



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

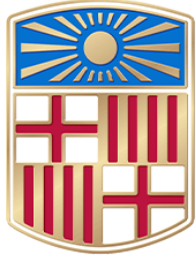
Factores pronóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas

Esteban Alberto Cano Jiménez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**

**"FACTORES PRONÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES
PULMONARES INTERSTICIALES FIBROSANTES
PROGRESIVAS"**

**Memoria de tesis doctoral presentada por
Esteban Alberto Cano Jiménez para optar al grado de doctor
por la Universidad de Barcelona**

Dirigida por:

Maria Molina Molina.

Ciencias Clínicas

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Bellvitge.

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

Marzo-2024

AGRADECIMIENTOS:

A mi "trasto", por serlo TODO en cada momento de mi vida, aunque tenga alergia a cualquier lectura relacionada con metaloproteasas. Gracias por tu paciencia infinita para que siga trabajando en lo que sabes que me gusta.

A la pequeña de la casa, capaz de iluminarlo todo. Aunque aún no lo sepas, consigues sacar lo mejor de mí y hacerme mejor persona cada día. Eres el motor de motivación infinito..."DO IT FOR HER"....

A mis padres, a mi hermana y cuñado, por darme todo lo posible e imposible para llegar a donde estoy ahora. Nunca los hijos podremos demostrar todo el agradecimiento que los padres merecen. Nunca llegamos a ser plenamente conscientes.

A mi sobrina, para que consiga completar el camino que ha iniciado. Sabes que siempre contarás con nosotros.

A mis suegros... a Luis... no sabes cuanto te tengo presente.

A mi familia hospitalaria lucense: a Luis por ser un gran jefe, a Rafa por ser un médico con mayúsculas, a Veres por ser la "amalgama" que une el servicio. A la savia fresca (David y Nagore) porque siempre me sacáis una sonrisa y hacéis fácil trabajar con vosotros. A Olalla por su profesionalidad y detallismo. A Antón que hace que esté bien informado de cualquier cotilleo. A Lidia por el buen rollo habitual. A Iria, que aunque aún la tenga en el móvil como residente, se ha convertido ya hace tiempo en una gran neumóloga.

A mi otra familia de Barcelona después de tanto tiempo... Can Clínic... Con vosotros empezó todo y no os olvido. En especial a mi Carmencita por las horas de despacho compartidas, por saber escuchar a su co-R. A Carlitos y Ramón, que me alegraban el día con su visión de la vida. A los cafés de la mañana con Cristineta. A Isabel y Joan Albert que son el reflejo donde mirarse si se quiere tener el ejemplo de lo que es dedicación, entrega y preocupación por sus pacientes. A Toni, Joan Ramón y Miquel por mi etapa en la UVIR.

A Jacobo y Fernanda, ahora mi *alter ego* allí. Por poder retomar conversaciones las veces que nos vemos como si nunca hubieran pasado más de dos días. A tantos otros: Tere, Maite, César, Arturito, Dalmases... ¡qué época!

En especial recuerdo, a Antoni Xaubet... el Xaubi... profesor, mentor y maestro. Visión singular y creativa de su entorno y de la EPID. Un adelantado a su tiempo. El Dalí del intersticio.

Por último, a la supermujer, a María Molina Molina (MMM).. por eso lleva 3M's!! (una no es suficiente!!). Eres un ejemplo a seguir para todos los que nos dedicamos al intersticio pulmonar, no sólo como médico o investigadora, sino por tu humildad a pesar de lo conseguido. Siempre accesible y sacando tiempo para los demás cuando ya sabemos que ni lo tienes para ti misma. Eternamente agradecido.

FINANCIACIÓN:

Las publicaciones de los resultados de esta investigación que forman parte de la memoria de tesis doctoral han recibido financiación de: la Sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR) a través del PII EPID y ayudas a investigación, y de Boehringer Ingelheim (BI).

ÍNDICE:

| | |
|---|-----------|
| 1. Índice de figuras y tablas..... | página 9 |
| 2. Abreviaturas y acrónimos | página 11 |
| 3. Enumeración de los artículos de tesis..... | página 13 |
| 4. Resumen de la tesis | página 14 |
| 5. Introducción..... | página 16 |
| 5.1 Enfermedades pulmonares intersticiales..... | página 16 |
| 5.1.1. Definición | |
| 5.1.2. Clasificación | |
| 5.2 Fibrosis pulmonar progresiva..... | página 18 |
| 5.2.1. Definición y etiopatogenia | |
| 5.2.2. Factores de riesgo y progresión. | |
| 5.2.3. Propuestas de tratamiento actuales | |
| 5.3 Enfermedad intersticial pulmonar asociada a artritis reumatoide. | página 27 |
| 5.3.1. Epidemiología | |
| 5.3.2. Patogenia e histopatología | |
| 5.3.3. Presentación clínica | |
| 5.3.4. Radiología torácica | |
| 5.3.5. Otras pruebas diagnósticas | |
| 5.3.6. Evolución natural y pronóstico | |
| 5.3.7. Exacerbaciones agudas | |
| 5.3.8. Propuestas de tratamiento actuales | |
| 5.4 Neumonitis por hipersensibilidad | página 41 |
| 5.4.1. Definición. | |
| 5.4.2. Epidemiología | |
| 5.4.3. Etiopatogenia | |
| 5.4.4. Formas de presentación clínica | |

- 5.4.5. Criterios diagnósticos
- 5.4.6. Pruebas diagnósticas
- 5.4.7. Evolución natural y pronóstico
- 5.4.8. Propuestas de tratamiento actuales

| | |
|--|-----------|
| 6. Hipótesis | página 60 |
| 7. Objetivos..... | página 60 |
| 8. Material, métodos y resultados..... | página 61 |
| 9. Discusión..... | página 86 |
| 10. Conclusiones..... | página 98 |
| 11. Bibliografía..... | página 99 |

1. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras:

Figura 1. Esquema de las enfermedades pulmonares intersticiales según su predominio fibrosante o inflamatorio así como aquellas que presentan solapamiento entre ambas en su etiopatogenia y en su evolución.

Figura 2. Esquema de la etiopatogenia de la fibrosis pulmonar progresiva en comparación a la fibrosis pulmonar idiopática.

Figura 3. Porcentaje de pacientes con EPI fibrótica que se comportan como FPP.

Figura 4. Representación de la evolución etiopatogénica de la FPP en relación a los tratamientos que corresponden a cada una de dichas fases.

Figura 5. Algoritmo propuesto por consenso SER-SEPAR para el tratamiento de la EPI-AR según el patrón radiológico de presentación.

Figura 6. Algoritmo de probabilidad diagnóstica de neumonitis por hipersensibilidad propuesto por ATS/JRS/ALAT.

Figura 7. Algoritmo de probabilidad diagnóstica de neumonitis por hipersensibilidad propuesto por ACCP (CHEST).

Figura 8. Corte axial (A) y coronal (B) de un paciente con NHf. Se aprecia en el corte axial realizado en espiración marcados signos de atrapamiento aéreo. En el corte coronal es de destacar la distribución centrada en la vía aérea de los cambios fibróticos con las consecuentes bronquiectasias de tracción.

Figura 9. Granuloma laxo no necrosante donde se aprecia un agregado histiocitario y abundante infiltrado linfoplasmocitario (Hematoxilina-eosina x40)

Tablas:

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales.

Tabla 2. Diferentes propuestas de definición de fibrosis pulmonar progresiva.

Tabla 3. Criterios de definición de Fibrosis Pulmonar Progresiva.

Tabla 4. Criterios de cribado de la EPI en pacientes con AR propuestos por consenso establecido entre SER-SEPAR.

Tabla 5. Criterios actuales de exacerbación aguda en EPI-AR.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de neumonitis por hipersensibilidad a metotrexato.

Tabla 7. Antígenos y exposiciones relacionadas con neumonitis por hipersensibilidad.

Tabla 8. Principales algoritmos diagnósticos propuestos previos a las guías de práctica clínica actuales.

Tabla 9. Categorías de probabilidad diagnóstica de las guías ATS/JRS/ALAT y ACCP.

