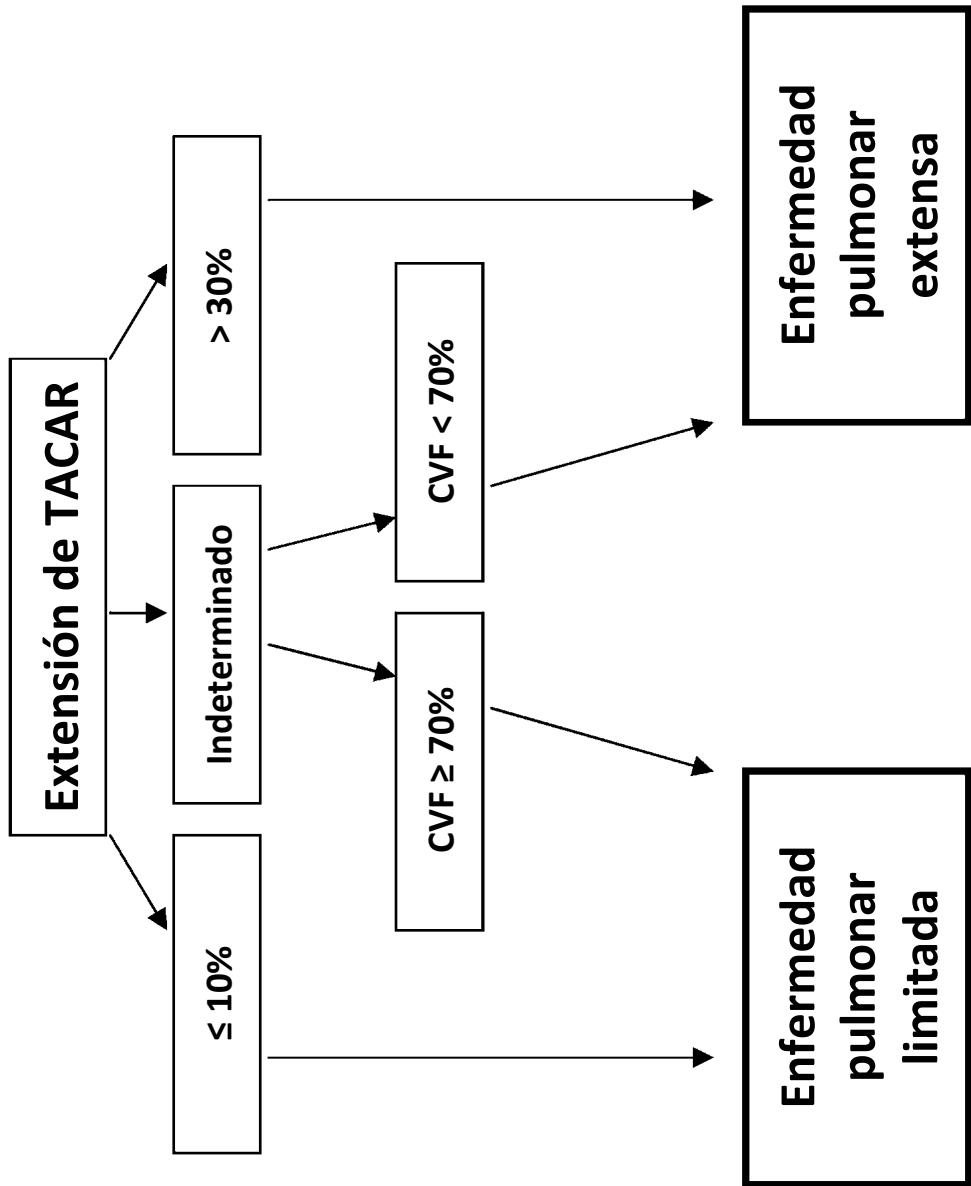


Figura 6. Algoritmo de Goh. Clasifica la neumopatía intersticial en limitada o extensa en función del resultado del índice global de Wells y de la capacidad vital forzada (CVF).



Primer estudio

**Correlación de las líneas B ecográficas con la
tomografía computarizada de alta resolución y
las pruebas de función respiratoria en el
síndrome por anticuerpos antisintetasa**

8. CORRELACIÓN DE LAS LÍNEAS B ECOGRÁFICAS CON LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN Y LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA EN EL SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA

El objetivo de este estudio fue determinar la correlación de las líneas B ecográficas con el índice de Warrick de afectación pulmonar por TCAR.

8.1. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

8.1.1. Pacientes

En este estudio se incluyeron sujetos de la cohorte de pacientes con SAA del hospital Vall d'Hebron de Barcelona con diversos grados de EPI, que consultaron consecutivamente en nuestra clínica ambulatoria especializada de enero a diciembre de 2011. Todos los pacientes presentaron positividad para un anticuerpo antisintetasa y dos manifestación clínicas características del SAA²⁹⁶, el diagnóstico de DM/PM se estableció según los criterios de Bohan y Peter^{132,133} y el de enfermedad pulmonar intersticial utilizando los criterios de la ATS²⁰. Todas las pruebas fueron realizadas por operadores independientes que desconocían los resultados de las otras exploraciones o las características clínicas de los pacientes. El investigador principal recogió los datos a medida que se realizaron las diferentes pruebas. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del hospital [PR (AG) 186/2011] y los pacientes dieron su consentimiento informado.

8.1.2. Tomografía computarizada de alta resolución

La TCAR se realizó según el protocolo indicado anteriormente cuantificándose la afectación pulmonar a través del índice de Warrick (Figura 7 c-g)²⁹³.

8.1.3. Ecografía pulmonar

Se estudiaron las líneas B ecográficas (Figura 7b) según el protocolo indicado anteriormente, definiéndose como un artefacto lineal vertical hiperecoico y perpendicular a la línea pleural, que se extiende, sin desvanecerse, desde la parte inferior de la pantalla, moviéndose de forma sincrónica con el deslizamiento pulmonar²⁹⁷.

8.1.4. Pruebas de función respiratoria

Las PFRs se realizaron según se indicó anteriormente.

8.1.5. Detección de autoanticuerpos

La detección de anticuerpos antisintetasa (anti-Jo-1, -PL-7, -PL-12, -EJ y -OJ) se realizó mediante inmunoblot en papel (Myositis Profile Euroline®, Euroimmun, Lübeck, Germany)²⁹⁸. Asimismo, en todos los casos se practicó un estudio por inmunoprecipitación de RNA y proteínas a partir de extractos celulares de células HeLa, lo que permitió confirmar los diferentes anticuerpos²⁹⁹. Sólo se incluyeron pacientes en los que se confirmó la presencia del anticuerpo antisintetasa con al menos dos técnicas de laboratorio, siendo una de ellas siempre la inmunoprecipitación, y la otra enzimoinmunoanálisis o inmunoblot.

8.1.6. Análisis estadístico

Se utilizó una muestra de conveniencia en que se invitó a participar a todos aquellos pacientes que durante el periodo de estudio cumplían los criterios de inclusión. Las variables continuas se expresaron como mediana, primer y tercer cuartil (Q1-Q3) y los porcentajes, en todos aquellos casos en que resultó apropiado, con un intervalo de confianza del 95%. Se definió un punto ecográfico positivo como aquel con al menos una línea B (haciendo innecesario delimitar un número máximo de líneas B por punto ecográfico, con el objetivo de incrementar la reproducibilidad del estudio). Para describir apropiadamente los resultados de las líneas B y ajustar los resultados al tamaño pulmonar del paciente (evitando por tanto puntuaciones disminuidas en aquellos pacientes con tamaños pulmonares pequeños) se calculó el porcentaje de puntos ecográficos positivos dividiendo el número de puntos ecográficos positivos por el número de puntos ecográficos estudiados por paciente. La correlación entre el porcentaje de puntos ecográficos positivos y los hallazgos de TCAR se calculó usando el coeficiente de correlación de Pearson (r).

El análisis estadístico se realizó con SPSS v.20 y Stata v.12. El grado de significación se estableció en un valor *p* inferior a 0,05. Se utilizó el programa Microsoft Excel para realizar las tablas de distribución anatómica.

Se calculó la potencia estadística del estudio para lograr los coeficientes de correlación descritos en la bibliografía médica en pacientes con esclerodermia (entre 0,7 y 0,9)^{277,280}.

8.2. RESULTADOS

Durante el periodo de 12 meses que duró el estudio se analizaron 21 pacientes consecutivos (mediana de edad 48 [Q1-Q3: 39-64] años, 13 mujeres) con SAA y diversos grados de EPI seguidos en la consulta externa. No se perdió ningún paciente durante el estudio. Diecisiete pacientes fueron positivos para anti-Jo-1, dos para anti-PL-12 , y dos más para anti-PL-7 . Los pacientes se clasificaron como DM (13 casos) o PM (6 casos) probable o definitiva; el resto (2 casos) tenían EPI asociada a SAA sin miositis.

8.2.1. Análisis descriptivo

En cada paciente se examinaron una mediana de 59 (Q1-Q3: 58-63) puntos ecográficos y una mediana de 26 (Q1-Q3: 18-36) mostraron líneas B, lo que representa el 44% (IC al 95%: 30%-61%) de todos los puntos estudiados. Las líneas B ecográficas se encontraron con mayor frecuencia en las regiones pulmonares posteroinferior y anterosuperior (Figura 8). La mediana de segmentos broncopulmonares afectados fue de 10 (Q1- Q3: 7-13) y la de puntuación de Warrick de 15 (Q1-Q3: 13-22). Las imágenes en vidrio deslustrado fueron las que afectaron al mayor número de segmentos (mediana 10 [Q1-Q3 : 6-12]), seguidas de los márgenes pleurales irregulares (mediana de 6 [Q1-Q3: 4-10]), y las líneas septales/subpleurales (mediana 6 [Q1-Q3: 0-10]). La mediana de FVC fue del 79% (Q1-Q3: 56%-84%), de volumen espiratorio forzado en el primer segundo del 84% (Q1-Q3: 64%-90%) y de DLCO del 49% (Q1-Q3: 39%-58%).

8.2.2. Correlación entre la TCAR y las PFRs con las líneas B ecográficas.

Se detectó un coeficiente de correlación de 0,1 ($p=0,6$) entre el porcentaje de puntos ecográficos con líneas B y la puntuación de la Warrick. El número de segmentos de TCAR con imágenes en vidrio deslustrado se correlacionó con el porcentaje de puntos ecográficos con líneas B ($r=0,44$, $p=0,05$). El coeficiente de correlación entre el número de segmentos broncopulmonares afectados por TCAR y el porcentaje de puntos ecográficos con líneas B fue 0,41 ($p=0,07$). No se detectó ninguna correlación significativa entre las PFRs y el porcentaje de puntos ecográficos con líneas B.

8.2.3. Potencia estadística del estudio

Se calculó un poder estadístico del 96% y del 99% para detectar una correlación de 0,7 y de 0,9 con una muestra de 21 pacientes, asumiendo un error alfa del 5%.

8.2.4. Identificación de la irregularidad pleural y nódulos pleurales

Durante la realización del estudio se detectó que los bordes pleurales presentaban irregularidades que impedían delimitar correctamente sus bordes, lo que dio lugar a la realización del siguiente proyecto. Se detectó un escaso número de nódulos pleurales, lo que no permitió extraer conclusiones de su análisis.

Figura 7. Imágenes mostrando: a) Punto ecográfico normal. b) Punto ecográfico con una línea B (flecha blanca). c) Imagen en vidrio esmerilado (flecha negra). d) Márgenes pleurales irregulares (flechas negras). e) Líneas septales/subpleurales (flechas negras). f) “Panal de abeja” (flecha blanca). g) Quistes subpleurales (flecha blanca).

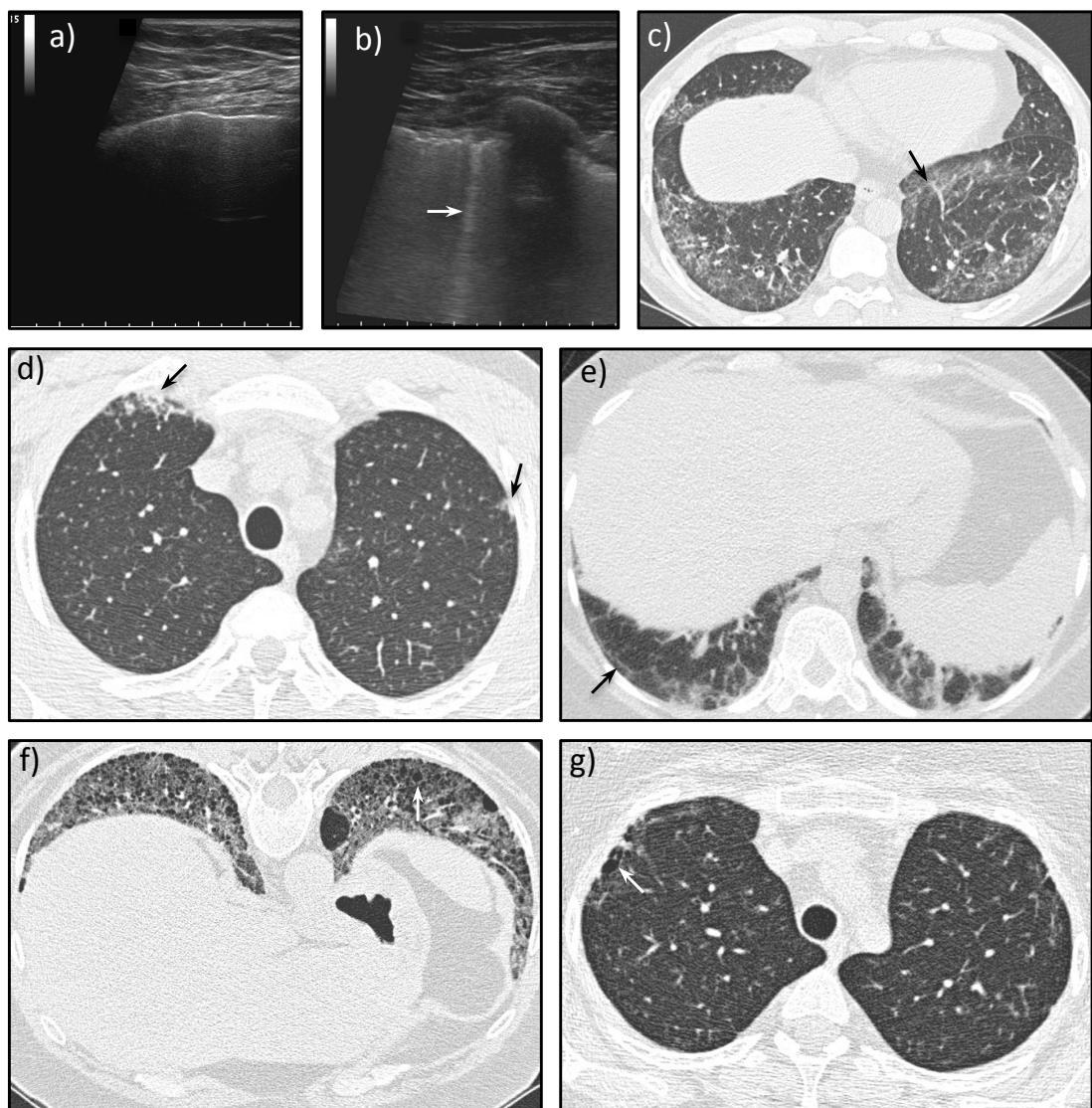


Figura 8. Distribución anatómica de las líneas B. Cada campo contiene la frecuencia absoluta de puntos ecográficos positivos de la muestra de pacientes. Las áreas posteroinferiores y anterosuperiores fueron las más afectadas.

a)

	Medio axilar	Axilar anterior	Medio clavicular	Para-esternal
Lado derecho	6	11	14	14
	2	7	11	8
	8	9	10	5
	8	7	8	6

Lado izquierdo

Espacio intercostal	Para-esternal	Medio clavicular	Axilar anterior	Medio axilar
2	14	11	6	5
3	6	10	11	7
4	7	12	9	6
5				

Corazón

b)

	Axilar posterior	Línea escapular	Para-vertebral
Lado izquierdo	1		4
	0		3
	2		3
	7		6
	11		13
	13	13	9
	13	14	12
	9	12	10
	4	3	3

Vértebra

	Para-vertebral	Línea escapular	Axilar posterior
Lado derecho	4		1
C7	2		1
D1	3		3
D2	6		7
D3	6		14
D4	7	10	13
D5	12	14	10
D6	10	12	11
D7	4	2	4
D8			

Segundo estudio

**Estudio de la irregularidad pleural como
nuevo signo ecográfico de neumopatía intersticial
en la esclerodermia y el síndrome por
anticuerpos antisintetasa**

9. ESTUDIO DE LA IRREGULARIDAD PLEURAL COMO NUEVO SIGNO ECOGRÁFICO DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL EN LA ESCLERODERMIA Y EL SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA.