Tabla 10. Características radiológicas en la TCAR torácica de las neumonitis por hipersensibilidad fibrosantes (NHf) según el consenso ATS/JRS/ALAT

Tabla 11. Recomendaciones de las diferentes intervenciones diagnósticas según las guías ATS/JRS/ALAT para la NH fibrótica y no fibrótica

2. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACPA: anticuerpos anticitrulinados

ACCP: American College Chest Physician

Anti-TNF: anti factor de necrosis tumoral

ALAT: Asociación Latinoamericana del Tórax

AR: artritis reumatoide

ATS: American Thoracic Society

AZA: azatioprina

BTB: biopsia transbronquial convencional

BR-EPI: bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

CVF: capacidad vital forzada

DLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono

EA: exacerbación aguda

EAS: enfermedad autoinmune sistémica

EPG: enfermedad del pulmón del granjero

EPI: enfermedad pulmonar intersticial

EPI-AR: enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide

EPI-EAS: enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad autoinmune sistémica

EPI-ES: enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

EPI-PM/DM: enfermedad pulmonar intersticial asociada a polimiositis/dermatomiositis.

ERS: European Respiratory Society

ES: esclerosis sistémica

FAME: fármacos de acción lenta moduladores de enfermedad

FAME: fármacos de acción lenta moduladores de enfermedad biológicos

FAMEc: fármacos de acción lenta moduladores de enfermedad convencionales

FAMEsd: fármacos de acción lenta moduladores de enfermedad sintéticos dirigidos

FEPP: fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática

FGF: factor de crecimiento fibroblástico

FPI: fibrosis pulmonar idiopática

FPP: fibrosis pulmonar progresiva
FR: factor reumatoide
IL: interleucina
JAK: Janus cinasas
JRS: Japanese Respiratory Society
LAM: linfangioleiomiomatosis
LBA: lavado broncoalveolar
LFN: leflunomida
MHC: complejo mayor de histocompatibilidad
MFN: micofenolato
MTX: metotrexato
MUC5B: proteína de la mucina 5B
NH: neumonitis por hipersensibilidad
NHi: neumonitis por hipersensibilidad inflamatoria
NHf: neumonitis por hipersensibilidad fibrótica
NIA: neumonía intersticial aguda
NID: neumonía intersticial descamativa
NII: neumonía intersticial idiopática
NIL: neumonía intersticial linfoide
NINEf: neumonía intersticial no específica fibrosante
NIU: neumonía intersticial usual
NO: neumonía organizativa
NOC: neumonía organizativa criptogénica
PCR: proteína C reactiva
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDN: prednisona
RGE: reflujo gastroesofágico
SEPAR: Sociedad Española de Neumología y cirugía torácica
SER: Sociedad Española de Reumatología
SFTP: proteína del surfactante pulmonar
TGF-B: factor de crecimiento transformante beta
VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial
VSG: velocidad de sedimentación globular

3. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE TESIS:

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de tres objetivos y dos artículos

1. **Cano-Jiménez E**, Vázquez Rodríguez T, Martín-Robles I, Castillo Villegas D, Juan García J, Bollo de Miguel E, Robles-Pérez A, Ferrer Galván M, Mouronte Roibas C, Herrera Lara S, Bermudo G, García Moyano M, Rodríguez Portal JA, Sellarés Torres J, Narváez J, Molina-Molina M. Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2021 Apr 28;11(1):9184.

Factor de impacto: 4.996 (2021)

Cuartil: Q2 (Multidisciplinary Sciences)

2. **Cano-Jiménez E**, Villar Gómez A, Velez Segovia E, Aburto Barrenechea M, Sellarés Torres J, Francesqui J, Portillo Carroz K, Solis Solis AJ, Acosta Fernández O, Llanos González AB, Bordas Martínez J, Cabrera Cesar E, Balcells Vilarnau E, Castillo Villegas D, Reyes Pardessus A, González Fernández C, García Moyano M, Urrutia Gajate A, Blanco Hortas A, Molina-Molina M. Prognostic factors of progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a large, retrospective, multicenter, observational cohort study. *ERJ Open Research.* 2024; 0: 00405-2023.

Factor de impacto: (2023): 4.6

Cuartil: Q2 (Respiratory System)

4. RESUMEN DE LA TESIS:

Título: "FACTORES PRONÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES FIBROSANTES PROGRESIVAS"

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten algunas manifestaciones clínico-radiológico-patológicas similares. Entre las EPI fibróticas no FPI (neumonitis por hipersensibilidad fibrosante (NHf), EPI asociada a enfermedad autoinmune sistémica (EPI-EAS), neumonía intersticial no específica, sarcoidosis o neumoconiosis, existe un porcentaje de pacientes que presenta progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento inicialmente establecido, lo que se conoce como fibrosis pulmonar progresiva (FPP).

Hipótesis

La FPP es una característica evolutiva de algunas EPI fibróticas no FPI que presentan características específicas y que difieren de las formas no fibróticas. Sin embargo, estas EPI fibróticas no FPI difieren mucho dependiendo de la entidad y otros factores asociados. Existen marcadores que nos permitirán predecir qué subgrupo de pacientes van a presentar FPP y pronosticar la mortalidad asociada. Los índices multidimensionales de determinación pronóstica y de mortalidad pueden ser útiles en FPP al igual que sucede en la FPI.

Objetivos

El objetivo primario es determinar cuáles son los biomarcadores pronósticos de progresión y mortalidad en las formas más frecuentes de FPP: EPI asociada a artritis reumatoide (EPI-AR) y NHf.

Métodos

Se han realizado dos estudios observacionales multicéntricos nacionales, descriptivos de dos grandes cohortes de pacientes diagnosticados de EPI-AR o NHf incluidos de forma consecutiva.

Resultados principales

En la cohorte de pacientes con EPI-AR se identificó que la suspensión de metotrexato o leflunomida al diagnóstico se asociaba a una mayor progresión de la enfermedad en los 5 primeros años de seguimiento. También en el análisis multivariado de COX se identificó el retraso diagnóstico de la enfermedad, junto a la edad, la DLCO (%) al diagnóstico, la SatO₂ final (%) en el TM6M y los índices multidimensionales GAP y CPI como predictores de mortalidad. A su vez el retraso diagnóstico de EPI en pacientes diagnosticados previamente de AR se asocia a una mayor mortalidad.

En la cohorte de pacientes con NHf se identificó el papel predictor tanto de progresión como de mortalidad de la presencia de linfocitosis en el LBA. Entre los pacientes con biopsia pulmonar, existió una correlación negativa entre supervivencia y la presencia de focos fibroblásticos.

También, al igual que en la cohorte de pacientes con EPI-AR, se identificaron otros marcadores pronóstico como las variables funcionales respiratorias en el momento del diagnóstico, la edad y los índices multidimensionales.

Además en el análisis de los pacientes con NHf tratados con fármacos antifibróticos se objetiva que nintedanib parece tener efecto sobre la progresión funcional natural de la enfermedad.

Conclusiones

Los resultados sugieren que es posible identificar al diagnóstico pacientes con NHf y EPI-AR con mayor riesgo de FPP y muerte, proponiendo varios marcadores pronósticos tanto de progresión como de mortalidad.

5. INTRODUCCIÓN:

5.1 Enfermedades pulmonares intersticiales.

5.1.1. Definición

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de enfermedades que presentan en común la afectación por diferentes mecanismos etiopatogénicos del espacio alveolo-intersticial pulmonar y también en ocasiones del epitelio vascular y alveolar, elementos claves en el intercambio de gases que se realiza en el pulmón (1).

Diferentes agresiones sobre el epitelio alveolar pulmonar provocan respuestas anómalas con activación de cascadas inflamatorias y fibróticas (2–7). Las infecciones, el humo del tabaco, la inhalación de antígenos orgánicos o el reflujo gastroesofágico (RGE) son algunos nexos externos que se han relacionado con este inicio del daño epitelial alveolar (8–14). Sin embargo, también el daño epitelial puede originarse por un nexo interno, como sucede en aquellas enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) con afectación intersticial pulmonar como es el caso de la esclerosis sistémica (ES) o la artritis reumatoide (AR) (15).

La fibrosis pulmonar es el resultado final de una reparación anómala tras una lesión del tejido epitelio-mesenquimal, que se perpetúa a pesar de la desaparición de la causa y genera disfunción progresiva del órgano (7,16,17). Una vez establecida la fibrosis del tejido pulmonar, ésta es generalmente irreversible. La progresión de dicha fibrosis por todo el pulmón tendrá como consecuencia la insuficiencia respiratoria y la muerte del paciente (18,19)

5.1.2. Clasificación

Según el consenso ATS/ERS del año 2002 y su posterior actualización en el año 2013, se han clasificado las EPI en tres grupos dependiendo esencialmente esta clasificación de su etiopatogenia. Así, están las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) que son de origen desconocido, las EPI de causa conocida y un grupo en el que se hacen referencias a aquellas EPI originadas por procesos o enfermedades no bien definidas (Tabla 1) (1,20).

| |
|---|
| 1. EPI de causa conocida o asociada a entidades clínicas definidas |
| EPI asociada a enfermedades autoinmune sistémicas (EPI-EAS) |
| Neumonitis por hipersensibilidad |
| Neumoconiosis (inhalación de polvos inorgánicos) |
| Asociadas a enfermedades hereditarias |
| 2. Neumonías intersticiales idiopáticas (NII): de causa desconocida |
| <p>a) Neumonías intersticiales idiopáticas mayores</p> <p>Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)</p> <p>Neumonía intersticial no específica (NINE)</p> <p>Bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR-EPID)</p> <p>Neumonía intersticial descamativa (NID)</p> <p>Neumonía organizativa criptogénica (NOC)</p> <p>Neumonía intersticial aguda (NIA)</p> <p>b) Neumonías intersticiales idiopáticas infrecuentes</p> <p>Neumonía intersticial linfoide (NIL)</p> <p>Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática (FEPP)</p> <p>c) Neumonías intersticiales idiopáticas inclasificables</p> |
| 3. Grupo heterogéneo (entidades primarias o procesos no bien definidos) |
| Sarcoidosis |
| Proteinosis alveolar |
| Microlitiasis alveolar |
| Linfangioleiomiomatosis (LAM) |
| Eosinofilia pulmonares |
| Histiocitosis de células de Langerhans |
| Amiloidosis |
| Otras |

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales.
 Tabla basada en Travis, W. D. *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. (2013) (1).

5.2 Fibrosis pulmonar progresiva.

5.2.1 Definición y etiopatogenia

Dentro de las NII, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) representa la EPI más estudiada y asocia progresión de la enfermedad en todos los casos, con mayor o menor rapidez, con una supervivencia media menor de diez años (1,21). En algunos casos, el deterioro progresivo funcional se ve acelerado por la presencia de exacerbaciones agudas que están asociadas a una alta mortalidad (22–25). En relación con la evolución natural de esta enfermedad, y hasta la aparición de los tratamientos antifibróticos en la última década (26,27), la progresión es la norma, y sucede en todos los casos (25).

Otros pacientes con EPI no FPI, también pueden presentar un evolutivo fibrosante progresivo con características clínicas, radiológicas y fisiopatológicas muy similares a las de la FPI que además dificultan el diagnóstico diferencial entre ellas, por lo que en algunos estudios se ha considerado un "fenotipo" fibrosante progresivo similar (28). Las EPI no FPI que con mayor frecuencia presentan FPP son las EPI asociadas a EAS (EPI-EAS) como la artritis reumatoide (EPI-AR), la esclerosis sistémica (EPI-ES); y la neumonitis por hipersensibilidad fibrosante (NHf) aunque también se ha descrito en la EPI asociada a sarcoidosis y la EPI secundaria a neumonía intersticial no específica idiopática fibrosante (NINEf) y la fibrosis pulmonar no clasificable (29).

Por lo tanto, dentro de las EPI, existe la FPI, primariamente fibrosante progresiva desde su origen, otras EPI con origen inflamatorio o inmunomediado pero que asocian fibrosis y una vez establecida progresan, y finalmente otras EPI que no se acompañan de fibrosis y que se estabilizan o revierten tras el tratamiento (farmacológico anti-inflamatorio o inmunomodulador o retirada de la exposición) (Figura 1) (30–32).

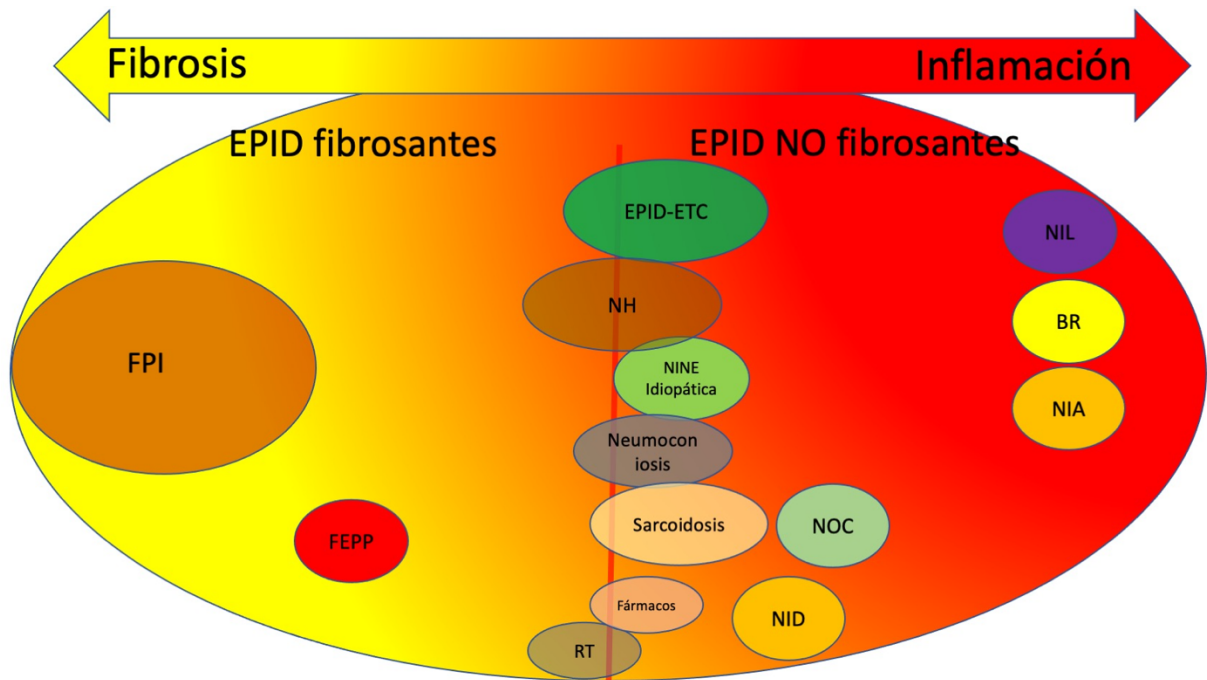


Figura 1. Esquema de las enfermedades pulmonares intersticiales según su predominio fibrosante o inflamatorio así como aquellas que presentan solapamiento entre ambas en su etiopatogenia y en su evolución.

Abreviaturas: EPI (enfermedad pulmonar intersticial), FPI (fibrosis pulmonar idiopática), FEPP (fibroelastosis pleuroparenquimatosa pulmonar), EPI-EAS (EPI asociada a enfermedad autoinmune sistémica), NH (neumonitis por hipersensibilidad), NINE (neumonía intersticial no específica), EPI-RDT (EPI por radioterapia), NID (neumonía intersticial descamativa), NIL (neumonía intersticial linfocítica), BR-EPI (Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI), NIA (neumonía intersticial aguda), NOC (neumonía organizativa criptogénica). Figura original.

En las EPI fibrosantes un nexo inicial desencadena una serie de respuestas inflamatorias y fibróticas exageradas que producen el depósito de matriz extracelular perpetuando la fibrosis. Aún no es del todo conocida la etiopatogenia de cada una de las EPI que pueden presentar FPP, aunque cada vez existen más evidencia de que estos nexos iniciales suceden en individuos genéticamente susceptibles (33).