El objetivo de este estudio fue determinar en pacientes con esclerodermia y síndrome por anticuerpos antisintetasa la capacidad de un nuevo signo ecográfico, la irregularidad pleural, para detectar la presencia de EPI, su correlación con el índice de Warrick y comparar su utilidad con la de las líneas B ecográficas. En los pacientes con esclerodermia también se estudió su correlación con el índice de Wells y su capacidad para discriminar formas limitadas de extensas de EPI según el algoritmo de Goh.

9.1. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

9.1.1. Pacientes

En este estudio se incluyeron pacientes de la cohorte de esclerodermia y de síndrome por anticuerpos antisintetasa del hospital Vall d'Hebron de Barcelona con diversos grados de EPI secundaria a sus respectivas ETC, sin cardiopatía significativa en el momento del estudio, reclutados entre el año 2011 y 2014. Todos los pacientes con esclerodermia cumplieron con los criterios clasificatorios de LeRoy³⁰⁰ y todos los sujetos con síndrome por anticuerpos antisintetasa presentaron positividad para un anticuerpo antisintetasa y dos manifestación clínicas características²⁹⁶. El diagnóstico de EPI se realizó según los criterios de la ATS²⁰. Todas las pruebas fueron realizadas por operadores independientes que no conocían los resultados de las otras pruebas o las características clínicas de los pacientes. El investigador principal recogió los datos a medida que se realizaron las diferentes pruebas. El protocolo del estudio fue aprobado

por el comité ético del hospital [PR (AG) 186/2011] y los pacientes dieron su consentimiento para los estudios efectuados.

9.1.2. Tomografía computarizada de alta resolución

La TCAR se realizó según el protocolo indicado anteriormente. La afectación pulmonar se cuantificó a través del índice de Warrick²⁹³ y en los pacientes con esclerodermia también con el índice de Wells⁹⁸, utilizando el algoritmo de Goh para clasificar la neumopatía intersticial en limitada o extensa¹¹¹.

9.1.3. Ecografía pulmonar

La EP se realizó según está explicado en la sección de “material y métodos comunes”. La línea B se definió como un artefacto lineal vertical hiperecoico perpendicular a la línea pleural que se extiende, sin desvanecerse, desde la parte inferior de la pantalla, moviéndose de forma sincrónica con deslizamiento pulmonar²⁹⁷. La irregularidad pleural se definió como la pérdida de la imagen lineal hiperecoica pleural normal (Figura 9).

9.1.4. Pruebas de función respiratoria

Tal y como está referenciado en la sección de material y métodos comunes.

9.1.5. Análisis estadístico

Se calculó la potencia estadística del estudio para lograr los coeficientes de correlación descritos en la bibliografía médica para las líneas B ecográficas en pacientes con esclerodermia (entre 0,7 y 0,9)^{277,280}.

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE). Se definió un punto ecográfico positivo para líneas B como aquel con al menos una línea B (haciendo innecesario delimitar un número máximo de líneas B por punto ecográfico, con el objetivo de incrementar la reproducibilidad del estudio). De igual manera, se definió un punto ecográfico positivo para irregularidad pleural si presentaba dicho signo. Para describir apropiadamente los resultados de las líneas B y las irregularidades pleurales y ajustar los resultados al tamaño pulmonar del paciente (evitando por tanto puntuaciones disminuidas en aquellos pacientes con tamaños pulmonares pequeños) se calculó el porcentaje de puntos ecográficos positivos dividiendo el número de puntos ecográficos positivos por el número de puntos ecográficos estudiados por paciente tanto para las líneas B ecográficas como para la irregularidad pleural. La correlación entre los hallazgos de TCAR y las PFRs con los índices ecográficos se calculó usando el coeficiente de correlación de Pearson (r). Se utilizó un test de Wilcoxon para comprobar la diferencia de índices ecográficos entre los pacientes con y sin EPI.

Para comparar el valor de la línea B y la irregularidad pleural para el diagnóstico de EPI se realizaron sus respectivas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*), calculándose el área bajo la curva con un intervalo de confianza al 95%. A modo de guía para interpretar el área bajo las curvas ROC se considera de 0,5 a 0,6 un test malo; de 0,6 a 0,75 un test regular; de 0,75 a 0,9 un test bueno; de 0,9 a 0,97 un test muy bueno y de 0,97 a 1 un test excelente. Para comparar el área bajo la curva de los diferentes índices se utilizó un test Chi cuadrado. El valor del índice de irregularidad pleural de la curva ROC que maximizó el índice de Youden se eligió como punto de corte óptimo para detectar EPI.

Se realizó un subanálisis de los pacientes con SSc y con SAA por separado, estudiándose los mismo parámetros en cada grupo que en el global. Además en los pacientes con SSc se estudió la correlación de los parámetros ecográficos con el índice de Wells y se calcularon las curvas ROC para clasificar correctamente la neumopatía en limitada o extensa según el algoritmo de Goh.

El análisis estadístico se realizó con Stata v.12, estableciéndose el grado de significación en un valor p inferior a 0,05.

9.2. RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se analizaron 37 pacientes (24 mujeres), 21 con síndrome antisintetasa y 16 con esclerodermia. Estos pacientes presentaron diversos grados de EPI (incluyendo 8 sin EPI, 2 de los cuales presentaban SAA).

9.2.1. Análisis descriptivo

En cada paciente se examinaron una media de 60,5 (DE 1,19) puntos ecográficos, de los cuales el 28,9% (DE 3,3%) presentaban irregularidad pleural y un 40,4% (DE 3,4%) líneas B. Se vieron afectados una media de 10,2 segmentos broncopulmonares (DE 0,9) por cualquier signo de EPI, siendo el promedio de puntuación de Warrick de 16,2 (DE 1,4). Las imágenes en vidrio deslustrado fueron las que afectaron al mayor número de segmentos en el índice de Warrick (media 9,4 [DE: 1]). La media de CVF fue del 72% (DE 3,1) y la de DLCO fue del 48% (DE 2,9).

9.2.2. Correlación entre la TCAR y las PFRs con las líneas B ecográficas y la irregularidad pleural en el total de la muestra

Analizando conjuntamente los pacientes con SAA y SSc sólo se detectó una correlación significativa entre el índice de líneas B ecográficas y el número de segmentos con vidrio esmerilado ($r=0,33$; $p=0,04$). El índice de Warrick, el número de segmentos totales afectados por EPI, la CVF y la DLCO no mostraron correlación con el índice de líneas B ecográficas.

Sin embargo, el índice de irregularidad pleural mostró una correlación significativa con el índice de Warrick ($r=0,59$; $p<0,001$), con el número de segmentos pulmonares afectados por EPI ($r=0,48$; $p=0,003$), con el número de segmentos pulmonares con vidrio esmerilado ($r=0,49$; $p=0,002$), con el número de segmentos

pulmonares con líneas septales o subpleurales ($r=0,42$; $p=0,009$), con el número de segmentos pulmonares con quistes subpleurales ($r=0,34$; $p=0,04$) y con el número de segmentos pulmonares con márgenes pleurales ($r=0,46$; $p=0,004$). La correlación fue cercana a la significación estadística con el porcentaje de CVF ($r=-0,31$; $p=0,06$) y con el índice de líneas B ($r=0,29$; $p=0,07$). El índice de irregularidad pleural no se correlacionó con el número de segmentos pulmonares con “panal de abeja” ni con el porcentaje de DLCO (Tabla 4).

9.2.3. Índices ecográficos entre pacientes con y sin neumopatía intersticial en la muestra total

El porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural fue mayor en los pacientes con EPI que en aquellos que no la presentaban (35% vs 6%, $p<0,001$), por el contrario el porcentaje de puntos ecográficos con líneas B no fue significativamente diferente en los pacientes con EPI respecto a los que no la presentaban (43% vs 33%, $p=0,3$).

9.2.4. Estudio de validez del índice de irregularidad pleural como prueba diagnóstica de neumopatía intersticial en la muestra total

El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de EPI del índice de irregularidad pleural (área=0,93 [IC95%:0,85-1]) fue significativamente mayor ($p=0,01$) que el del índice de líneas B (área=0,63 [IC95%:0,40-0,86]) y superponible al índice de Warrick (área=0,93 [IC95%:0,83-1]) (Figura 10a).

El punto de corte del índice de irregularidad pleural que maximizó el índice de Youden para diagnosticar EPI fue de 24%. Con este punto de corte se detectó una sensibilidad del 79% y una especificidad del 100%. Es decir, un porcentaje de puntos

ecográficos con presencia de irregularidad pleural superior al 24% permitiría el diagnóstico de EPI.

9.2.5. Subanálisis en pacientes con esclerodermia

El porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural fue mayor en los pacientes con EPI que en los que no la presentaban (33% vs 4%; $p=0,03$), pero el índice de líneas B no fue estadísticamente diferente entre estos dos grupos (40% vs 29%; $p=0,3$). De igual manera, el índice de irregularidad pleural fue mayor en aquellos pacientes clasificados como EPI extensa, según el algoritmo de Goh, que en aquellos clasificados como EPI limitada (34% vs 7%; $p=0,04$), pero el índice de líneas B no fue significativamente diferente entre los dos grupos (32% vs 39%; $p=0,3$).

En los pacientes con SSc no se detectó ninguna correlación significativa entre el porcentaje de puntos ecográficos con líneas B y los parámetros de TC (incluyendo el índice de Warrick y el de Wells), la CVF o la DLCO.

Sin embargo el porcentaje puntos ecográficos con irregularidad pleural se correlacionó con el índice de Warrick ($r=0,63$; $p=0,01$), con el de Wells ($r=0,74$; $p<0,001$), con el número de segmentos pulmonares afectados ($r=0,65$; $p=0,01$), el número de segmentos pulmonares con “panal de abeja” ($r=0,69$; $p=0,003$), con irregularidad pleural ($r=0,64$; $p=0,008$) y con líneas subpleurales ($r=0,62$; $p=0,01$). La CVF y la DLCO no presentaron una correlación estadísticamente significativa (Tabla 4).

De forma similar al estudio realizado con el total de la muestra, el área bajo la curva ROC para detectar EPI fue superior para el índice de irregularidad pleural (área=0,85 [IC95%:0,64-1]) que para el de líneas B (área=0,65 [IC95%:0,32-0,98]), sin embargo las diferencias entre ambas áreas no alcanzó la significación estadística. El

porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural que presentó el máximo índice de Youden fue del 16% (sensibilidad 80%, especificidad 100%). Es decir, un porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural superior al 16% en pacientes con SSc permitiría el diagnóstico de EPI (Figura 10b).

De igual manera, el porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural (área=0,81 [IC95%:0,57-1]) fue muy similar al índice de Warrick (área=0,87 [IC95%:0,62-1]) y ambos superiores al porcentaje de líneas B (área=0,57 [IC95%:0,25-0,89]), como pruebas de cribado para clasificar la EPI en limitada o extensa según el algoritmo de Goh, sin ser la diferencia entre el área de las curvas ROC estadísticamente significativa ($p>0,05$). El porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural que maximizó el índice de Youden para discriminar entre EPI limitada y extensa fue del 28% (sensibilidad 67%, especificidad 100%) (Figura 10c).

9.2.6. Subanálisis en pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa

El que en la muestra se presentasen sólo dos pacientes con SAA sin EPI condicionó que no se pudieran estimar los índices de validez de los parámetros de ecografía como prueba diagnóstica de EPI. No obstante, el porcentaje medio de puntos ecográficos con líneas B fue similar en los dos pacientes con EPI que en los que no la presentaban (45% *vs* 44%), mientras que el porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural fue inferior, acercándose a la significación estadística (36% *vs* 12%; $p=0,06$).

El porcentaje de puntos ecográficos con líneas B en los pacientes con SAA sólo mostró una correlación significativa con el número de segmentos pulmonares con densidad en vidrio esmerilado ($r=0,44$, $p=0,05$), al igual que en la muestra global.

Sin embargo el porcentaje puntos ecográficos con irregularidad pleural se correlacionó con el índice de Warrick ($r=0,59$; $p=0,005$) y con el número de segmentos pulmonares con “panal de abeja” ($r=0,64$; $p=0,002$). La CVF ($r=-0,24$; $p=0,29$) y la DLCO ($r=-0,11$; $p=0,68$) no presentaron una correlación estadísticamente significativa (Tabla 4).

9.2.7. Potencia estadística del estudio

Se calculó un poder estadístico superior al 99,9% para detectar una correlación mínima de 0,7 en la muestra total de 37 pacientes, asumiendo un error alfa del 5%. Por su parte, para detectar esa misma correlación con idéntico error alfa, los subanálisis en pacientes con SSc y SAA presentaron un poder estadístico del 88% y del 96% respectivamente.

Tabla 4. Estudio de correlación entre el porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural y los índices de tomografía computarizada y las pruebas de función respiratoria.

	% de puntos ecográficos con irregularidad pleural		
	Total	Esclerodermia	Síndrome por anticuerpos antisintetasa
	r (p)	r (p)	r (p)
Índice de Warrick	0,59 (<0,001)	0,63 (0,01)	0,58 (0,005)
Índice de Wells		0,74 (<0,001)	
Segmentos con neumopatía intersticial	0,48 (0,003)	0,64 (0,009)	0,39 (0,08)
Segmentos con vidrio esmerilado	0,49 (0,002)	0,69 (0,003)	0,25 (0,26)
Segmentos con panal de abeja	0,23 (0,16)	0,37 (0,16)	0,64 (0,002)
Segmentos irregularidad pleural	0,45 (0,004)	0,64 (0,008)	0,30 (0,18)
Segmentos con líneas subpleurales	0,42 (0,009)	0,62 (0,01)	0,39 (0,08)
Segmentos con quistes subpleurales	0,33 (0,04)	0,46 (0,07)	0,32 (0,15)
Capacidad vital forzada %	-0,31 (0,06)	-0,43 (0,1)	-0,24 (0,29)
Difusión de monóxido de carbono %	-0,17 (0,34)	-0,15 (0,6)	-0,11 (0,68)

Figura 9. Línea pleural (trazado discontinuo rojo) normal (a). Irregularidad pleural moderada (b). Irregularidad pleural muy marcada (c).