Varios estudios han identificado variantes genéticas asociadas a FPP, algunas de ellas comunes a la FPI. Así la presencia de un polimorfismo en la región

promotora del gen que codifica para la proteína de la mucina 5B (MUC5B) se ha asociado a un mayor riesgo de FPI, EPI-AR y NHf, sin embargo, no se ha asociado a EPI-ES (30,34–36). Por otro lado, el acortamiento telomérico y las mutaciones del gen de la telomerasa (TERT, TERC, RTEL1 y PARN) se han asociado a su vez a la FPI, EPI-AR y también a la NHf (30,37,38). Se resume la etiopatogenia de la FPP en comparación con la FPI en la Figura 2.

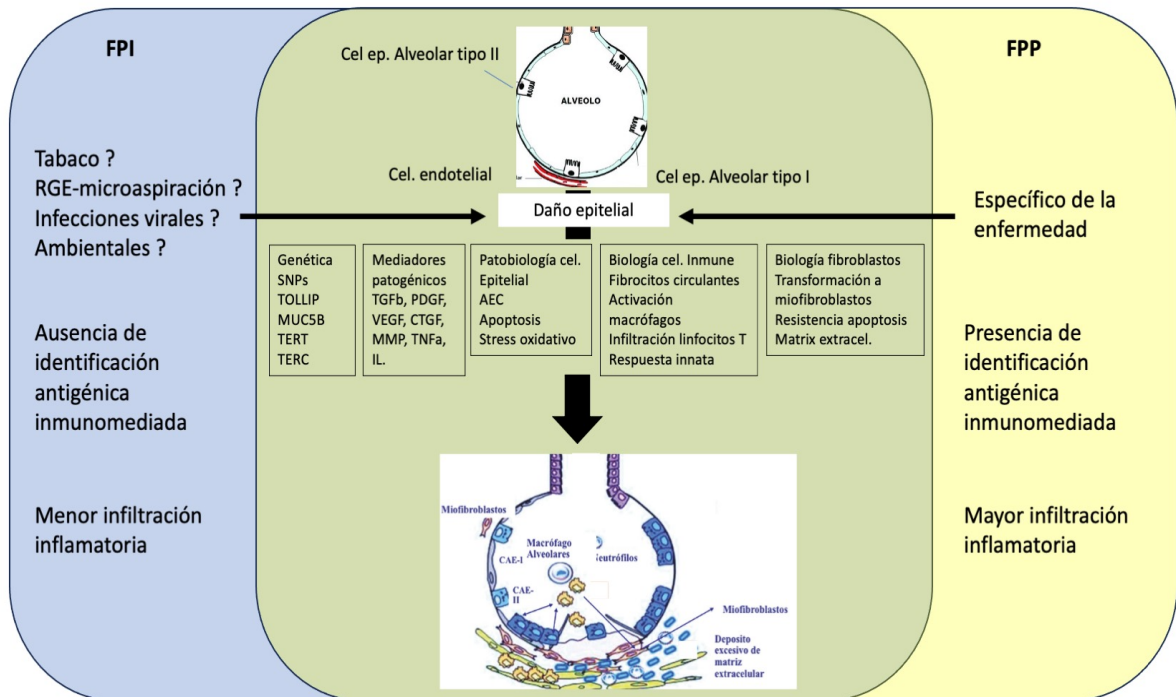


Figura 2. Esquema de la etiopatogenia de la fibrosis pulmonar progresiva en comparación a la fibrosis pulmonar idiopática.

Como se aprecia en la figura, el desencadenante de la enfermedad es diferente. Mientras en la FPI el nexo de inicio que produce el daño en el epitelio alveolar es desconocido, en la FPP se debe a enfermedades concretas, donde habitualmente puede identificarse el antígeno causal o la respuesta inmunomediada que lo produce, con mayor componente inflamatorio. Una vez producido el daño epitelial alveolar, independientemente del mecanismo causal, muchas de las vías de perpetuación de la fibrosis son comunes a la FPI. Imagen adaptada de Gibson et al. *Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. Lung* 198, 597–608 (2020) (39).

En los últimos años son varias las definiciones utilizadas para definir el concepto de FPP, la mayoría de ellas basadas en los diferentes criterios de inclusión

adoptados en cada uno de los ensayos clínicos de los tratamientos antifibróticos (nintedanib y pirfenidona) así como en los "*endpoints*" de cada uno de ellos para considerar o no progresión de la enfermedad (40–43). En la tabla 2 se resumen las principales.

A pesar de que las definiciones de los ensayos clínicos fueron diferentes, representaban una población cuya enfermedad progresaba de forma similar. Así estudios como el de Kwon et al demostraban que independientemente de la definición que utilizásemos, presentaban un comportamiento similar en cuanto a su supervivencia (44)

| Ensayo clínico | Variables de gravedad | | Definición de fibrosis pulmonar progresiva | | | |
|---|---|---------------|--|--|---------------------------|---------------------------------------|
| | Función pulmonar | TC | Seguimiento | Función pulmonar | Síntomas | TC |
| Pirfenidona en EPI inclasificable | FVC \geq 45% DLCO \geq 30% TM6M \geq 150m | Fibrosis >10% | 6 meses | Caída >5% FVC | Empeoramiento sintomático | |
| Pirfenidona en EPI progresiva no FPI | FVC 40–90% DLCO 25–75% TM6M \geq 150m | | 12 meses | Caída \geq 5% FVC | | |
| Nintedanib en EPI no FPI (INBUILD) | FVC \geq 45% DLCO 30–80% | Fibrosis >10% | 24 meses | Caída \geq 10% FVC | | |
| | | | | Por lo menos 2 de: Caída 5-10% FVC | Empeoramiento sintomático | Progresión radiológica de la fibrosis |
| Pirfenidone en pacientes con EPI-RA (TRAIL 1) | FVC \geq 40% DLCO \geq 30% | Fibrosis >10% | 12 meses | Caída \geq 10% FVC O Caída 5-10% FVC y caída \geq 15% DLCO | | |

Tabla 2. Diferentes propuestas de definición de fibrosis pulmonar progresiva basados en los ensayos clínicos de los tratamientos antifibróticos. Tabla original.

A pesar de la ausencia de diferencias en cuanto a mortalidad, la necesidad de establecer un consenso en la definición de FPP hizo que en el año 2022 se publicara junto a la actualización de las guías de FPI, la guía de práctica clínica de la American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana del Tórax (ATS/ERS/JRS/ALAT) de FPP en adultos no FPI (45).

En esta guía de práctica clínica se insiste especialmente en destacar que la FPP no es un diagnóstico ni una enfermedad en sí, sino una característica evolutiva común a algunas enfermedades intersticiales fibrosantes.

Actualmente se define la FPP teniendo en cuenta tres criterios: el criterio clínico, el criterio fisiológico o funcional respiratorio y el criterio radiológico. En la tabla 3 se resumen los criterios definitorios de FPP (45).

| |
|---|
| <p>Paciente con EPI fibrótica (objetivada en la TC) diferente a FPI que presenta al menos dos de los tres criterios durante el último año de seguimiento y sin explicación alternativa</p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Empeoramiento de la sintomatología respiratoria 2. Progresión funcional respiratoria (cualquiera de las dos) <ol style="list-style-type: none"> a) Descenso absoluto de la CVF \geq 5% del valor de referencia en el último año. b) Descenso absoluto de la DLCO (corregida por el valor de Hb) \geq 10% del valor de referencia en el último año 3. Evidencia de progresión radiológica (una o más de las siguientes): <ol style="list-style-type: none"> a) Aumento de la extensión o severidad de las bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción. b) Aparición de nuevo "vidrio deslustrado" con bronquiectasias de tracción. c) Aparición de nueva reticulación fina. d) Aumento de la extensión o severidad de las anomalías reticulares. e) Aparición de nueva o aumento de la panalización, f) Aumento de la pérdida de volumen lobar. |

Tabla 3. Criterios de definición de Fibrosis Pulmonar Progresiva. Adaptada de Raghu, G. *et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care* 205, e18–e47 (2022) (45).

Abreviaturas: EPI: enfermedad pulmonar intersticial; TC: tomografía computerizada; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono.

5.2.2. Factores de riesgo y progresión.

Aproximadamente hasta un 30% de las EPI fibróticas no FPI van a presentar criterios de FPP. Varios son los estudios que han intentado estimar de forma individualizada este porcentaje en cada una de las entidades, pero se han basado principalmente en encuestas Delphi y presentan elevada variabilidad (2.2 al 28%) (45–49)(Figura 3).

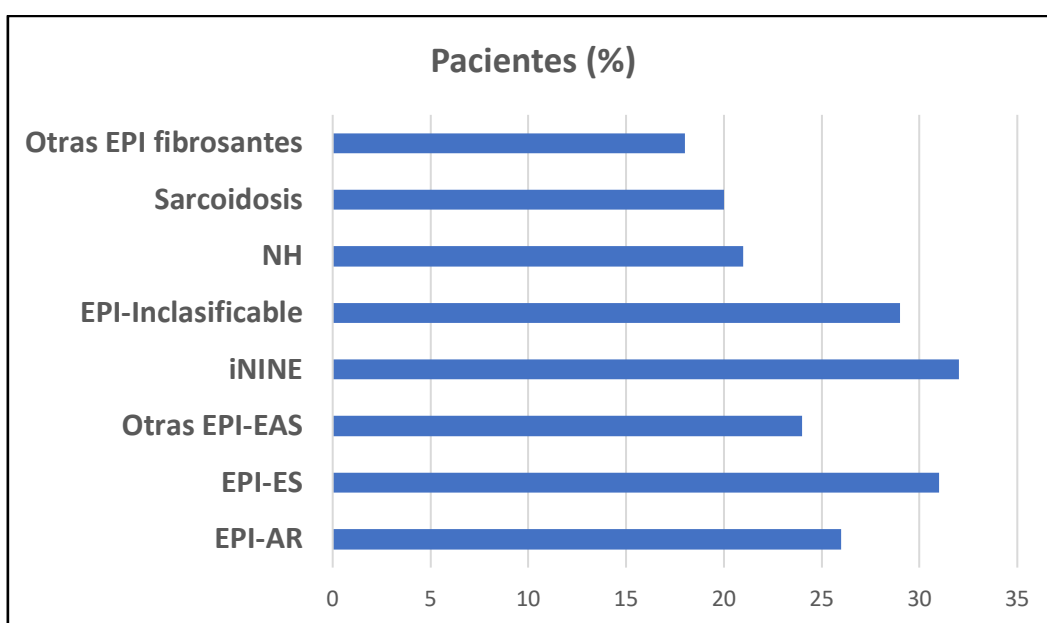


Figura 3. Porcentaje de pacientes con EPI fibrótica que se comportan como FPP. Basado en datos de Wijnsenbeek, M. *et al.* Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 35, 1–10 (2019) (28).

Debido a las múltiples incógnitas que rodean a la progresión y evolución de los pacientes con EPI fibróticas no FPI, es indispensable el estudio de posibles marcadores que nos permitan predecir con precisión cuáles van a evolucionar como FPP (50).

Conocemos datos y signos en el momento del diagnóstico que confieren a estos pacientes mayor probabilidad de progresión. Así la presencia de tabaquismo, el sexo masculino, la presencia del patrón radiológico de neumonía intersticial

usual (NIU) en la TCAR torácica o la historia de fibrosis familiar, son hallazgos que se han repetido en los diferentes estudios realizados a tal efecto hasta la fecha (50,51). En cuanto a los marcadores séricos, seguimos sin disponer de ninguno que haya sido estandarizado y validado en la práctica clínica para FPP. Sin embargo, diferentes estudios multicéntricos internacionales están en marcha, especialmente con el marcador sérico KL-6, con el objetivo de identificar biomarcadores que identifiquen de forma precoz a aquellos pacientes en riesgo de progresión (52–56). De igual modo, son necesarios marcadores que permitan predecir la evolución y mortalidad de la FPP así como valorar la posible respuesta a los tratamientos iniciados.

5.2.3. Propuestas de tratamiento actuales

La evaluación de la FPP es compleja y debido a ello debe siempre abordarse de forma multidisciplinar, teniendo en cuenta las diferentes especialidades implicadas en la patología del paciente (p.ej: reumatología, neumología, inmunología y radiología en el caso de las EPI-EAS) y los tratamientos deben valorarse de forma holística, teniendo en cuenta la valoración integrada en relación a las comorbilidades (apnea obstructiva del sueño, hipertensión pulmonar), aspectos nutricionales, rehabilitación, psicología, oxigenoterapia y estado nutricional del paciente (39).

Las decisiones sobre el tratamiento farmacológico dependerán del diagnóstico subyacente a la FPP. En la mayoría de las FPP estará indicada la inmunomodulación con el uso de corticoides solos (a excepción de la EPI-ES) o en combinación con otros tratamientos inmunosupresores, siendo esta la primera línea de tratamiento. En el caso de la FPP por NHf la identificación del antígeno causal es prioritario para el control de la enfermedad (57–59).

Por otro lado, en el año 2019 se publicó el estudio INBUILD, un ensayo clínico en fase III, donde analizaban la eficacia y seguridad de nintedanib en EPI fibrótica no FPI que había progresado en los dos años anteriores. Nintedanib es un antagonista intracelular de la tirosin-cinasa que reduce la síntesis de mediadores profibróticos como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el derivado de plaquetas (PDGF) y el vascular endotelial (VEGF). Nintedanib a dosis de 150 mg/12h mostró una disminución de la progresión a las 52 semanas

en cuanto a la tasa anual de reducción de la capacidad vital forzada (CVF) (variable principal del estudio) independientemente del patrón radiológico subyacente, así como de la EPI diagnosticada (42,60,61).

Disponemos de estudios que evalúan el papel de los antifibróticos en vida real en la FPP. Así Niitsu et al publicaron una cohorte de 574 pacientes, de los cuales 103 estaban diagnosticados de FPP no FPI donde evaluaron el papel de los antifibróticos (tanto pirfenidona como nintedanib realizando un análisis conjunto). En estos casos no encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad en este subgrupo, comparado con los pacientes con FPI (62).

Otros estudios de similares características que evalúan el papel de nintedanib en FPP sí que reproducen los resultados del estudio INBUILD objetivando una disminución en la tasa de descenso de la CVF durante el seguimiento (63) así como una correcta tolerabilidad y seguridad (60). Por otro lado, en el meta-análisis publicado por Ghazipura et al identificó que el uso de nintedanib en pacientes con FPP se asocia con una disminución estadísticamente significativa en la progresión de la enfermedad, independientemente del patrón radiográfico de fibrosis pulmonar (64).

Ante toda esta evidencia, se ha incluido nintedanib en los algoritmos de tratamiento de la mayoría de las recomendaciones y guías de práctica clínica de las diferentes EPIs fibróticas cuando presentan criterios de FPP (EPI-AR, EPI-ES, NHf...) (65–69) (Figura 4).