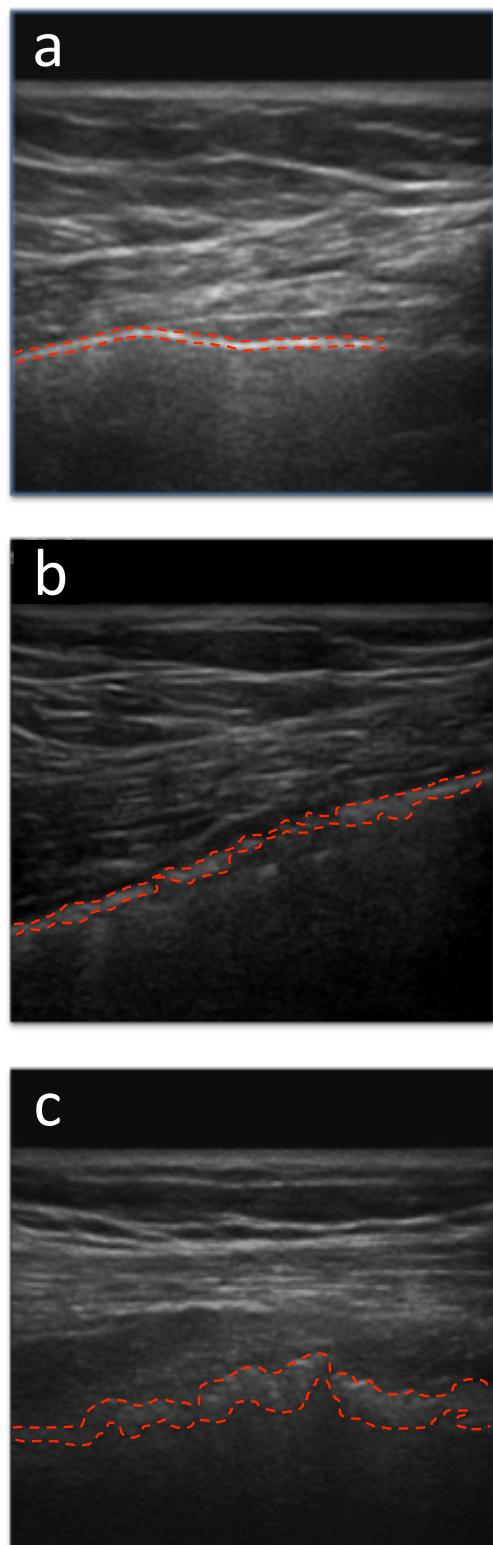
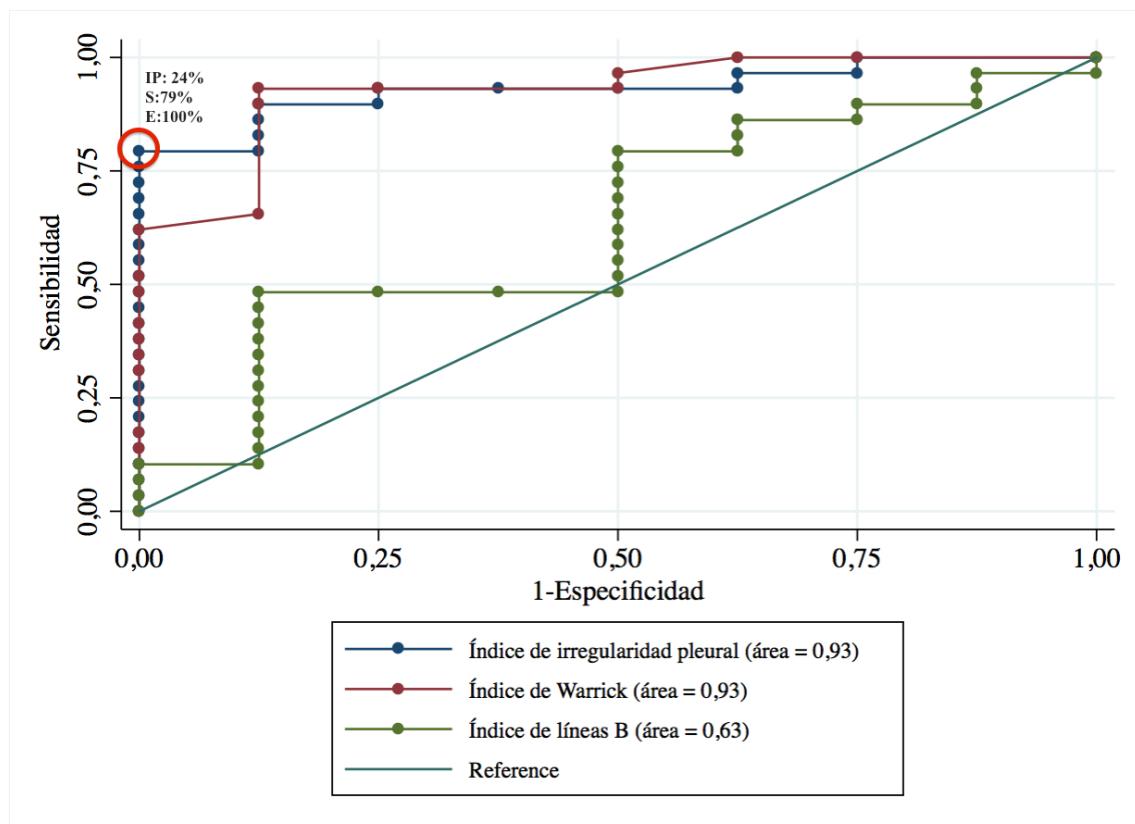
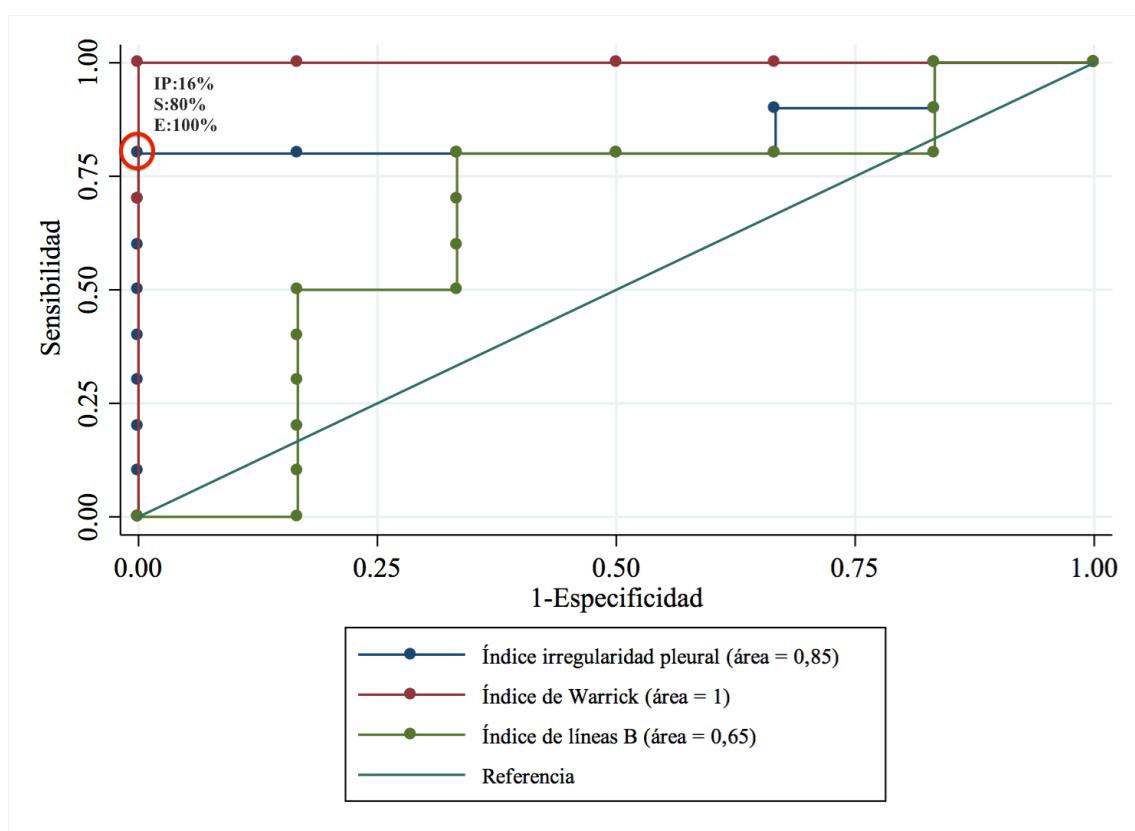


Figura 10. Curvas ROC mostrando el rendimiento diagnóstico de la irregularidad pleural, la línea B y el índice de Warrick para detectar neumopatía intersticial en la muestra total (a) y para detectar enfermedad pulmonar intersticial en la esclerodermia (b) y discriminar entre formas limitadas y extensas de neumopatía intersticial en pacientes con esclerodermia (c). Un círculo rojo señala el índice de irregularidad pleural (IP) que maximizó el índice de Youden, con su valor correspondiente de sensibilidad (S) y especificidad (E).

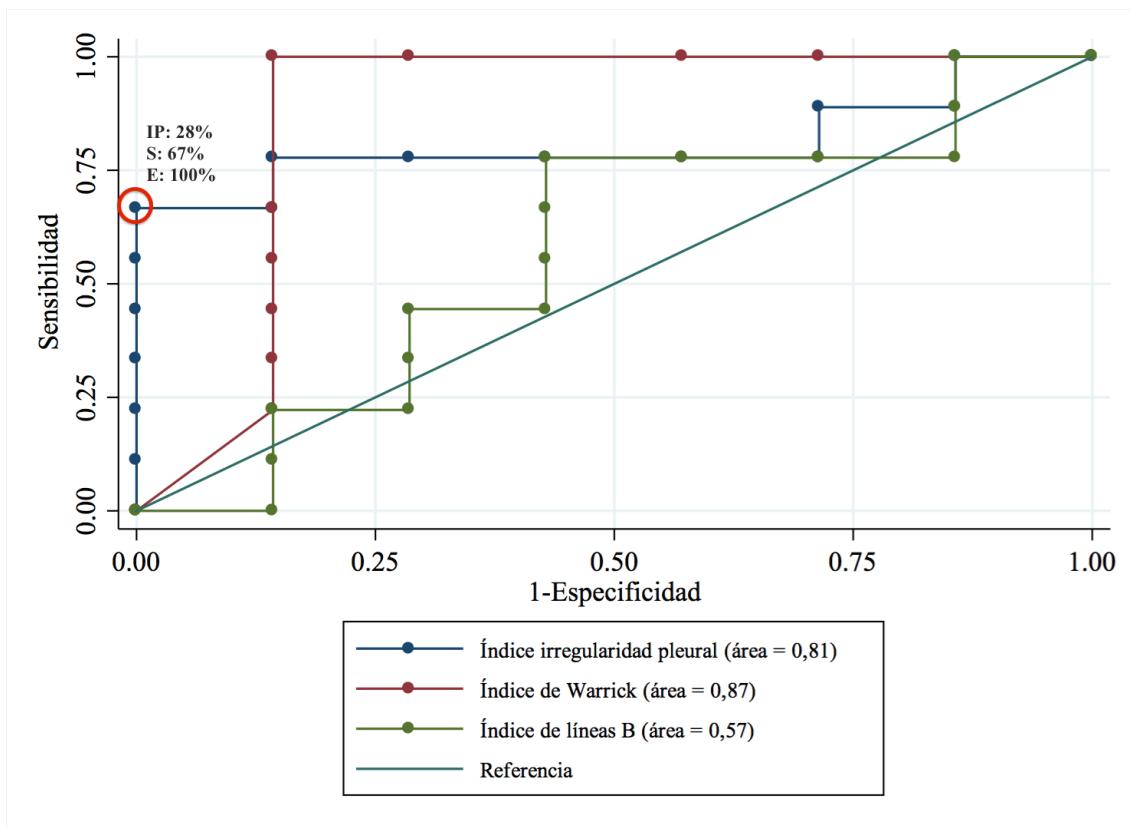
a. Detección de neumopatía intersticial en la muestra total



b. Detección de neumopatía intersticial en esclerodermia



c. Discriminación entre formas limitadas y extensas de neumopatía intersticial en esclerodermia



Tercer estudio

**Comparación de una secuencia rápida de
resonancia magnética torácica de 1,5T con la
tomografía computarizada de alta resolución
para la valoración de la extensión de la
enfermedad pulmonar intersticial en pacientes
con esclerodermia**

10. COMPARACIÓN DE UNA SECUENCIA RÁPIDA DE RESONANCIA MAGNÉTICA TORÁCICA DE 1,5T CON LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN PARA LA VALORACIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

El objetivo de este estudio fue determinar la capacidad de una secuencia rápida de RMN pulmonar para detectar EPI y clasificarla correctamente según su extensión así como estudiar su correlación con los índices de extensión de TCAR de Tashkin¹⁰ y Wells⁹⁸.

10.1. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

10.1.1. Pacientes

Este estudio incluyó pacientes de la cohorte de SSc del hospital Vall d'Hebron con diversos grados de EPI. Todos los pacientes cumplieron con los criterios clasificatorios de LeRoy³⁰⁰ y la EPI se diagnosticó según los criterios de la ATS²⁰. Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes en que se hubiera realizado una TCAR y una RM cardiaca, independientemente del motivo de su realización, en un plazo de 1 año. La RM cardiaca se realizó principalmente para descartar afectación cardíaca debido a la SSc, pero el protocolo de adquisición de las imágenes contenía las secuencias de RM necesarias para explorar la afectación pulmonar de forma retrospectiva. Las imágenes (Figura 11) fueron evaluadas por dos radiólogos independientes, uno con experiencia en TCAR y el otro en RM torácica, no informados

de los resultados el uno del otro ni de las características clínicas de los pacientes. El investigador principal obtuvo los datos a medida que se interpretaron las pruebas.

10.1.2. TCAR torácica

La TCAR se realizó según el protocolo indicado anteriormente. La afectación pulmonar se cuantificó por medio del índice modificado de Kazerooni²⁹⁴ descrito por Tashkin¹⁰.

10.1.3. RM pulmonar

Todos los estudios de resonancia magnética se realizaron con un equipo de 1,5T (Siemens Avanto). Para los estudios de imagen morfológica del pulmón se utilizaron 2 bobinas de superficie cubriendo el tórax y la columna o dos bobinas de 6 canales. Se utilizó una secuencia “Half-Fourier single-shot turbo spin-echo” (HASTE) con sincronización electrocardiográfica. Los parámetros de la secuencia fueron: factor de adquisición en paralelo 2, GRAPPA, TR/TE/FA: 800ms/28 ms/180°, grosor de corte 8 mm, campo de visión adaptado al paciente, orientación coronal y transversal con apnea de aproximadamente 15 segundos. Para cuantificar la afectación pulmonar se desarrolló un nuevo índice de RM (Figura 12). Debido a los parámetros de RM utilizados no fue posible discriminar entre los diferentes hallazgos asociados a la EPI (vidrio esmerilado, fibrosis, “panal de abeja” y enfisema).

10.1.4. Análisis estadístico

Se realizaron índices compuestos para poder comparar los hallazgos de RM y los de TCAR. En la RM se sumaron las escalas Likert de las 6 zonas pulmonares de cada paciente (Figura 12) y el porcentaje de la suma máxima posible (24 puntos) se definió

como el índice de RM. En el TCAR se sumaron las escalas Likert de las 6 zonas pulmonares de fibrosis, vidrio esmerilado, “panal de abeja” y enfisema y el porcentaje de la suma máxima posible de cada uno de los hallazgos asociados a EPI (24 puntos) se definió como la puntuación de fibrosis, vidrio esmerilado, “panal de abeja” y enfisema respectivamente. El porcentaje de la suma máxima posible de todas las alteraciones asociadas a la EPI (96 puntos) se definió como el índice total de TCAR. Por lo tanto, todas las puntuaciones compuestas tuvieron valores entre 0% (ausencia de hallazgos de EPI) y 100% (hallazgos de EPI afectando a más del 75 % de cada una de las 6 zonas pulmonares).