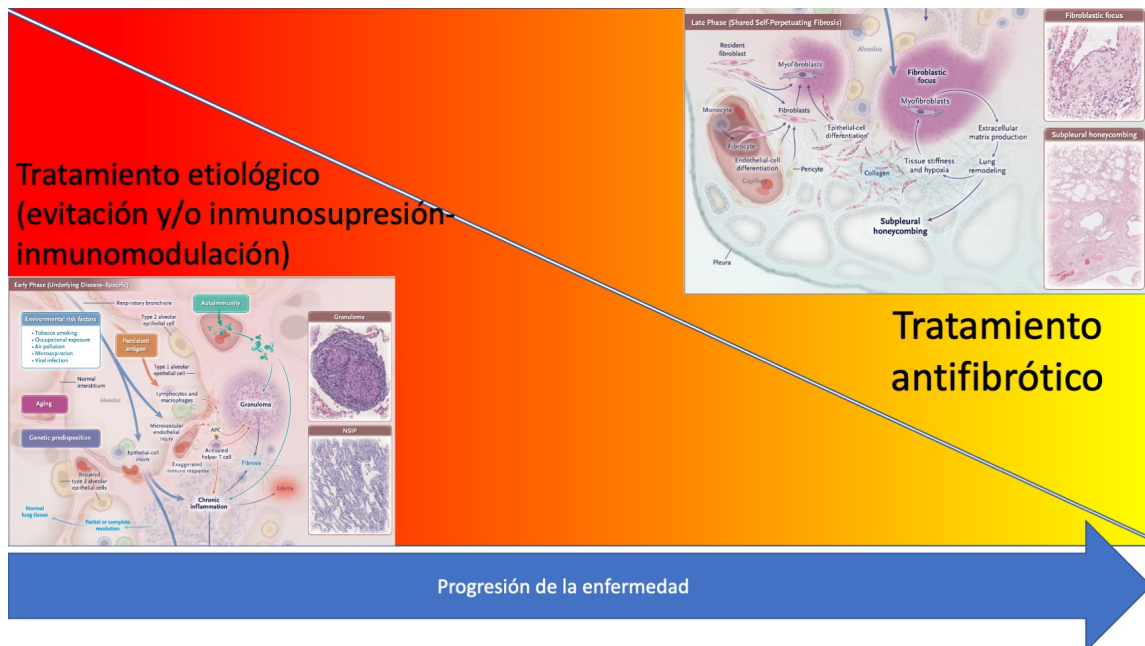


Figura 4. Representación de la evolución etiopatogénica de la FPP en relación a los tratamientos que corresponden a cada una de dichas fases. En fases iniciales, se contempla el tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador (o la evitación antigénica en el caso de la NH). En fases más avanzadas, ya con la presencia de fibrosis objetivada en la TCAR y ante criterios de progresión (FPP) se considerará la introducción del tratamiento antifibrótico con nintedanib, normalmente en combinación con el tratamiento de su enfermedad de base. Figura original.

5.3 Enfermedad intersticial pulmonar asociada a artritis reumatoide

5.3.1. Epidemiología

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica que principalmente afecta a las articulaciones con disminución progresiva de su función hasta su destrucción, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes (70,71). Se estima que la prevalencia en la población adulta española es del 0.82% (72,73). El predominio es femenino debutando la enfermedad entre la 5ª y 8ª década de la vida (72,74,75).

La actividad inflamatoria de la AR no se centra solo en las articulaciones, sino que puede afectar a otros órganos, siendo el pulmón el más frecuentemente afecto. La afectación pulmonar es muy amplia, y puede afectar a la pleura, a la

vía aérea en forma de bronquiolitis folicular o bronquiolitis obliterante y al parénquima pulmonar en forma de nódulos o EPI (76–78).

La EPI es la manifestación pulmonar más frecuente en la AR y su frecuencia varía entre los diferentes estudios que disponemos hasta la fecha. Esta diferencia depende sobre todo del método utilizado para su detección. El porcentaje varía desde el 10% hasta el 60% en algunos estudios que utilizaron la TCAR como cribaje (15,71,72,79,80). A pesar de que la AR es más prevalente en mujeres, la EPI-AR predomina en hombres con un ratio hombre:mujer de 2:1 (48,71,75,81,82).

5.3.2. Patogenia e histopatología

Existen factores genéticos que predisponen al desarrollo de EPI en pacientes con AR. Estos son principalmente complejos de histocompatibilidad mayor (MHC) tipo II localizados en el cromosoma 6 que aumentan hasta un 50% las probabilidades de desarrollar EPI. El MHC se encarga de la presentación de antígenos a los linfocitos T en la respuesta inmune adaptativa (37,83–85).

Al igual que en otras EPI, mutaciones en el gen MUC5B y mutaciones en el gen de la telomerasa que produzcan un acortamiento telomérico precoz, se han relacionado con la presencia de EPI-AR (34).

Existen dos teorías etiopatogénicas que intentan aunar la afectación articular y pulmonar. En la primera hipótesis la afectación articular acontece primero en el tejido sinovial y después de una respuesta inmune contra las proteínas citrulinadas existe una reacción cruzada con antígenos pulmonares similares.

Por contra, la segunda teoría hace referencia a una primera afectación intersticial pulmonar donde se desencadenaría una respuesta inmune contra las proteínas citrulinadas que se propagaría a las articulaciones (85).

Varios son los factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de EPI-AR: el sexo masculino, la edad avanzada, la duración de la enfermedad (debut precoz de la AR), el tabaquismo, la actividad moderada o alta de la AR utilizando el score DAS28 y de forma proporcional al título de anticuerpos la positividad de factor reumatoide (FR) y de los anticuerpos anticitrulinados (ACPA) (86).

Especialmente el hábito tabáquico tiene un papel relevante en la etiopatogenia de la EPI-AR. El propio humo del tabaco puede producir daño repetitivo del

epitelio alveolar que induce la activación de vías pro-fibróticas. Además, esta y otras fuentes de estrés oxidativo contribuyen a la citrulinación de proteínas y posteriormente se desencadena una liberación de citocinas pro-fibróticas como la interleucina 4 (IL4), el factor de crecimiento transformante beta (TGF-B), el VEGF y el PDGF (87).

La AR puede manifestarse con diferentes patrones histológicos de EPI, siendo el patrón NIU el más prevalente por detrás de la NINE. Las series reportan que entre el 30% y el 60% de las EPI-AR tiene patrón histológico de NIU. Otros patrones histológicos que pueden verse solos o en combinación con los anteriores son el de hiperplasia linfoide, la inflamación peribronquial, la bronquiolitis obliterante o la neumonía organizativa (NO) (88).

5.3.3. Presentación clínica

Como en otras EPI-EAS la manifestación pulmonar puede preceder a la aparición de cualquier otra sintomatología articular que nos sugiera el diagnóstico de AR. Eso sucede aproximadamente en un 15-20% de los casos, siendo la sintomatología respiratoria similar a otras enfermedades fibróticas pulmonares (89). El paciente refiere tos, normalmente sin expectoración, y disnea de presentación progresiva sin existir aparentemente ningún desencadenante agudo que lo explique. En un 10-15% de los casos el diagnóstico de la EPI se realiza de forma simultánea al diagnóstico de la AR. Así la presencia de dolor y tumefacción principalmente de las articulaciones metacarpo y metatarso falángicas es la clínica articular habitual en estos casos (90).

En la exploración respiratoria destaca la presencia de crepitantes secos inspiratorios bibasales. También se han descrito la presencia de acropaquías siendo más frecuentes en aquellos pacientes con EPI-AR y patrón radiológico de NIU (hasta en un 70-80% de los casos en algunas series) (91).

5.3.4. Radiología torácica

Ante un paciente con clínica respiratoria y antecedentes de AR en el que se sospecha la presencia de EPI, la realización de exploraciones dirigidas como pruebas funcionales pulmonares y estudio radiológico de tórax (radiografía y/o TCAR) resulta fundamental. La radiografía de tórax puede identificar un patrón intersticial reticular, nodular o retículo-nodular.

La realización de una TCAR torácica nos permite evaluar el patrón radiológico y el diagnóstico de EPI, así como la extensión de la afectación.

La EPI-AR es la única EPI secundaria a EAS donde el patrón radiológico de NIU es el más frecuente (92,93), siendo el patrón de NINE el más frecuente en el resto de las EPI-EAS. Otros patrones también frecuentemente identificados pero no fibrosantes son los sugestivos de bronquiolitis obliterante y neumonía organizativa (NO) (94).

5.3.5. Otras pruebas diagnósticas

a) Análisis de sangre

Se realiza con los principales parámetros de seguimiento en la AR como son los niveles de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), los títulos de ACPA y FR. A su vez nos permite monitorizar los efectos adversos de los principales tratamientos (95).

b) Pruebas funcionales respiratorias

Las pruebas de función pulmonar que incluyen espirometría, determinación de volúmenes pulmonares y de la capacidad de transferencia de monóxido de carbono (DLCO) deben realizarse en todos los pacientes con sospecha de EPI-AR para valorar el patrón, así como la gravedad inicial. Servirá para monitorizar la evolución del paciente durante el seguimiento (96–98).

c) Broncoscopia y realización de LBA

La realización de una broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) no es una exploración complementaria que se realice de rutina en estos pacientes. Los hallazgos suelen ser anormales pero inespecíficos. Habitualmente no sirven para diferenciar la EPI-AR de otras EPI, así como tampoco para predecir el pronóstico o la respuesta a los tratamientos (99).