La prueba de Shapiro-Wilk mostró que el índice de “panal de abeja” y el de enfisema no se distribuyeron normalmente y por tanto, las variables continuas se expresaron como mediana, primer y tercer cuartil (Q1- Q3). Las correlaciones se calcularon utilizando el coeficiente de Pearson (r). Un coeficiente de correlación de 0 a 0,35 se consideró bajo, 0,36-0,67 moderado y 0,68-1 alto³⁰¹. Se realizó un estudio de regresión lineal para predecir la puntuación de los índices de TCAR a partir del índice de RM obteniéndose los coeficientes de la pendiente de regresión (β) con un IC del 95% y su valor p para comprobar la hipótesis de $\beta \neq 0$. Se consideró significativo un valor bilateral de p inferior a 0,05, sin realizarse corrección para comparaciones múltiples dado el carácter exploratorio del estudio.

Se realizó un calculó de la potencia estadística del estudio para lograr el coeficiente de correlación entre el índice de RM y el de TCAR con el número de pacientes estudiado.

El estudio estadístico se realizó con SPSS v.20. Se utilizó Microsoft Access 2007 para la recogida estructurada de los datos y estudiar la distribución espacial de los hallazgos del EPI .

10.2. RESULTADOS

10.2.1. Pacientes

Se detectaron 15 pacientes en los que se había realizado una RM cardiaca y una TCAR con menos de un año de diferencia, tres de los cuales no tenían la secuencia de RM necesaria para estudiar la extensión de la EPI. Por tanto, se estudiaron un total de 12 pacientes con SSc (edad media de 61 años, 11 mujeres) de la cohorte de SSc del hospital Vall d’Hebron. En 5 pacientes (42%) se detectó positividad para anticuerpos anti-Slc-70 y en cuatro pacientes (30%) para anticuerpos anti-centrómero, clasificándose un 50% como SSc limitada y otro 50% como SSc difusa. La diferencia de tiempo mediana entre la RM y la TCAR fue de 71 días (Q1-Q3: 7-163 días).

10.2.2. Estudio descriptivo

La mediana de índice de RM fue del 19% (Q1-Q3: 8-31%). La media de los índices de TCAR fue del 15% (Q1-Q3: 11-22%) para el índice de TCAR total, 46% (Q1-Q3: 19-50%) para el índice de vidrio esmerilado y 19% (Q1-Q3: 6-25%) para el índice de fibrosis. No se detectó “panal de abeja” o enfisema en los pacientes estudiados, por lo que estos hallazgos no fueron analizados en los estudios subsecuentes.

10.2.3. Distribución espacial

La distribución espacial de los índices de RM y de TCAR fue similar en ambos pulmones, con una distribución de los hallazgos de EPI de predominio en las zonas pulmonares inferiores, fundamentalmente por la presencia de fibrosis y vidrio esmerilado (Figura 13).

10.2.4. Correlación y regresión

Se detectó una intensa correlación entre el índice total de TCAR y el de RM ($r=0,70$; $p=0,01$) y moderada entre el índice de RM y el de fibrosis ($r=0,64$; $p=0,02$). El índice de vidrio esmerilado no se correlacionó con el de RM ($r=0,47$; $p=0,12$).

El estudio de regresión (Figura 14) mostró un incremento del 0,37% del índice total de TCAR por cada 1% de incremento del índice de RM (IC95% 0,10-0,64; $p=0,01$), fundamentalmente debido a la porción de fibrosis del índice de TCAR, que mostró un incremento del 0,70% por cada incremento del 1% del índice de RM (IC95% 0,11 a 1,28; $p=0,03$).

10.2.5. Potencia estadística del estudio

El poder estadístico del estudio para detectar una correlación de 0,7 entre los índices globales de RM y TCAR con una muestra de 12 pacientes, asumiendo un error alfa del 5%, fue del 74%.

Figura 11. Cortes emparejados de tomografía computarizada (1) y resonancia magnética (2) de dos pacientes diferentes (“a” y “b”).

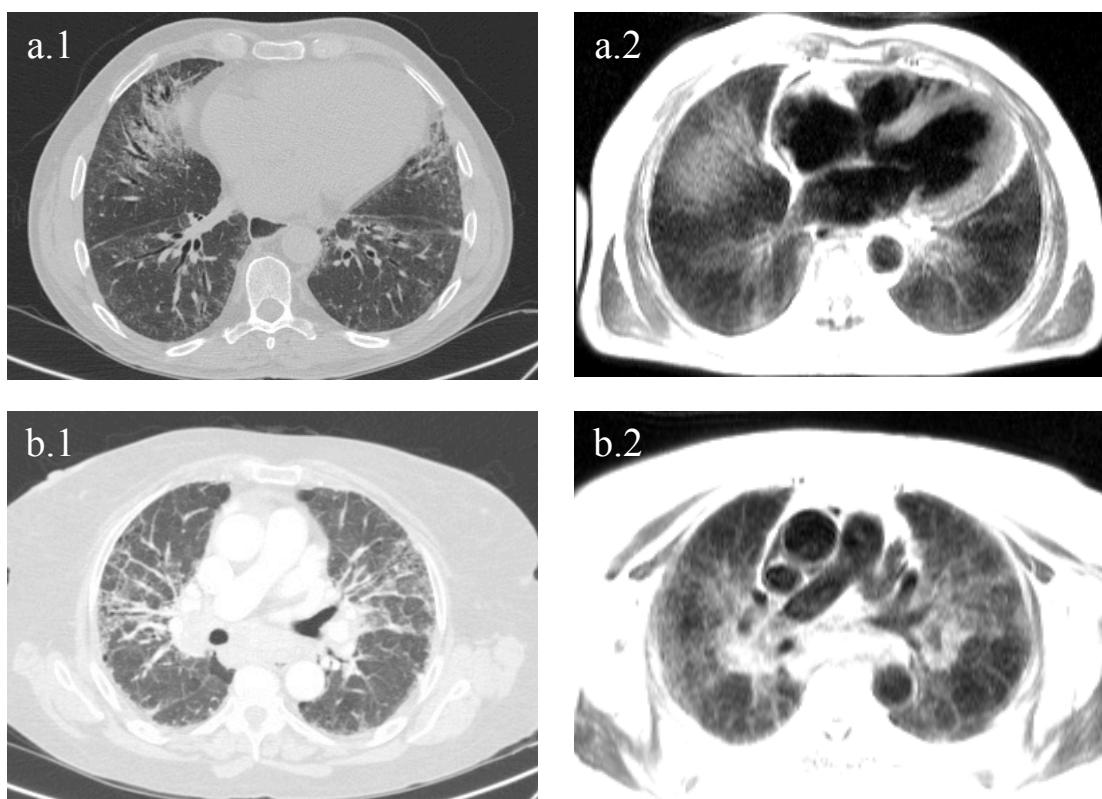


Figura 12. Índice de resonancia magnética: Porcentaje del valor máximo (24 puntos) de la suma de las puntuaciones de las 3 zonas de cada pulmón (numeradas de 1 a 6 en la figura). En cada zona pulmonar se determina la extensión de los hallazgos de EPI por medio de una escala Likert donde: 0= ausente, 1= 1-25%, 2= 26-50%, 3= 51-75% y 4= 76-100%. El índice por tanto estará comprendido entre el 0% (ausencia de hallazgos sugestivos de EPI) y el 100% (más del 75% de parénquima pulmonar afectado por hallazgos sugestivos de neumopatía intersticial en cada una de las 6 zonas pulmonares estudiadas).

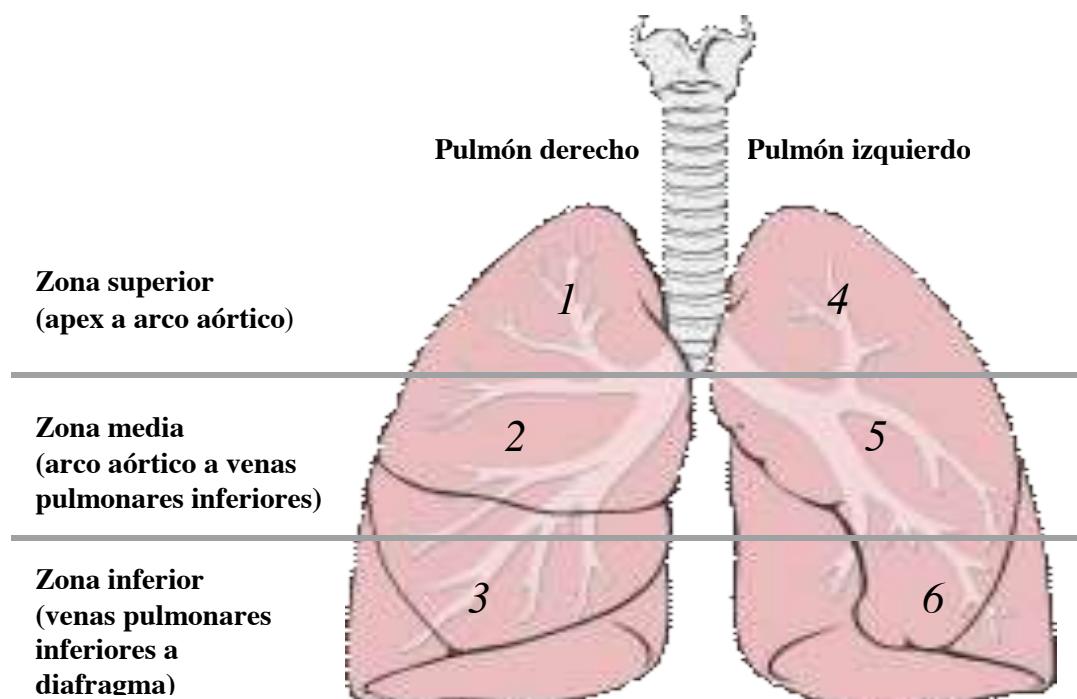


Figura 13. Distribución anatómica de los índices de resonancia magnética (a), total de tomografía computarizada de alta resolución (b), vidrio esmerilado (c) y fibrosis (d) en las diferentes zonas pulmonares.

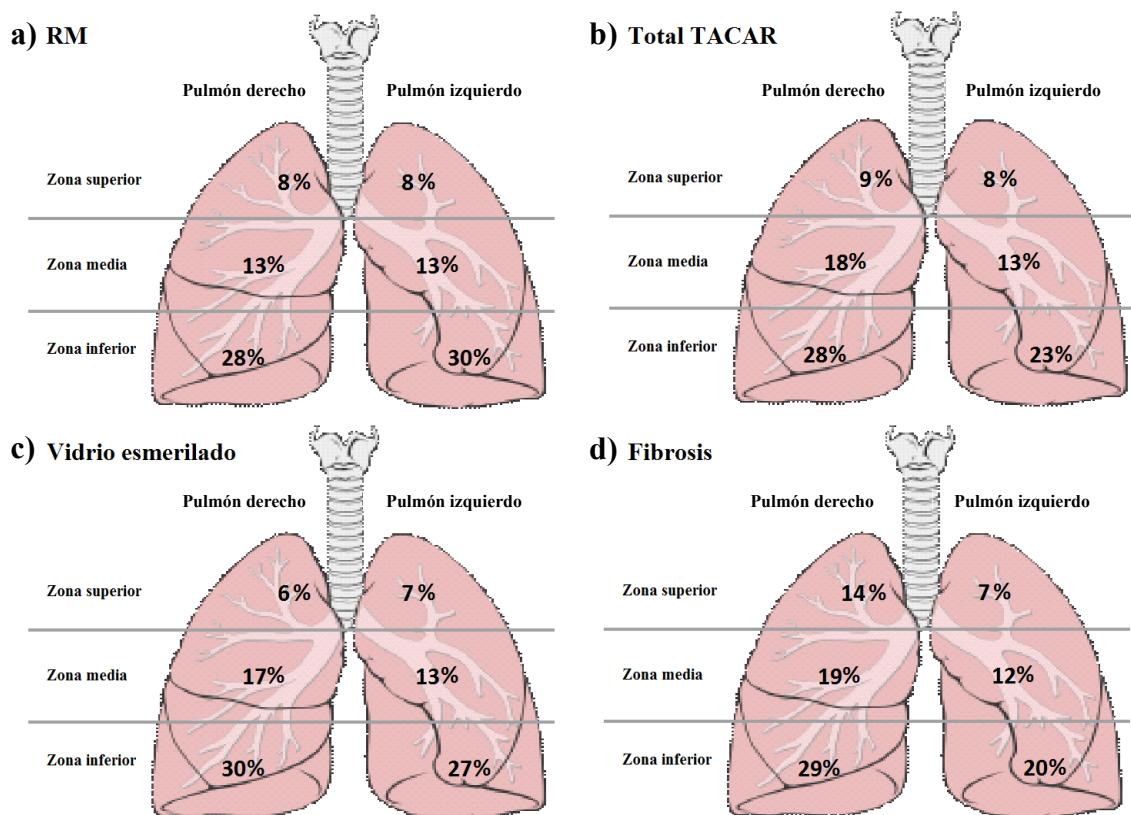
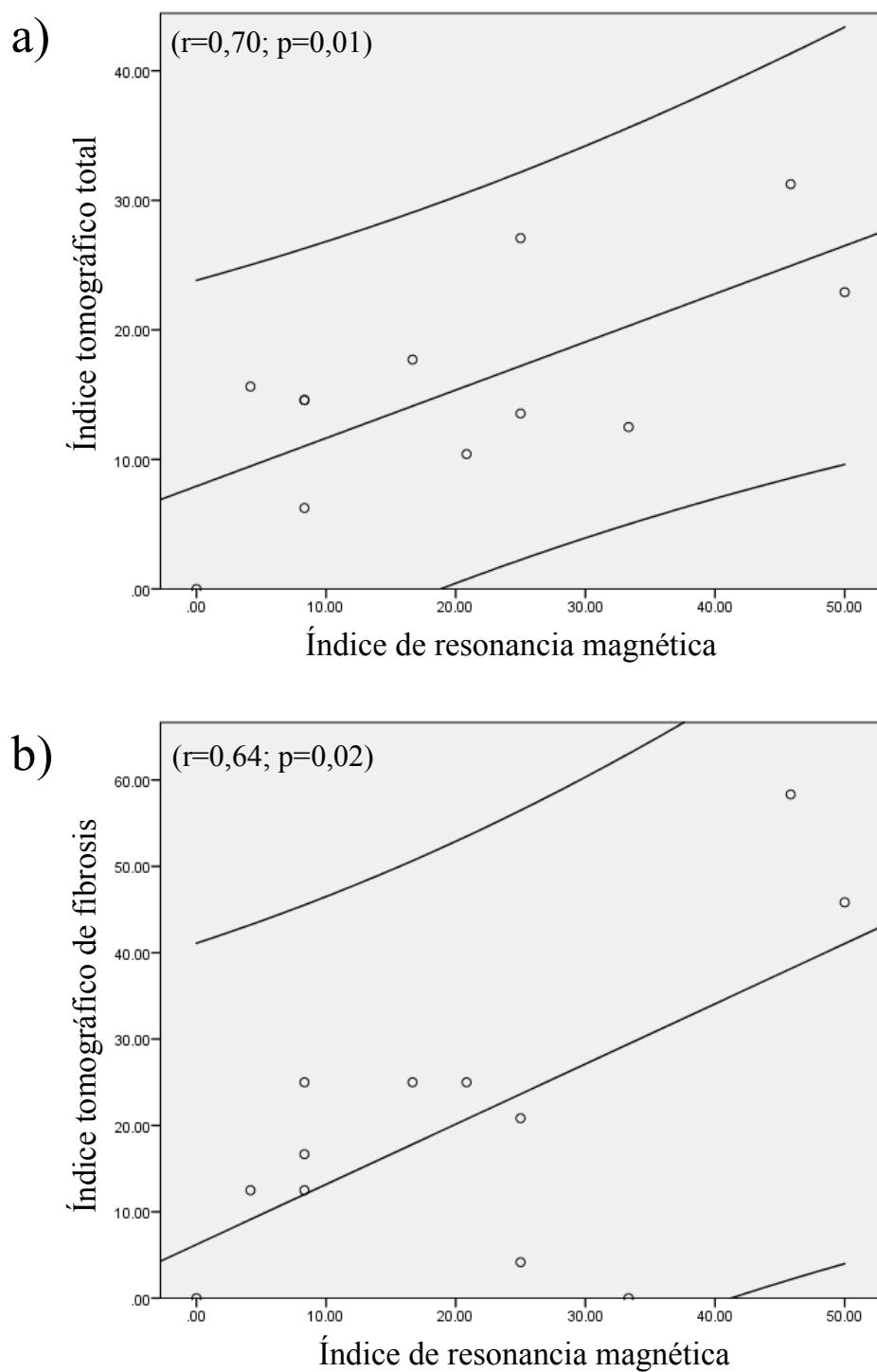


Figura 14. Diagrama de dispersión de los índices de resonancia magnética y de tomografía computarizada de alta resolución: índice total (a) y de fibrosis (b). Cada círculo representa los valores de un paciente. También se muestran las líneas de regresión (líneas rectas) y su intervalo de confianza al 95% (líneas curvas por encima y por debajo de la línea de regresión) así como el coeficiente de correlación de Pearson (r) con su significación estadística (p).



IV. DISCUSIÓN

El diagnóstico y seguimiento de la EPI en las enfermedades autoinmunes sistémicas se basa en gran medida en el uso de la TCAR, una técnica que requiere una alta exposición del paciente a radiaciones ionizantes, asociada a un incremento, dependiente de la dosis administrada, del riesgo de neoplasias.

En esta tesis doctoral se ha intentado profundizar en el estudio de nuevas técnicas de imagen libres de radiaciones ionizantes, concretamente la EP y la RM pulmonar, para la evaluación de la neumopatía intersticial en las enfermedades del tejido conectivo.

Para el desarrollo de estos objetivos se han utilizado las cohortes de pacientes diagnosticados de MI y de SSc del servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

En primer lugar se detectaron las líneas B ecográficas, estudiadas por EP, en pacientes con diferentes grados de EPI por SAA, un grupo de población en que no se había validado dicha técnica, detectándose una buena correlación entre la puntuación de líneas B ecográficas y el número de segmentos pulmonares con vidrio esmerilado, resultados más modestos que los publicados con anterioridad en otras ETC²⁷⁷.

Por otra parte se ha descrito un nuevo signo ecográfico, la irregularidad pleural, mostrándose su superioridad en comparación con las líneas B ecográficas en cuanto a su capacidad de detectar EPI tanto en el SAA como en la SSc.

Por último se ha analizado la capacidad de evaluar la extensión de la neumopatía intersticial por RM pulmonar, encontrándose una excelente correlación entre esta técnica y la TCAR, fundamentalmente a expensas del componente de fibrosis.

Antes de pasar a discutir los principales resultados obtenidos en estos estudios es ineludible detenerse a analizar una serie consideraciones generales, limitaciones y problemas metodológicos comunes a los tres proyectos de la presente tesis doctoral.

Filosofía que subyace a los estudios de validación de pruebas diagnósticas

En todo estudio dirigido a profundizar en la utilidad de una nueva técnica diagnóstica respecto a otra de referencia se plantean dos preguntas. La primera y más importante es si la nueva prueba detecta lo que realmente se pretende, a esto se le denomina validez. Una vez comprobada la validez de los resultados de una prueba diagnóstica, el siguiente paso es comprobar si también son reproducibles, tanto por una misma persona realizando repetidamente la prueba, reproducibilidad intraobservador, como por diferentes personas, reproducibilidad interobservador³⁰².

El estudio de la validez de una prueba diagnóstica se estructura en cuatro etapas que profundizan progresivamente en el conocimiento de la técnica a estudio. En la primera fase (fase 1), se comprueba que los valores de la prueba son diferentes en los enfermos y en los sanos, sin necesitarse que estos últimos presenten una sospecha diagnóstica de la entidad a estudio. En la fase 2 se determina si la prueba discrimina entre sujetos sanos y enfermos bajo circunstancias ideales, calculándose para ello los puntos de corte óptimos, pudiéndose utilizar la misma muestra que en la fase 1. En la fase 3 se realiza el mismo análisis que en la fase 2 pero en una situación real, comprobando que discrimina correctamente a los pacientes enfermos de los sanos en condiciones de duda diagnóstica real. En esta fase se calcula la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo. Para poder hacer esto, es clave que la prueba se aplique a una serie consecutiva de pacientes en que se sospeche la enfermedad. Por último, en la fase 4 se valora si los resultados obtenidos en la fase 3 son capaces de cambiar el pronóstico del paciente³⁰².

Para afrontar las diferentes fases se pueden plantear varios diseños metodológicos como estudios de cohortes o de casos y controles, pero habitualmente estas preguntas se suelen responder con estudios transversales.

Dado que los tres estudios han abordado áreas de conocimiento inexploradas, bien por falta de validación de las pruebas diagnósticas utilizadas en la enfermedad a estudio o por utilizar una metodología novedosa, se plantearon diseños de validación de las pruebas en fase 1 y fase 2, realizándose por esto un muestreo por conveniencia, que no precisó seleccionar pacientes con una duda diagnóstica real acerca de la presencia, la extensión o la reversibilidad de la EPI, sino tan sólo pacientes con presencia o ausencia de neumopatía intersticial secundaria a determinadas ETC.

Una vez demostrado el potencial de las técnicas diagnósticas de esta tesis doctoral en los diseños de fase 1 y 2 el paso sucesivo natural sería diseñar nuevos estudios en que el muestreo sea secuencial, recogiéndose pacientes con dudas diagnósticas reales en los supuestos en que se plantee utilizar la técnica de referencia para resolver esta incertidumbre, estudiándose la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos y la reproducibilidad de la técnica. Por ejemplo para demostrar la utilidad de una técnica para clasificar correctamente pacientes con SSc con EPI en afectación limitada o extensa habría que seleccionar una muestra de pacientes sucesivos de reciente diagnóstico en que se plantea realizar la prueba de referencia (en este caso la TCAR y las PFRs según el algoritmo de Goh) para estudiar la extensión de la enfermedad pulmonar.

Consideraciones metodológicas y limitaciones del estudio

Como se indicó en la introducción, las ETCs que más frecuentemente se asocian a EPI son aquellas de la esfera de la SSc y de la MI, especialmente el SAA. Es por este motivo que se seleccionaron pacientes con estas enfermedades para la realización de los diferentes estudios. Habida cuenta de que la afectación cardiaca es frecuente en la SSc³⁰³ y la RM cardiaca se utiliza actualmente en la clínica para su detección, el estudio exploratorio para determinar la utilidad de la RM se realizó sólo en pacientes con SSc³⁰⁴⁻³⁰⁷, estando actualmente en marcha un estudio prospectivo para confirmar los datos del estudio retrospectivo exploratorio tanto en MI como en SSc.

Dada la rareza de estas enfermedades y lo novedoso de las técnicas de imagen utilizadas, la estimación del tamaño muestral previo a la realización del estudio no fue posible, no obstante, se pudo calcular la potencia de los diferentes estudios, siendo superior al 88% para los estudios de ecografía y del 74% para el de RM, considerándose por tanto el tamaño de la muestra suficiente, sobre todo en el caso de la EP, para poder realizar inferencias válidas a partir de ellos.

Al ser, tanto la ecografía torácica para valoración de neumopatía intersticial como la RM pulmonar, dos técnicas relativamente nuevas, tanto sus parámetros técnicos como su interpretación son todavía temas de gran discusión. En ausencia de criterios objetivos consensuados para determinar las escalas y los parámetros técnicos, estas se confeccionaron a criterio de los investigadores intentando priorizar la reproducibilidad de los resultados y, en la medida de lo posible, disminuir la subjetividad de estas medidas.

Para cuantificar la EPI en la TCAR y poderla comparar con las pruebas diagnósticas a estudio se han utilizado los índices de Warrick, Tashkin, Wells y Goh por diferentes motivos, intentando clarificar distintos aspectos de la EPI en las ETC.

En primer lugar para los estudios de ecografía pulmonar se utilizó el índice de Warrick²⁹³ dado que había sido el índice utilizado en todos los trabajos realizados hasta la fecha en el área. El problema de este índice es que la mitad de su puntuación (15 puntos) se corresponde con la extensión de la EPI y la otra mitad se corresponde con las hallazgos radiológicos cualitativos de la neumopatía intersticial, siendo por tanto un índice mixto de afectación y extensión de difícil interpretación clínica.

En aquellos pacientes con esclerodermia se utilizó el índice de Wells⁹⁸, dado que es el que hoy en día goza de una mayor difusión y es sencillo de realizar. El único inconveniente de este índice es que no discrimina la lateralidad de la afectación pulmonar.

Para suplir este inconveniente, en el estudio de la RM se utilizó el índice de Tashkin, utilizado en estudios de gran impacto en el campo de la esclerodermia^{10,115,308}, es una medida semicuantitativa de la extensión de la EPI que analiza ambos pulmones de manera independiente.

El algoritmo de Goh¹¹¹, que utiliza el índice radiológico de Wells y la CVF en aquellos casos de extensión radiológica dudosa (los que presenten un porcentaje de afectación entre el 10% y el 30% para investigación clínica), se ha relacionado con la supervivencia en pacientes con SSc y se utiliza en la clínica para valorar la necesidad de inicio de tratamiento inmunodepresor, por este motivo ha sido seleccionado como variable objetiva para determinar la presencia de EPI extensa o limitada. En el SAA este algoritmo no ha sido validado y por tanto no fue utilizado para nuestros estudios, pero sería esperable y muy interesante por las implicaciones clínicas que podría tener, averiguar si la extensión de la EPI detectada por TCAR y PFRs en los pacientes con SAA también se correlaciona de forma tan dramática con la supervivencia. De ser así

esto justificaría la abstención terapéutica en aquellos pacientes que presenten formas limitadas de EPI, lo que disminuiría potencialmente la iatrogenia.

En los diferentes trabajos se utilizó la TCAR como patrón de referencia para medir la extensión de la EPI, pero también las PFRs, que son un excelente indicador de la gravedad de la neumopatía intersticial. A pesar de que son las dos técnicas que se usan habitualmente en la evaluación de estos pacientes y sería de suponer que la información que aportan acerca de la neumopatía de base fuera en cierto grado superponible, esto no es completamente cierto. Ciñéndonos a los índices de TCAR utilizados en esta tesis, los datos de correlación con las PFRs de que disponemos apoyan, en el mejor de los casos, una correlación modesta entre las dos técnicas. El trabajo original de Warrick²⁹³ describiendo su índice indica una ausencia de correlación con la CVF y una correlación moderada con la DLCO ($r=-0,4$; $p<0,05$), mientras que en el trabajo de Goldin³⁰⁸, usando el índice radiológico de Tashkin, se detectó correlación entre los parámetros de PFR y de TCAR (fundamentalmente con la fibrosis pulmonar), presentando todas las correlaciones valores bajos (de hasta 0,4). Por su parte, en el trabajo de Wells⁹⁸ se señala una buena correlación entre la DLCO ($r=-0,7$; $p<0,001$) y la extensión de la neumopatía intersticial y correlaciones moderadas con la volumen espiratorio forzado en el primer segundo, la CVF, la capacidad pulmonar total y la DLCO ajustada al volumen alveolar. A la vista de la estos datos no es de extrañar que en nuestros estudios, de un tamaño muestral menor que los de Wells y Goldin, no se alcance la potencia estadística necesaria para detectar estas correlaciones. Por otra parte, en algunos casos de esclerodermia y fundamentalmente en la miopatía inflamatoria, puede existir una disminución de la CFV por debilidad muscular secundaria a la ETC de base, lo que sería otro factor a tener en cuenta a la hora de

explicar la disociación observada entre los parámetros de TCAR y las PFRs en estos pacientes.

Consideraciones técnicas acerca de la ecografía torácica

La ecografía torácica es una técnica incruenta, en la que hasta la fecha no se ha comunicado ningún tipo de contraindicación, portátil y con una curva de aprendizaje rápida. Su aplicación a la EPI se basa en que la información de la afectación inmediatamente subpleural permite realizar inferencias de la intensidad y extensión de la patología pulmonar subyacente. La NINE, el patrón predominante en la EPI de las ETC, es una patología que predomina en la periferia de los campos pulmonares³⁰⁹, siendo este probablemente el motivo por el que se han obtenido tan buenos resultados con esta técnica en este tipo de enfermedades.

Para determinar la afectación intersticial subpleural por medio de la ecografía torácica se han planteado varias escalas de medida en que se utilizaron diferente número de puntos ecográficos y de transductores.

En cuanto a la selección del transductor, se han realizado estudios comparando diferentes modelos, postulándose que todos son igualmente válidos, si bien es cierto que el número de líneas B compatible con la normalidad puede variar entre ellos²⁷⁸. Por este motivo se escogió un transductor convexo de baja frecuencia para todos los estudios de ecografía torácica, seleccionándose el punto de corte óptimo como aquel que maximizó del índice de Youden para los diferentes valores de la curva ROC.

Por otra parte, en la bibliografía médica se han utilizado índices ecográficos de líneas B en los que se cuantificaba el número de líneas B por punto ecográfico, decidiéndose arbitrariamente considerar un punto ecográfico con incontables líneas B como equivalente a 10 líneas B.

Durante el estudio preliminar para la puesta a punto de la técnica, se consideró poco reproducible realizar el recuento de las diferentes líneas B, especialmente en pacientes con EPI grave, por lo que éstas se detectaron de forma cualitativa (sí/no) en los diferentes puntos ecográficos, considerándose que de esta manera se disminuiría la variabilidad inter e intraobservador mejorando la validez externa del estudio.

Por otra parte, si bien en todos los estudios en que se compara la ecografía torácica con las PFRs, estas últimas se ajustan para variables individuales según la población de referencia, en ningún estudio se ha planteado la necesidad de realizar el mismo tipo de ajuste en la ecografía torácica. Detectamos una gran variabilidad en los tamaños de caja torácica de los diferentes pacientes en función no sólo de su edad y de su sexo sino también del grado de EPI, que puede condicionar una retracción del parénquima pulmonar disminuyendo su volumen. Por este motivo consideramos necesario ajustar el número de puntos ecográficos al total de puntos ecográficos detectados, haciendo la determinación independiente del tamaño pulmonar de los pacientes, permitiendo por tanto comparaciones entre ellos. Las muestras utilizadas no fueron suficientes para realizar otro tipo de ajustes, pero probablemente el número de artefactos ecográficos en región pleural y subpleural se incremente con la edad por lo que un ajuste por este criterio haría a los pacientes más comparables entre si.

Por lo anteriormente expuesto en la sección de consideraciones metodológicas generales en cuanto a la baja correlación entre los índices de TCAR y las PFRs, era de esperar la ausencia de correlaciones significativas entre los parámetros de la ecografía torácica y las pruebas de función respiratoria, dado que la ecografía no deja de ser una técnica de imagen que mide una alteración estructural y no funcional. A pesar de esto, el porcentaje de irregularidad pleural, se acercó a la significación estadística con el

porcentaje de CVF, dato clínicamente muy relevante susceptible de ser estudiado de forma dirigida en proyectos ulteriores.

En el trabajo de Moazedi-Fuerst²⁷³ se analizó el engrosamiento pleural en pacientes con SSc. En el estudio preliminar realizado, se consideró técnicamente difícil determinar el grosor de la línea pleural en pacientes con EPI dada la gran irregularidad de dicha línea, lo que impedía discriminar los bordes de la pleura y por tanto medir su grosor (como se puede observar en la figura 9). Por este motivo se consideró más correcto detectar de una forma cualitativa (sí/no) la presencia de irregularidad pleurales en los diferentes puntos ecográficos.

Por otra parte en este mismo estudio también se consideró la presencia de nódulos pleurales en el análisis, encontrándose que se trataba de un hallazgo extremadamente infrecuente con una prevalencia semejante en los pacientes con esclerodermia que en el grupo control. En nuestro análisis, como se puede comprobar en la figura 2, también registramos la presencia de nódulos pulmonares, confirmando la ausencia de utilidad clínica de este signo ecográfico por su baja prevalencia en las enfermedades estudiadas.