La indicación del LBA se basa en la exclusión de otras etiologías del patrón intersticial o la identificación de complicaciones, como la sospecha de infecciones oportunistas en pacientes tratados habitualmente con fármacos inmunosupresores (100,101).

d) Biopsia pulmonar

Existe una clara correlación entre el patrón radiológico del TCAR y la anatomía patológica, por lo que la realización de una biopsia pulmonar no está habitualmente indicada en pacientes con EPI-AR (93)

Su realización se valorará siempre de forma individualizada y se contemplaría sólo en casos en los que no existiera un diagnóstico definitivo de la AR (debut pulmonar de EPI-AR).

5.3.6. Evolución natural y pronóstico

La EPI y la afectación cardíaca son las causas de mayor mortalidad en la AR (78,100). Clásicamente la EPI-AR suponía la segunda causa de mortalidad en estos pacientes por detrás de las causas cardiovasculares, pero cada vez son más los estudios que la sitúan como primera causa de mortalidad (102).

Un metaanálisis publicado por Farquhar et al. muestra la mortalidad de los pacientes con AR debida a la afectación intersticial. A un año la mortalidad se estima en un 9.0% (95% CI 6.1, 12.5, I2 88.9%), de 1 a 3 años 21.4% (17.3, 25.9, I2 85.7%), de 3 a 5 años 30.2% (24.8, 35.9, I2 87.7%), y de 5 a 10 años 49.1% (40.6, 57.7 I2 85.0%) (103).

Varios estudios estiman entre un 40% y un 50% los pacientes diagnosticados de EPI-AR que cumplirán criterios de FPP, situando a los mismos en riesgo de mortalidad (98,104,105). El estudio publicado por Hyldgaard et al estimaba la supervivencia de los pacientes diagnosticados de EPI-AR que cumplían criterios de FPP en 7.1 años (105).

Debido al gran impacto en la morbimortalidad de los pacientes con AR secundaria a la EPI recientemente se han propuesto unos criterios, pendientes de validación, para realizar el cribado de la afectación intersticial en esta población y permitir un diagnóstico precoz (tabla 4) (106).

Tabla 4. Criterios de cribado de la EPI en pacientes con AR propuestos por consenso establecido entre SER-SEPAR

Se contemplan las siguientes situaciones clínicas:

- a) Síntomas respiratorios de más de tres meses de evolución
- b) Presencia de crepitantes tipo velcro en la exploración física
- c) Pacientes asintomáticos y con exploración respiratoria normal, el cribado se realizará según puntuación de factores de riesgo.

| Factores de riesgo de presentar EPI en pacientes con AR | Puntuación |
|---|------------|
| Edad \geq 60 años | 2 |
| Sexo masculino | 1 |
| Exposición tabáquica \leq 20 paq/año | 2 |
| Exposición tabáquica $>$ 20 paq/año | 3 |
| Duración enfermedad AR $>$ 5 años | 1 |
| Actividad AR persistente moderada o alta: DAS28-VSG $>$ 3.2 | 1 |
| Serología FR positivo $>$ 3 LSN | 2 |
| Serología ACPA positivo \leq 3 LSN | 3 |
| Serología ACPA positivo $>$ 3 LSN | 1 |

* La prueba diagnóstica para el cribado se realizará según la siguiente puntuación (\leq 4 puntos no requiere cribado):

- 5 o 6 puntos: espirometría + función pulmonar con DLCO + Rx de tórax
- \geq 7 puntos: TC torácico de alta resolución

Abreviaturas: ACPA: anticuerpos frente a péptidos citrulinados; SER: Sociedad Española de Reumatología; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; FR: factor reumatoide; LSN: límite superior de la normalidad. Basada en Narváez, J. *et al.* Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology. *Reumatología Clínica Engl Ed* (2022) (106).

5.3.7. Exacerbaciones agudas

Al igual que en la FPI, la exacerbación aguda (EA) en la EPI-AR está relacionada a una alta mortalidad. Aproximadamente un 50% de los pacientes con EA fallecen a consecuencia de ella (71,107–110).

Varios factores de riesgo se han relacionado para el desarrollo de una EA en estos pacientes. El grado de actividad articular de la AR, el patrón de NIU radiológico o una peor función pulmonar expresada en forma de baja CVF al diagnóstico son algunos de ellos (107).

La exacerbación aguda en la EPI-AR se define según los criterios publicados por *Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network* (107,111,112). Estos criterios están expuestos en la tabla 5.

| Tabla. 5. Criterios actuales de exacerbación aguda en EPI-AR |
|--|
| 1. Diagnóstico previo o concurrente de EPI-AR |
| 2. Aumento de la disnea en los últimos 30 días |
| 3. Aparición de nuevos infiltrados pulmonares en la TCAR |
| 4. Sin evidencia de infección pulmonar en los cultivos de esputo, broncoaspirado, lavado broncoalveolar o serologías plasmáticas |
| 5. Exclusión de otras causas como el tromboembolismo pulmonar o la insuficiencia cardíaca. |

Basada en Kreuter, M. *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J* 55, 1901760 (2020) (112).

5.3.8. Propuestas de tratamiento actuales

El tratamiento de la EPI-AR debe valorarse, al igual que en cualquier otra EPI-EAS en un contexto multidisciplinar, donde neumólogos, radiólogos y reumatólogos entre otras especialidades valoren la situación respiratoria, la afectación sistémica por la enfermedad de base y el patrón radiológico, integrando dicha información. Los dos factores principales que asocian inicio o modificación del tratamiento de la afectación pulmonar será la severidad de la enfermedad y la progresión de la misma.

Esta decisión del tratamiento a instaurar se realizará con el objetivo de preservar la función pulmonar en equilibrio con los posibles efectos adversos derivados de los fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores.

Existe la posibilidad de que algunos pacientes no precisen iniciar el tratamiento específico de la EPI. Se puede contemplar el realizar un seguimiento estrecho en aquellos pacientes que estén asintomáticos y tras el diagnóstico estén funcionalmente estables.

En el resto de los pacientes, donde se constate evidencia de deterioro clínico, radiológico y/o funcional sí que se recomienda iniciar tratamiento específico de la EPI y modificar el tratamiento de base de la AR según la evidencia científica actualmente disponible respecto a su eficacia y seguridad. Es por ello por lo que cobra especial relevancia reconocer los factores pronósticos asociados a una mayor probabilidad de progresión.

La evidencia actual sugiere que para optimizar la estrategia de tratamiento de la EPI-AR para prevenir la progresión de la afectación intersticial o la aparición de exacerbaciones agudas es fundamental la propia remisión de la actividad de la AR (o por lo menos disminuir la misma).

Sin embargo, no existe un tratamiento estandarizado para los pacientes con EPI-AR, aunque son varias las propuestas al respecto, como la surgida recientemente de la colaboración entre la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) y la Sociedad Española de Reumatología (SER) (68). El algoritmo propuesto en esta publicación para la EPI-AR, diferenciando el patrón radiológico de presentación, está reflejado en la figura 5.

Los principales tratamientos utilizados en la EPI-AR son:

a) Corticoides

Es el tratamiento de inicio a corto plazo de la AR en combinación con los fármacos de acción lenta moduladores de enfermedad (FAME) convencionales (FAMEc), aunque su eficacia en la EPI-AR no ha sido demostrada en ningún ensayo clínico. Se recomienda siempre su uso a la menor dosis posible,

sabiendo que a dosis equivalentes de prednisona (PDN) >7.5 mg/día aumenta la posibilidad de efectos adversos infecciosos o cardiovasculares (113,114)

Al igual que en otras EPIs, su uso está más extendido cuando existe un patrón de predominio inflamatorio como en la NINE, la NO, la NIL o en la BR-EPID, o bien en caso de exacerbación aguda.