Estudio de las líneas B en pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa

En este trabajo estudiamos la utilidad de las líneas B en pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa, concluyendo que existe una buena correlación entre el porcentaje de puntos ecográficos con líneas B y el número de segmentos pulmonares con vidrio esmerilado, un signo radiológico clave en los pacientes con neumopatía intersticial asociada a la miopatía inflamatoria, ya que su presencia traduce una neumonitis inflamatoria potencialmente reversible con tratamiento inmunodepresor³¹⁰.

Esta afirmación se ha puesto en duda en la EPI de otras etiologías, como la SSc, donde se ha visto que el vidrio esmerilado puede traducir fibrosis pulmonar y sólo en un porcentaje de alrededor del 20% esta alteración es reversible¹⁰⁷. Se sabe que la TCAR permite valorar la evolución de las imágenes en vidrio esmerilado³¹⁰ por lo que las líneas B podrían ser útiles para monitorizar la evolución de este signo radiológico. No obstante para poder realizar esta afirmación habría que plantear estudios de seguimiento en que se midiese el porcentaje de cambio medido por TCAR y por medio de las líneas B ecográficas.

El hecho de que las imágenes en vidrio esmerilado presenten un predominio en la periferia del pulmón en un porcentaje de pacientes explica por qué la determinación de las líneas B pulmonares, una técnica limitada al estudio de la superficie pulmonar, es útil para su estimación. Por otra parte, el hecho de que los pacientes con miopatía inflamatoria presenten un porcentaje alteraciones estructurales en la periferia del pulmón menor que la NINE idiopática o secundaria a otras etiologías³¹⁰ justifica el menor rendimiento de la técnica de las líneas B en comparación con otras ETC, como la SSc.

Además de las limitaciones mencionadas anteriormente, generales al conjunto de los trabajos de la tesis, una limitación fundamental a este trabajo en concreto es la alta prevalencia de neumopatía intersticial en este síndrome, de más del 70% según la mayoría de las series¹⁵¹ y el tratarse de pacientes en seguimiento en una consulta monográfica de un centro de tercer nivel. Estos dos factores justifican que la mayoría de los pacientes de la muestra a estudio presentasen una marcada neumopatía intersticial, siendo reflejo de esto la mediana de índice de Warrick de 15 y el elevado porcentaje de puntos ecográficos que presentaron líneas B (44% del total). La presencia de elevada homogeneidad en la gravedad de la EPI entre los pacientes es un factor que impidió la

detección fiable de puntos de corte para el diagnóstico de EPI, dificultó la detección de tendencias entre las diferentes variables y podría dar lugar a sesgos en los resultados. No obstante pensamos que la composición de la muestra es bastante representativa de la entidad a estudio y que probablemente, si se realizase un estudio de fase 3 en pacientes con dudas reales a cerca de la existencia de EPI, la prevalencia sería similar y por tanto las limitaciones antes citadas seguirían siendo válidas.

Estudio de la irregularidad pleural en pacientes con esclerodermia y síndrome por anticuerpos antisintetasa

En este trabajo se describe la superioridad respecto a la línea B ecográfica, de un nuevo signo ecográfico, la irregularidad pleural, para el estudio de la EPI en la esclerodermia y el síndrome por anticuerpos antisintetasa. Esta superioridad se detectó tanto para el diagnóstico de EPI como para clasificar la EPI en limitada o extensa según el índice de Goh en pacientes con SSc. Por otra parte, se detectó una rentabilidad similar para detectar EPI al comparar el porcentaje de irregularidad pleural y del índice de TCAR de Warrick. Asimismo se describieron los puntos de corte óptimos para el diagnóstico de neumopatía intersticial tanto en la muestra global como en los pacientes con esclerodermia, en los que también se detectaron los puntos de corte óptimos para discriminar entre formas limitadas y extensas de EPI.

Así como se conoce la génesis de las líneas B²⁶⁵, el fundamento de la irregularidad no ha sido descrita con anterioridad. La serositis no es una de las características clínicas ni de la esclerodermia ni en la miopatía inflamatoria y por tanto no parece probable que este desdibujamiento sea producido por afectación pleural directa sino que probablemente traduciría un aumento de la ecogenicidad subpleural por

la fibrosis de la EPI, igualándose a la de la pleura y por tanto haciendo difícil discriminar donde se encuentra el final de ésta y el comienzo del parénquima pulmonar.

Se detectó una marcada superioridad de la irregularidad pleural respecto a las líneas B ecográficas. Esto no quiere decir que las líneas B ecográficas no tengan utilidad, dado que si analizamos el grupo de pacientes con SAA, las líneas B se correlacionaron con los segmentos con vidrio esmerilado mientras que el índice de irregularidad pleural lo hizo con el número de segmentos que presentaron “panal de abeja”. Este dato indicaría que, en pacientes con SAA, la valoración de los dos signos ecográficos (las líneas B y la irregularidad pleural) de forma conjunta probablemente sería el abordaje más rentable de cara a realizar un estudio integral de las dos alteraciones radiológicas más significativas en la neumopatía intersticial, el vidrio esmerilado y el “panal de abeja” respectivamente. De hecho, plantearía la posibilidad de discriminar entre un patrón radiológico de NINE y de NIU por medio de EP, en función de si predominan las líneas B o la irregularidad pleural.

En cuanto a ausencia de correlación entre el índice de Warrick y el porcentaje de líneas B, sugeriría una menor rentabilidad diagnóstica del índice ecográfico utilizado para cuantificar las líneas B, o más probablemente, una menor correlación entre las dos técnicas que la descrita en la bibliografía médica para nuestra muestra en particular.

En los pacientes con SAA no se pudieron detectar los puntos de corte del índice de irregularidad pleural para diagnosticar neumopatía intersticial por la alta prevalencia de EPI de la muestra a estudio. Sin embargo, en la muestra de pacientes con SSc si que se pudo hacer este análisis (punto de corte del índice de irregularidad pleural para diagnosticar EPI del 16%), detectándose también el punto de corte óptimo para discriminar entre EPI limitada y extensa (punto de corte del índice de irregularidad pleural del 28%). Con estos dos puntos de corte se podría sugerir una gradación de la

extensión de la EPI en función del porcentaje de puntos ecográficos con irregularidad pleural en pacientes con esclerodermia de forma que de 0% al 16% se clasifiquen como “sin EPI”, del 16% al 28% como con “EPI limitada” y a partir del 28% como con “EPI extensa”. Por otra parte, así como las líneas B son artefactos ecográficos, la irregularidad pleural es una imagen pleural característica y por tanto probablemente sea menos dependiente del tipo de transductor utilizado, siendo esta una consideración de interés de cara a analizar la validez externa de los diferentes estudios.

A pesar de que la muestra de pacientes con SSc fue menor que la de pacientes con SAA la rentabilidad del índice de irregularidad pleural fue mayor en el primer grupo. Probablemente la explicación realizada en la sección anterior acerca de la menor prevalencia de neumopatía intersticial periférica en los pacientes con NINE por SAA que en la NINE de otras causas pueda explicar este fenómeno, recalando la necesidad de realizar estudios sobre muestras homogéneas de pacientes y no muestras mixtas de EPI de diferente etiología, lo que impediría detectar estos matices que son clínicamente relevantes. Por otra parte, la limitación de la muestra de SAA, con alta prevalencia de EPI, también sería un factor que explicaría la disminución de rentabilidad de la ecografía torácica en estos pacientes.

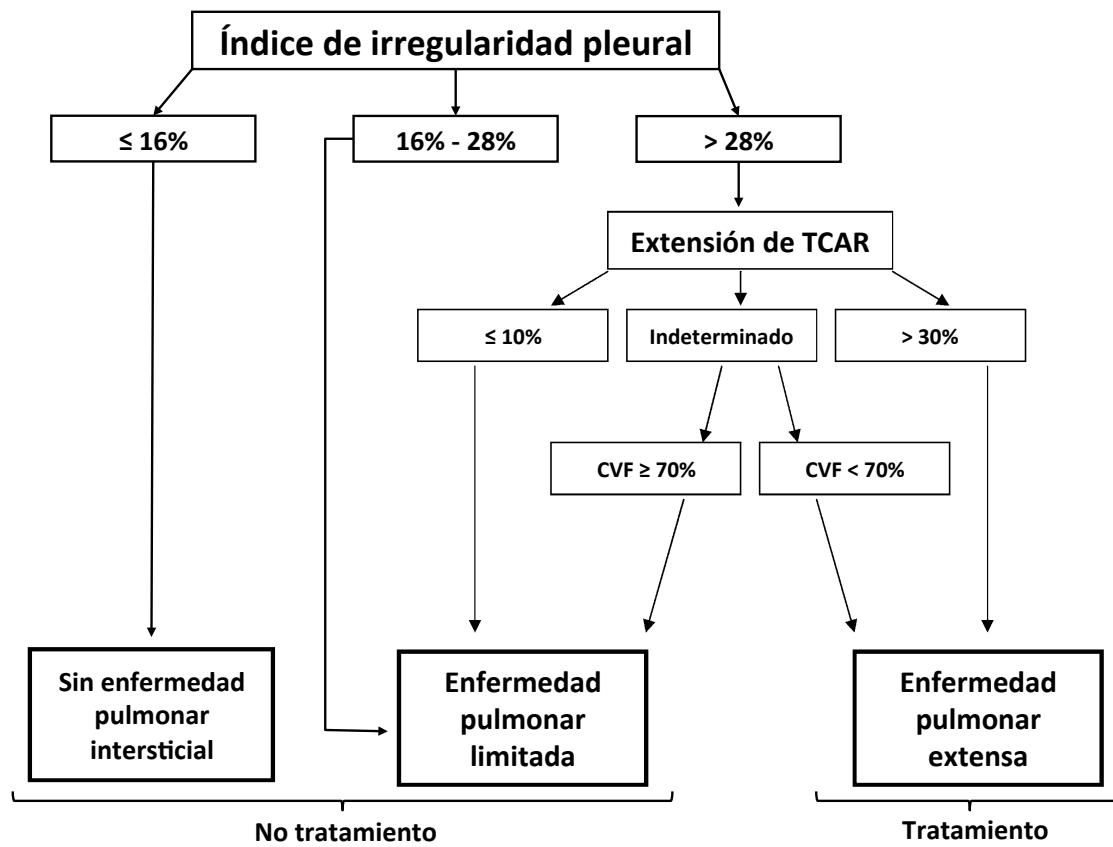
En los pacientes con esclerodermia, el índice de irregularidad pleural se correlacionó con las imágenes en vidrio deslustrado, que en la SSc se sabe que traduce frecuentemente “panalización” de pequeño diámetro, en la mayoría de los casos irreversible¹⁰⁷, a diferencia que en el SAA, siendo por tanto menor la importancia clínica de discriminar entre “panal de abeja” y vidrio esmerilado en pacientes con SSc. Lo que sí es clínicamente relevante es que también se correlacionó con los dos índices de TCAR estudiados (el de Wells y el de Tashkin) y fue claramente diferente en los pacientes con EPI extensa y limitada según el algoritmo de Goh. Esto tiene

trascendencia clínica, dado que plantearía la posibilidad de tomar decisiones sobre el inicio o no de un tratamiento inmunodepresor en estos pacientes en función del índice ecográfico de irregularidad pleural, lo que permitiría no sólo evitar la radiación del TCAR sino también poder realizar un seguimiento periódico ecográfico. La utilidad de dicho seguimiento no ha sido estudiada hasta el momento pero es una de las aplicaciones más interesantes de la ecografía torácica por su fácil disponibilidad y es donde es claramente superior a cualquier otra técnica, a excepción quizá de las PFRs.

Los valores predictivos no pudieron calcularse dado que la muestra no procedía de una recogida secuencial de pacientes con dudas diagnósticas, sin embargo la sensibilidad y la especificidad si que se pudieron calcular y tienen utilidad para discriminar entre unos índices ecográficos y otros y entre los índices ecográficos y los de TCAR. Probablemente estos valores de sensibilidad y especificidad sean ligeramente mejores que los de un estudio con muestreo secuencial en un entorno no especializado, dado que los pacientes recogidos están altamente filtrados y no existen dudas acerca de su patología de base, cosa que no ocurriría en otros medios. No obstante en los estudios de optimización de puntos de corte, se detectó una especificidad del 100% tanto para detectar EPI como para detectar la extensión de la misma. Este valor del 100% es obviamente secundario al bajo tamaño muestral, pero es significativo, ya que indica que el índice de irregularidad pleural es una prueba altamente específica y por tanto probablemente sea útil para descartar EPI o formas extensas de la misma cuando los valores sean inferiores a los puntos de corte, precisando probablemente confirmación con la prueba de referencia cuando los valores superen dicho punto, lo que sugeriría la utilidad, en caso de confirmarse estos datos, de un algoritmo de manejo de la EPI en la esclerodermia como el que se muestra en la Figura 15, en que el índice de irregularidad pleural podría utilizarse como técnica de diagnóstico y cribado de EPI, reservando la

TCAR como prueba de confirmación en aquellos casos con un índice superior al 28%, disminuyendo así la exposición a radiaciones ionizantes de los pacientes.

Figura 15. Algoritmo de decisión terapéutica para la neumopatía intersticial secundaria a la esclerodermia modificado de Goh, incluyendo el índice ecográfico de irregularidad pleural como prueba de diagnóstico y cribado.



Como se comentó anteriormente, en los pacientes con esclerodermia es recomendable la monitorización ecocardiográfica periódica para detección precoz de signos indirectos de hipertensión pulmonar. Esta valoración ecocardiográfica se podría acoplar a la valoración del parénquima pulmonar realizándose una valoración cardiopulmonar integral del paciente con esclerodermia, simplificando y consolidando

su control evolutivo, lo que probablemente optimizaría el consumo de recursos sanitarios.

En nuestro estudio sobre la irregularidad pleural, ésta estuvo muy próxima a la correlación estadística con la CVF, el parámetro funcional más útil para el seguimiento de la EPI en los pacientes con SAA y SSc. Este dato incide nuevamente en la paradoja de la falta de correlación entre los parámetros funcionales y estructurales pulmonares, recalmando la necesidad de la monitorización funcional respiratoria junto con la de pruebas de imagen estructurales para un buen seguimiento de la enfermedad pulmonar en las ETCs.

Las posibilidades de la ecografía torácica para el estudio de la EPI son muy prometedoras. Con la introducción de ecógrafos portátiles y de bolsillo se podría plantear una valoración *in situ* de la EPI del paciente durante su visita rutinaria de control, lo que facilitaría la toma de decisiones terapéuticas ágiles que probablemente lograrían un mejor control de la enfermedad con menor grado de secuelas. Este tipo de técnicas ecográficas son sencillas de aprender, no obstante en los últimos años se han desarrollado programas informáticos de automatización de la determinación de las líneas B ecográficas³¹¹. De confirmarse su concordancia con las determinaciones manuales aumentaría la aplicabilidad de la técnica y la homogeneidad de los resultados obtenidos con la misma.

Comparación de una secuencia rápida de resonancia magnética torácica de 1,5T con la tomografía computarizada de alta resolución para la valoración de la extensión de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerodermia

En este último trabajo examinamos la utilidad de un protocolo rápido de RM, para valorar la extensión de la EPI en pacientes con SSc, obteniendo una buena correlación con los parámetros de la TCAR, fundamentalmente a expensas del componente de fibrosis.

La fuerte correlación que presentaron los índices de TCAR y de RM plantearían la posibilidad de sustituir la prueba de referencia actual por la RM en aquellos casos en que la indicación sea la monitorización de la extensión de la EPI (bien detectar si existe o no o clasificarla entre limitada y extensa), reservando la TCAR para aquellos casos en que se sospeche un proceso infeccioso o neoplásico subyacente, entre otros, ya que, aunque la RM ha demostrado su utilidad para detectar la extensión de la EPI, la calidad de la imagen no es equiparable y para el estudio pormenorizado del parénquima pulmonar sigue siendo insustituible la realización de una TCAR.

La RM pulmonar es una técnica que, tal y como la hemos aplicado, no precisa de infraestructuras costosas, administración de contraste ni largos tiempos de exposición, objetivos todos ellos muy deseables a la hora de expandir la aplicabilidad de una técnica diagnóstica. Sus inconvenientes serían que precisa de un equipo de RM, no disponible en todos los centros hospitalarios, de personal especializado que pueda interpretar las imágenes (siendo en esto equiparable a la TCAR) y no puede aplicarse a pacientes con implantes ferromagnéticos ni a aquellos que presenten problemas de claustrofobia. Por otra parte, presenta un gran potencial de cara al estudio de la actividad de la EPI, a diferencia del TCAR, en que no se puede predecir con exactitud el

grado de reversibilidad de la afectación intersticial ya que, como se explicó anteriormente, se ha desestimado, al menos en pacientes con SSc, la teoría previamente establecida de que al vidrio esmerilado indicaba neumonitis reversible y el “panal de abeja” fibrosis, pudiendo existir fibrosis microscópica que en las pruebas de imagen presentarán la apariencia de vidrio esmerilado¹⁰⁷.

Aunque en este estudio nos hemos centrado en valorar la extensión y no la actividad de la neumopatía intersticial, otros estudios realizados en pacientes con EPI han detectado que tanto el aumento de captación de contraste como el realce en secuencias T2 se asocia a formas reversibles de EPI²⁸⁶⁻²⁸⁸. De replicarse, plantearían la posibilidad de evitar el tratamiento inmunodepresor en aquellos pacientes con formas no reversibles de neumonitis intersticial detectada por RM o intensificar el tratamiento en aquellas formas con presencia de actividad inflamatoria optimizando los recursos disponibles y evitando iatrogenias innecesarias.

Tanto la ecografía como la RM abren la puerta al concepto de valoración conjunta de la función cardiopulmonar en aquellos pacientes con ETCs en que la afectación cardíaca sea un problema relevante, bien sea por hipertensión pulmonar, por serositis con pericarditis, valvulopatía o miocarditis. Este tipo de abordaje reduciría el coste del seguimiento y evitaría molestias innecesarias, si bien para dicho menester se requeriría de personal especializado.

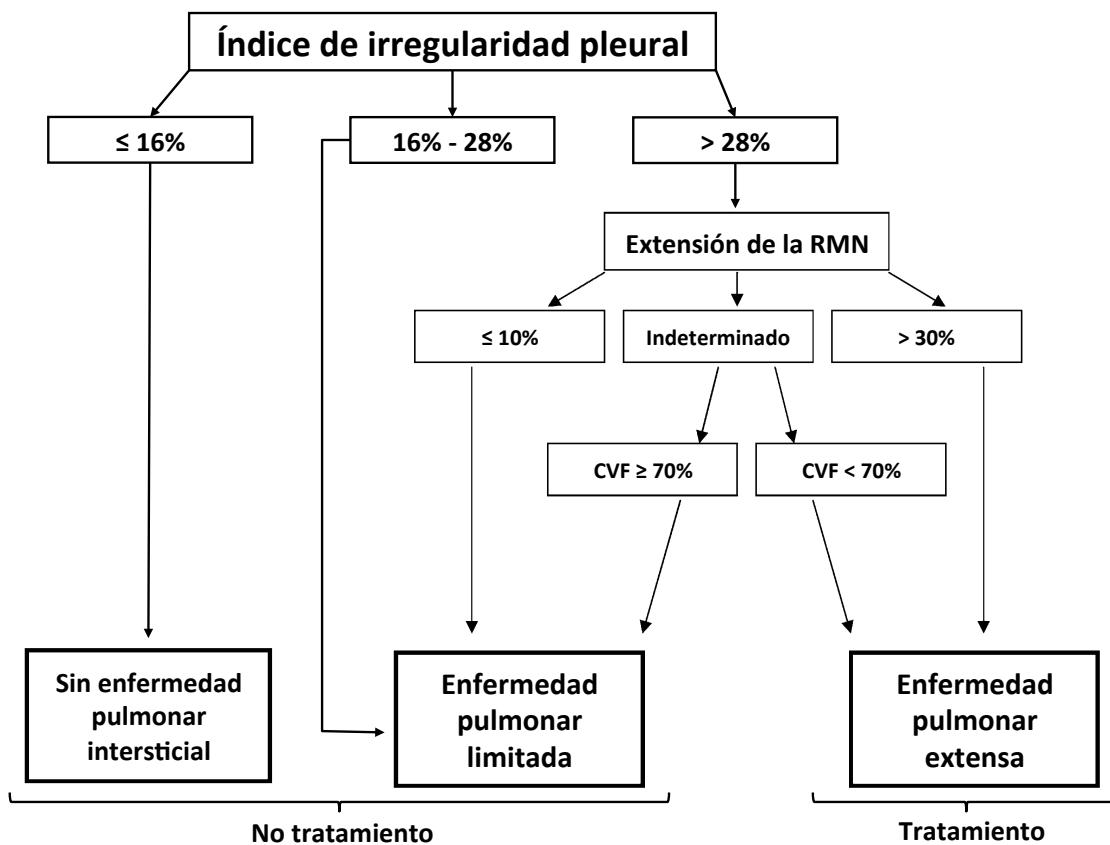
Comparación de RM y ecografía torácica.

Dado que los pacientes estudiados fueron distintos en los estudios de ecografía torácica y de RM pulmonar, no se puede realizar una comparación directa entre los dos métodos de medida. No obstante, las correlaciones obtenidas, mayores en el caso de la RM, y la impresión general de los investigadores, hace suponer que la RM es superior a

la ecografía pulmonar para la evaluación de la extensión de la EPI. El hecho de que la ecografía pulmonar realice inferencias basándose en información de la superficie pleural hace que se pierda mucha información sobre la enfermedad parenquimatosa subyacente que la RM si que puede evaluar.

No obstante, las dos técnicas estudiadas son en cierto modo complementarias, pudiendo plantearse combinar la alta especificidad de la ecografía pulmonar para el diagnóstico de EPI con la capacidad de la resonancia magnética para cuantificar la extensión de la afectación pulmonar en un algoritmo integral de valoración de la EPI sin radiaciones ionizantes para pacientes con esclerodermia (Figura 16). Un abordaje así reduciría la exposición a radiaciones ionizantes y con ello la iatrogenia, a la par que

Figura 16. Algoritmo de decisión terapéutica para la neumopatía intersticial secundaria a la esclerodermia modificado de Goh, incluyendo el índice ecográfico de irregularidad pleural como prueba de diagnóstico y cribado y la RMN para la cuantificación de la extensión de la afectación pulmonar.



permitiría una monitorización periódica frecuente y probablemente disminuiría el consumo de los recursos sanitarios necesarios para el seguimiento de estos pacientes, pudiendo incidir todos estos factores de forma positiva en el pronóstico de su enfermedad.

V. CONCLUSIONES

1. La presencia de irregularidades pleurales, pero no la de líneas B ecográficas, permite el diagnóstico de EPI en los pacientes con neumopatía intersticial estudiados (SAA y SSc).
2. Las líneas B ecográficas correlacionan satisfactoriamente con la afectación en forma de vidrio esmerilado en la TACAR en la muestra global de pacientes estudiados, y muy especialmente en los pacientes con SAA.
3. En pacientes con SAA las líneas B ecográficas se correlacionan con el número de segmentos con vidrio esmerilado en la TACAR, mientras que la irregularidad pleural lo hace con la extensión de imágenes en “panal de abeja”. Ambos signos ecográficos se complementan para una valoración global de la EPI y por tanto pueden ser útiles en el seguimiento de la afectación intersticial pulmonar en estos pacientes.
4. La irregularidad pleural parece ser más útil para el estudio de la EPI en pacientes con SSc que en pacientes con SAA, ya que en el primer grupo se aprecia una correlación con la práctica totalidad de parámetros radiológicos de la TACAR. Una posible explicación sería la menor prevalencia de neumopatía intersticial periférica (subpleural) en la NINE de los pacientes con SAA.
5. Tanto la presencia de irregularidades pleurales en la ecografía torácica como la cuantificación del área afecta por RM parecen ser alternativas útiles al TACAR en la toma de decisiones terapéuticas en la EPI de los pacientes con SSc. Ello permite generar un nuevo algoritmo de decisión terapéutica en ausencia de exploraciones complementarias que utilicen radiaciones ionizantes.
6. La TACAR y la ecografía pulmonar presentan una mala correlación con las PFRs en los pacientes con neumopatía intersticial estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004;25:549-59, vii.
2. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2013.
3. Solomon JJ, Fischer A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Focused Review. *J Intensive Care Med* 2013.
4. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clin Chest Med* 2012;33:123-49.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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;183:788-824.
6. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010;138:251-6.
7. Chaisson NF, Paik J, Orbai AM, et al. A novel dermatopulmonary syndrome associated with MDA-5 antibodies: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:220-8.
8. Popper MS, Bogdonoff ML, Hughes RL. Interstitial rheumatoid lung disease. A reassessment and review of the literature. *Chest* 1972;62:243-50.
9. Frank ST, Weg JG, Harkleroad LE, Fitch RF. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* 1973;63:27-34.
10. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
11. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809-15.
12. Khanna D, Brown KK, Clements PJ, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease-proposed recommendations for future randomized clinical trials. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S55-62.
13. Chetta A, Aiello M, Foresi A, et al. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:170-5.

14. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Gallagher CG, Marciniuk DD. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1616-22.
15. Miller WT. Diagnostic thoracic imaging. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2006.
16. Stack BH, Grant IW. Rheumatoid interstitial lung disease. *Br J Dis Chest* 1965;59:202-11.
17. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004;232:81-91.
18. 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. *J Rheumatol* 2008;35:1513-21.
19. Kocheril SV, Appleton BE, Somers EC, et al. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2005;53:549-57.
20. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
21. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:2019-27.
22. Kim DS, Yoo B, Lee JS, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:121-7.
23. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-5.
24. Kim TS, Lee KS, Chung MP, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1645-50.
25. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics* 2009;29:73-87.
26. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338-47.
27. Park JS, Lee KS, Kim JS, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* 1995;195:645-8.

28. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-6.
29. Schmidt SL, Sundaram B, Flaherty KR. Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Respirology* 2009;14:934-9.
30. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003;124:1215-23.
31. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275-83.
32. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005;236:10-21.
33. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:517-21.
34. Shin KM, Lee KS, Chung MP, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology* 2008;249:328-37.
35. Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:91-8.
36. Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2004;14:272-80.
37. Garcia JG, James HL, Zinkgraf S, Perlman MB, Keogh BA. Lower respiratory tract abnormalities in rheumatoid interstitial lung disease. Potential role of neutrophils in lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:811-7.
38. Komocsi A, Kumanovics G, Zibotic B, Czirjak L. Alveolitis may persist during treatment that sufficiently controls muscle inflammation in myositis. *Rheumatol Int* 2001;20:113-8.
39. Nagasawa Y, Takada T, Shimizu T, et al. Inflammatory cells in lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2009;48:1209-17.
40. Hesselstrand R, Wildt M, Bozovic G, et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir Med* 2013;107:1079-86.

41. Southcott AM, Jones KP, Li D, et al. Interleukin-8. Differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1604-12.
42. Bolster MB, Ludwicka A, Sutherland SE, Strange C, Silver RM. Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:743-51.
43. Haslam PL, Baughman RP. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur Respir J* 1999;14:245-8.
44. Baughman RP. Technical aspects of bronchoalveolar lavage: recommendations for a standard procedure. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:475-85.
45. Costabel U, Guzman J, Bonella F, Oshimo S. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:514-24.
46. Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, Gross WL. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997;52:377-9.
47. Ramirez P, Valencia M, Torres A. Bronchoalveolar lavage to diagnose respiratory infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:525-33.
48. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002;22 Spec No:S151-65.
49. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
50. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:369-78.
51. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:346-53.
52. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
53. Riha RL, Duhig EE, Clarke BE, Steele RH, Slaughter RE, Zimmerman PV. Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:1114-8.

54. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705-11.
55. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-96.
56. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322-8.
57. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-9.
58. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM, et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J* 2012;40:641-8.
59. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S17-22.
60. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 Suppl 5:v1-58.
61. Clark M, Cooper B, Singh S, Cooper M, Carr A, Hubbard R. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001;56:482-6.
62. Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, Wamboldt FS. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: a call for continued investigation. *Respir Med* 2008;102:1675-80.
63. Salhi B, Troosters T, Behaegel M, Joos G, Derom E. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases. *Chest* 2010;137:273-9.
64. Ryerson CJ, Garvey C, Collard HR. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Chest* 2010;138:240-1; author reply 1-2.
65. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006322.
66. Garvey C. Interstitial lung disease and pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30:141-6.

67. Ponnuswamy A, Manikandan R, Sabetpour A, Keeping IM, Finnerty JP. Association between ischaemic heart disease and interstitial lung disease: a case-control study. *Respir Med* 2009;103:503-7.
68. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2010;104:1035-41.
69. Villa-Forte A, Mandell BF. [Cardiovascular disorders and rheumatic disease]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:809-17.
70. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum* 2013;65:1913-21.
71. Adzic TN, Pesut DP, Nagorni-Obradovic LM, Stojacic JM, Vasiljevic MD, Bouros D. Clinical features of lung cancer in patients with connective tissue diseases: a 10-year hospital based study. *Respir Med* 2008;102:620-4.
72. Khurana R, Wolf R, Berney S, Caldito G, Hayat S, Berney SM. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J Rheumatol* 2008;35:1704-8.
73. Selva-O'Callaghan A, Sampol G, Romero O, Lloberes P, Trallero-Araguas E, Vilardell-Tarres M. Obstructive sleep apnea in patients with inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 2009;39:144-9.
74. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772-8.
75. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010;14:387-90.
76. Rasche K, Orth M. Sleep and breathing in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Physiol Pharmacol* 2009;60 Suppl 5:13-4.
77. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012;379:244-9.
78. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1085-92.
79. Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus* 2010;19:419-23.
80. Selva-O'Callaghan A, Fernandez-Luque A, Martinez-Gomez X, Labirua-Iturburu A, Vilardell-Tarres M. Venous thromboembolism in patients with dermatomyositis and polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:846-9.

81. Tobin RW, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804-8.
82. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-42.
83. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006;129:794-800.
84. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:998-1006.
85. Goldberg A. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Cardiol Rev* 2010;18:85-8.
86. Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26:7-19.
87. Mittoo S, Jacob T, Craig A, Bshouty Z. Treatment of pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease and interstitial lung disease. *Can Respir J* 2010;17:282-6.
88. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:429-39.
89. Saggar R, Khanna D, Furst DE, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J* 2010;36:893-900.
90. Gasper WJ, Sweet MP, Golden JA, et al. Lung transplantation in patients with connective tissue disorders and esophageal dysmotility. *Dis Esophagus* 2008;21:650-5.
91. Shitrit D, Amital A, Peled N, et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clin Transplant* 2009;23:178-83.
92. Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2011;40:e3-e17.
93. Castelino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther* 2010;12:213.
94. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:71-5.

95. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
96. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii40-4.
97. Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:418-29.
98. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997;40:1229-36.
99. Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-22.
100. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2006;33:269-74.
101. Sivova N, Launay D, Wemeau-Stervinou L, et al. Relevance of partitioning DLCO to detect pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e78001.
102. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
103. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum* 2006;55:598-602.
104. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1403-11.
105. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283-9.
106. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2009;36:330-6.
107. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004;232:560-7.

108. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1789-801.
109. Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, et al. A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S26-35.
110. Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest* 2007;131:672-81.
111. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54.
112. Strollo D, Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:156-61.
113. Ebert EC. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2008;11:64-9.
114. de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration* 2009;77:389-97.
115. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026-34.
116. Wells AU, Latsi P, McCune WJ. Daily cyclophosphamide for scleroderma: are patients with the most to gain underrepresented in this trial? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:952-3.
117. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70.
118. Yiannopoulos G, Pastromas V, Antonopoulos I, et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Rheumatol Int* 2007;27:357-61.
119. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:150-5.
120. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133:455-60.

121. Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, Selva-O'Callaghan A, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarres M. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011;30:1393-8.
122. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004;23:306-9.
123. Berezne A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008;35:1064-72.
124. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2101-8.
125. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604-10.
126. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1003-9.
127. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271-80.
128. Farge D, Nash R, Laar JM. Autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2008;41:616-24.
129. Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:508-14.
130. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498-506.
131. Rosas V, Conte JV, Yang SC, et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* 2000;5:38-43.
132. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
133. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.

134. Spiera R, Kagen L. Extramuscular manifestations in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:556-61.
135. Frazier AR, Miller RD. Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest* 1974;65:403-7.
136. Schwarz MI, Matthay RA, Sahn SA, Stanford RE, Marmorstein BL, Scheinhorn DJ. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:89-104.
137. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245-50.
138. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002;47:614-22.
139. Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:35-42.
140. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horillo M, Munoz-Gall X, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus* 2005;14:534-42.
141. Hepper NG, Ferguson RH, Howard FM, Jr. Three Types of Pulmonary Involvement in Polymyositis. *Med Clin North Am* 1964;48:1031-42.
142. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:60-76.
143. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983;38:616-23.
144. Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum* 2008;59:677-85.
145. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:2183-92.
146. Labrador-Horillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-MDA5 Antibodies in a Large Mediterranean Population of Adults with Dermatomyositis. *Journal of immunology research* 2014;2014:290797.
147. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-74.

148. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:297-301.
149. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006;39:249-53.
150. Vancsa A, Csipo I, Nemeth J, Devenyi K, Gergely L, Danko K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int* 2009;29:989-94.
151. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:633-8.
152. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138:1464-74.
153. Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Ichikado K, Nakamura H. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1996;11:250-9.
154. Mino M, Noma S, Taguchi Y, Tomii K, Kohri Y, Oida K. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:83-7.
155. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008;35:260-9.
156. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:727-33.
157. Webb DR, Currie GD. Pulmonary fibrosis masking polymyositis. Remission with corticosteroid therapy. *JAMA* 1972;222:1146-9.
158. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol* 1999;26:1527-33.
159. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:124-30.
160. Tanaka F, Origuchi T, Migita K, et al. Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Intern Med* 2000;39:428-30.

161. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, et al. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med* 2013;107:890-6.
162. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martinez-Gomez X, Trallero-Araguas E, Labrador-Horillo M, Vilardell-Tarres M. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:436-9.
163. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-46.
164. Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-3.
165. Marie I, Mounthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmunity reviews* 2011;11:6-13.
166. Rowen AJ, Reichel J. Dermatomyositis with lung involvement, successfully treated with azathioprine. *Respiration* 1983;44:143-6.
167. Wu H, Geng D, Xu J. An approach to the development of interstitial lung disease in dermatomyositis: a study of 230 cases in China. *J Int Med Res* 2013;41:493-501.
168. Mok CC, To CH, Szeto ML. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scand J Rheumatol* 2003;32:181-3.
169. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:273-84.
170. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:723-30.
171. Hervier B, Masseau A, Mussini JM, Audrain M, Hamidou MA. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2009;76:575-6.
172. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung* 2009;187:201-6.
173. Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard JF. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med* 2012;106:581-7.

174. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:968-71.
175. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, Saez Moreno JA, Ortego Centeno N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1009-16.
176. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:314-24.
177. Ichiyasu H, Horio Y, Tsumura S, et al. Favorable outcome with hemoperfusion of polymyxin B-immobilized fiber column for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of three cases. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2014;24:361-5.
178. Sasaki O, Dohi M, Harada H, et al. A Case of Polymyxin b-Immobilized Fiber Column Treatment for Rapidly Progressive Interstitial Pneumonia Associated with Clinically Amyopathic Dermatomyositis. *Case Rep Med* 2013;2013:750275.
179. Teruya A, Kawamura K, Ichikado K, Sato S, Yasuda Y, Yoshioka M. Successful polymyxin B hemoperfusion treatment associated with serial reduction of serum anti-CADM-140/MDA5 antibody levels in rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis. *Chest* 2013;144:1934-6.
180. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
181. Brannan HM, Good CA, Divertie MB, Baggenstoss AH. Pulmonary Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 1964;189:914-8.
182. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2008;18:60-6.
183. Schwarz MI, King TE. Interstitial lung disease. 4th ed. Hamilton, Ont. ; Lewiston, N.Y.: B.C. Decker; 2003.
184. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:159-66.
185. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:33-6.
186. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest* 1988;93:114-8.

187. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62-7.
188. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:213-7.
189. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol* 2009;28:611-3.
190. Akira M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:941-8.
191. Kim EJ, Collard HR, King TE, Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136:1397-405.
192. Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:917-37.
193. Ito S, Sumida T. Interstitial lung disease associated with leflunomide. *Intern Med* 2004;43:1103-4.
194. Kamata Y, Nara H, Kamimura T, et al. Rheumatoid arthritis complicated with acute interstitial pneumonia induced by leflunomide as an adverse reaction. *Intern Med* 2004;43:1201-4.
195. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1435-9.
196. Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1312-3.
197. Tournadre A, Ledoux-Eberst J, Poujol D, Dubost JJ, Ristori JM, Soubrier M. Exacerbation of interstitial lung disease during etanercept therapy: Two cases. *Joint Bone Spine* 2008;75:215-8.
198. Villeneuve E, St-Pierre A, Haraoui B. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J Rheumatol* 2006;33:1189-93.
199. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-81.
200. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J Korean Med Sci* 2002;17:270-3.

201. Kelly C, Saravanan V. Treatment strategies for a rheumatoid arthritis patient with interstitial lung disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:3221-30.
202. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcon GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:430-40.
203. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci* 2009;337:329-35.
204. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med* 2008;168:1718-9.
205. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF, Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002;122:1093-6.
206. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000;59:709-12.
207. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210-9.
208. Segal I, Fink G, Machtey I, Gura V, Spitzer SA. Pulmonary function abnormalities in Sjogren's syndrome and the sicca complex. *Thorax* 1981;36:286-9.
209. Papathanasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjogren's syndrome. A controlled study. *Chest* 1986;90:370-4.
210. Constantopoulos SH, Drosos AA, Maddison PJ, Moutsopoulos HM. Xerotrachea and interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Respiration* 1984;46:310-4.
211. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjogren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1991;46:180-3.
212. Franquet T, Gimenez A, Monill JM, Diaz C, Geli C. Primary Sjogren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:655-8.
213. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31:489-500.
214. Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging* 2001;16:290-6.

215. Meyer CA, Pina JS, Taillon D, Godwin JD. Inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in a patient with Sjogren's syndrome and cystic lung disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:101-3.
216. Voulgarelis M, Skopouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjogren's syndrome patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:265-74.
217. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:71-4.
218. Franquet T, Diaz C, Domingo P, Gimenez A, Geli C. Air trapping in primary Sjogren syndrome: correlation of expiratory CT with pulmonary function tests. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:169-73.
219. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-8.
220. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006;130:1489-95.
221. Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2008;68:554-64.
222. Seror R, Sordet C, Guillemin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:351-7.
223. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 2010;31:479-88.
224. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:397-409.
225. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med* 2011;40:e19-29.
226. Inoue T, Kanayama Y, Ohe A, et al. Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1979;91:30-4.
227. Matthay RA, Hudson LD, Petty TL. Acute lupus pneumonitis: response to azathioprine therapy. *Chest* 1973;63:117-20.
228. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41:1215-20.

229. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:192-202.
230. Schwab EP, Schumacher HR, Jr., Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:8-15.
231. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118:1083-90.
232. Myers JL, Katzenstein AA. Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986;85:552-6.
233. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:114-23.
234. Verzegnassi F, Marchetti F, Zennaro F, Saccari A, Ventura A, Lepore L. Prompt efficacy of plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar haemorrhage. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:445-6.
235. Canas C, Tobon GJ, Granados M, Fernandez L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007;26:1947-9.
236. Al Rashidi A, Alajmi M, Hegazi MO. Mycophenolate mofetil as a maintenance therapy for lupus-related diffuse alveolar hemorrhage: a case report. *Lupus* 2011;20:1551-3.
237. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981;71:791-8.
238. Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology* 1995;196:835-40.
239. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:479-81.
240. Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:95-101.
241. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis* 2011;8:53-82.
242. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30-6.

243. Lim SW, Gillis D, Smith W, Hissaria P, Greville H, Peh CA. Rituximab use in systemic lupus erythematosus pneumonitis and a review of current reports. *Intern Med J* 2006;36:260-2.
244. Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:656-61.
245. Gunnarsson R, Aalokken TM, Molberg O, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1966-72.
246. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging* 2001;16:94-8.
247. Saito Y, Terada M, Takada T, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:349-57.
248. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521-31.
249. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 2008;81:362-78.
250. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, et al. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010. *JAMA* 2012;307:2400-9.
251. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
252. Martin CJ, Sutton DG, Sharp PF. Balancing patient dose and image quality. *Appl Radiat Isot* 1999;50:1-19.
253. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:13761-6.
254. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, et al. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004;162:377-89.
255. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007;167:396-416.

256. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005;331:77.
257. Charles M. UNSCEAR report 2000: sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *J Radiol Prot* 2001;21:83-6.
258. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345-51.
259. Joyner CR, Jr., Herman RJ, Reid JM. Reflected ultrasound in the detection and localization of pleural effusion. *JAMA* 1967;200:399-402.
260. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS, Becker JM. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med* 1982;1:1-7.
261. Targhetta R, Chavagneux R, Bourgeois JM, Dauzat M, Balmes P, Pourcelot L. Sonographic approach to diagnosing pulmonary consolidation. *J Ultrasound Med* 1992;11:667-72.
262. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1640-6.
263. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol* 2004;93:1265-70.
264. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:474-9.
265. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. *Crit Care Med* 2007;35:S250-61.
266. Best AC, Meng J, Lynch AM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008;246:935-40.
267. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005;127:1690-5.
268. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, Recchia FA, Picano E. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med* 2007;35:2769-74.
269. Jambrik Z, Gargani L, Adamicza A, et al. B-lines quantify the lung water content: a lung ultrasound versus lung gravimetry study in acute lung injury. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:2004-10.

270. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:356-63.
271. Doveri M, Frassi F, Consensi A, et al. [Ultrasound lung comets: new echographic sign of lung interstitial fibrosis in systemic sclerosis]. *Reumatismo* 2008;60:180-4.
272. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1382-7.
273. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2012;31:1621-5.
274. Hasan AA, Makhlof HA. B-lines: Transthoracic chest ultrasound signs useful in assessment of interstitial lung diseases. *Ann Thorac Med* 2014;9:99-103.
275. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders--preliminary results. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R134.
276. Aghdashi M, Broofeh B, Mohammadi A. Diagnostic performances of high resolution trans-thoracic lung ultrasonography in pulmonary alveoli-interstitial involvement of rheumatoid lung disease. *Int J Clin Exp Med* 2013;6:562-6.
277. Mohammadi A, Pourahmadazar R, Broofeh B, Oshnoei S, Ghasemi-Rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Med Ultrason* 2014;16:27-31.
278. Delle Sedie A, Doveri M, Frassi F, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a useful tool to detect lung interstitial fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S54.
279. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:390-5.
280. Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, et al. Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: correlation with high-resolution computed tomography. *J Rheumatol* 2012;39:1641-7.
281. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. Pulmonary magnetic resonance imaging for airway diseases. *J Thorac Imaging* 2011;26:301-16.
282. Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, et al. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. *Insights Imaging* 2012;3:373-86.

283. Glazer HS, Levitt RG, Lee JK, Emami B, Gronemeyer S, Murphy WA. Differentiation of radiation fibrosis from recurrent pulmonary neoplasm by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:729-30.
284. McFadden RG, Carr TJ, Wood TE. Proton magnetic resonance imaging to stage activity of interstitial lung disease. *Chest* 1987;92:31-9.
285. Muller NL, Mayo JR, Zwirewich CV. Value of MR imaging in the evaluation of chronic infiltrative lung diseases: comparison with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:1205-9.
286. Primack SL, Mayo JR, Hartman TE, Miller RR, Muller NL. MRI of infiltrative lung disease: comparison with pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:233-8.
287. Yi CA, Lee KS, Han J, Chung MP, Chung MJ, Shin KM. 3-T MRI for differentiating inflammation- and fibrosis-predominant lesions of usual and nonspecific interstitial pneumonia: comparison study with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:878-85.
288. Gaeta M, Blandino A, Scribano E, et al. Chronic infiltrative lung diseases: value of gadolinium-enhanced MRI in the evaluation of disease activity--early report. *Chest* 2000;117:1173-8.
289. Lutterbey G, Gieseke J, von Falkenhausen M, Morakkabati N, Schild H. Lung MRI at 3.0 T: a comparison of helical CT and high-field MRI in the detection of diffuse lung disease. *Eur Radiol* 2005;15:324-8.
290. Lutterbey G, Grohe C, Gieseke J, et al. Initial experience with lung-MRI at 3.0T: Comparison with CT and clinical data in the evaluation of interstitial lung disease activity. *Eur J Radiol* 2007;61:256-61.
291. Molinari F, Eichinger M, Risse F, et al. Navigator-triggered oxygen-enhanced MRI with simultaneous cardiac and respiratory synchronization for the assessment of interstitial lung disease. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1523-9.
292. Ohno Y, Nishio M, Koyama H, et al. Oxygen-enhanced MRI for patients with connective tissue diseases: Comparison with thin-section CT of capability for pulmonary functional and disease severity assessment. *Eur J Radiol* 2013.
293. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991;18:1520-8.
294. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:977-83.
295. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:217-24.

296. Targoff IN. Antisynthetase Syndrome. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases 2008;169-74.
297. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med 2012;38:577-91.
298. Ronnelid J, Barbasso Helmers S, Storfors H, et al. Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. Autoimmunity reviews 2009;9:58-61.
299. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horillo M, Solans-Laqué R, Simeon-Aznar CP, Martinez-Gómez X, Vilardell-Tarres M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis Rheum 2006;55:791-8.
300. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202-5.
301. Taylor R. Interpretation of the Correlation Coefficient: A Basic Review. Journal of Diagnostic Medical Sonography 1990;6:35-9.
302. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. BMJ 2002;324:539-41.
303. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. Curr Opin Rheumatol 2011;23:545-54.
304. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. J Cardiovasc Magn Reson 2014;16:21.
305. Webber M, Natarajan A, Schreiber B, et al. 136 Cardiac involvement in systemic sclerosis: strengths and limitations of cardiac magnetic resonance imaging. Heart 2014;100 Suppl 3:A80.
306. Thuny F, Lovric D, Schnell F, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction with cardiac MR imaging for early detection of left ventricle involvement in systemic sclerosis. Radiology 2014;271:373-80.
307. Di Cesare E, Battisti S, Di Sibio A, et al. Early assessment of sub-clinical cardiac involvement in systemic sclerosis (SSc) using delayed enhancement cardiac magnetic resonance (CE-MRI). Eur J Radiol 2013;82:e268-73.
308. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. Chest 2008;134:358-67.

309. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000;217:701-5.
310. Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003;123:1096-103.
311. Brattain LJ, Telfer BA, Liteplo AS, Noble VE. Automated B-line scoring on thoracic sonography. *J Ultrasound Med* 2013;32:2185-90.