En el caso de patrones de predominio fibrótico como el patrón de NIU o de NINE fibrótica el uso de glucocorticoides a altas dosis no está recomendado. Esta recomendación se basa, entre otros, en la extrapolación de los resultados del estudio PANTHER en pacientes diagnosticados de FPI, donde se objetivó que el tratamiento inmunosupresor, en este caso prednisona y azatioprina en combinación, aumentaba el riesgo de muerte y hospitalización (115)

b) FAMEc: Metotrexato (MTX) y Leflunomida (LFN)

Los FAME no conforman una familia farmacológica específica, sino que se agrupan bajo este término por su uso común en la AR y por su capacidad para reducir la dosis acumulada de glucocorticoides (fármacos ahorradores de corticoides). De hecho, los FAME sintéticos (FAMEs) tienen mecanismos de acción muy diferentes e incluso algunos de ellos no son completamente conocidos (116,117).

El fármaco de primera línea más usado en el tratamiento de la AR es el MTX. Sin embargo, su uso estuvo limitado en los pacientes con diagnóstico de EPI-AR por la posibilidad de aumentar el riesgo de neumotoxicidad en base a estudios de cohortes y a una revisión sistemática de la literatura. Un metaanálisis publicado por Conway et al. mostraba un aumento del riesgo de complicaciones respiratorias, siendo fundamentalmente infecciosas o en forma de neumonitis aguda, esta última con un RR de 7.81 (IC95%: 1.76-34.72) (116).

La neumonitis aguda es secundaria a un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco que aparece fundamentalmente en el primer año de tratamiento. Se propusieron unos criterios para su diagnóstico, diferenciándolos entre criterios mayores y menores (Tabla 6).

| Tabla 6. Criterios diagnósticos de neumonitis por hipersensibilidad a metotrexato | |
|---|---|
| Criterios mayores | Criterios menores |
| 1. Diagnóstico anatomopatológico de neumonitis por hipersensibilidad | Disnea de menos de 8 semanas de evolución |
| 2. Presencia de infiltrados intersticiales difusos o alveolares parcheados | Tos no productiva |
| 3. Ausencia de aislamiento microbiológico en esputo, LBA y serologías | Sat O ₂ menor del 90% |
| | Leucocitos <15000 |
| | DLCO <70% |
| <ul style="list-style-type: none"> ·Neumonitis por MTX definitiva: Criterio mayor -1- o criterios mayores 2 y 3 + 3 criterios menores ·Neumonitis por MTX probable: Criterios mayores 2 y 3 + 2 criterios menores | |

Tabla versionada de Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *The Journal of Rheumatology*. 1987 Dec;14(6):1164-1171 (118).

Es por ello que si la EPI está presente ya en el debut de la AR debe valorarse con precaución la relación riesgo-beneficio del uso de MTX, y si existe un deterioro de la EPI durante el primer año de su uso se deberá suspender hasta confirmar o no su causalidad.

Al margen de la aparición de reacciones de hipersensibilidad tras el inicio de MTX el resto de las publicaciones no han demostrado que MTX aumente el riesgo de desarrollo de EPI en pacientes diagnosticados de AR. Por lo tanto, en pacientes con AR en tratamiento con MTX durante más de un año, a los que se diagnostique de EPI, puede mantenerse el fármaco (119,120).

La LFN también se ha visto relacionada con una posible toxicidad pulmonar. Dos publicaciones en población asiática y un metaanálisis relacionaban LFN con aparición o exacerbación de EPI con una prevalencia entorno al 1% (121–123)

Sin embargo, varios estudios realizados posteriormente en población caucásica no demostraron dicha relación (124). La indicación de LFN en pacientes con ascendencia asiática se debe valorar con cautela ya que podrían existir diferencias farmacogenéticas entre los diferentes grupos raciales.

En cuanto a la efectividad de MTX y LFN son varios los artículos en que parece mejorar el pronóstico de la EPI en AR en relación con un mejor control de la actividad de la AR (125–127)

c) FAME biológico (FAMEb):

Los FAMEb anti Factor de Necrosis tumoral (de sus siglas en inglés, anti-TNF) son adalimumab, etanercept e infliximab. Los FAMEb no anti-TNF han demostrado eficacia y seguridad con mayor evidencia en EPI-AR. Estos son abatacept, rituximab y tocilizumab.

De ellos, abatacept y rituximab son los que presentan un mejor perfil de seguridad en pacientes con EPI-AR, por lo que han sido recomendados en las guías clínicas de AR de la SER y de la Sociedad Británica de Reumatología (128,129). Su eficacia no está avalada por ensayos clínicos, sino por varios estudios observacionales, todos ellos consistentes, por lo que su uso se incluyó en el reciente algoritmo terapéutico para EPI-AR propuesto por las sociedades médicas SER y SEPAR.

Abatacept es una proteína de fusión (CTLA-Ig) que inhibe la activación de los linfocitos T bloqueando la interacción entre los linfocitos CD28 y CD80. Se administra de forma intravenosa cada 4 semanas o semanalmente de forma subcutánea. Existen estudios retrospectivos del efecto beneficioso del abatacept en EPI-AR. En un estudio con 63 pacientes, dos terceras partes presentaron estabilización de la enfermedad, aunque un 17% abandonó el tratamiento debido a efectos adversos (130).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a los linfocitos B CD20. Su uso está indicado en aquellos pacientes cuyo control de la actividad de la AR no es óptimo a pesar del tratamiento previo (131,132).

Tozilizumab es un inhibidor de la interleucina (IL) 6. Su perfil de seguridad neumotóxica no está bien definido; se ha descrito aparición de EPI o la exacerbación de una EPI ya preexistente en algunos casos (133,134) mientras que en otras series de casos y cohortes retrospectivas con mayor número de casos estos eventos no se han corroborado (135).

d) FAME sintético dirigido (FAMEsd): Inhibidores de la JAK (Tofacitinib y baricitinib).

Existe escasa información de ambos tratamientos en relación tanto a eficacia como a neumotoxicidad, principalmente con tofacitinib. Existen ensayos clínicos aleatorizados donde se evidencia un aumento de los efectos adversos infecciosos en pacientes con AR tratados con tofacitinib, pero no de aparición de EPI asociada (136)

e) Otros inmunosupresores. Micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina A (CsA).

Utilizados en el tratamiento de la EPI-AR en caso de progresión a pesar de FAMEc, FAMEb o FAMEsd ya que la eficacia está basada en estudios clínicos de baja calidad científica. Por ello, la elección del inmunosupresor se basará en el perfil de seguridad de este, por lo que los últimos consensos recomiendan micofenolato (MFN) (128). La evidencia de MFN en la EPI-AR se basa en un estudio de 125 pacientes con EAS que incluía 18 casos con EPI-AR donde se objetivaba una mejoría de la CVF y de la DLCO junto a reducción de las dosis requeridas de corticoides. Sin embargo, no fue eficaz para el control de la clínica articular (137).

f) Tratamiento antifibrótico.

Nintedanib fue evaluado en el ensayo clínico INBUILD que incluyeron a 663 pacientes con diagnóstico de FPP y una extensión radiológica de la fibrosis superior al 10%. De los pacientes incluidos, el 13% presentaban EPI-AR. Los criterios de inclusión utilizados fueron previos a la publicación del consenso ATS/ERS/JRS/ALAT (45) por lo que no son los utilizados actualmente. En ese estudio, la evidencia de progresión de la enfermedad precisaba la presencia de

uno de los siguientes criterios: caída relativa por lo menos del 10% de la CVF; caída relativa entre el 5% y el 10% de la CVF y empeoramiento de la sintomatología respiratoria y/o progresión radiológica; o empeoramiento sintomático y aumento de la extensión radiológica de la fibrosis. De los pacientes incluidos, la gran mayoría (70-80%), recibían tratamiento con glucocorticoides y/o FAMEsc y/o FAME biológico.

Después de 52 semanas de tratamiento los pacientes tratados con nintedanib disminuyó el deterioro de la CVF en comparación a placebo con un buen perfil de seguridad en combinación a los fármacos inmunomoduladores antes mencionados (61). En un estudio post-hoc donde se analizaron 89 pacientes con EPI-AR, el descenso de la CVF fue de -79 ml/año en los pacientes tratados con nintedanib comparados con -197 ml/año del grupo placebo (138).

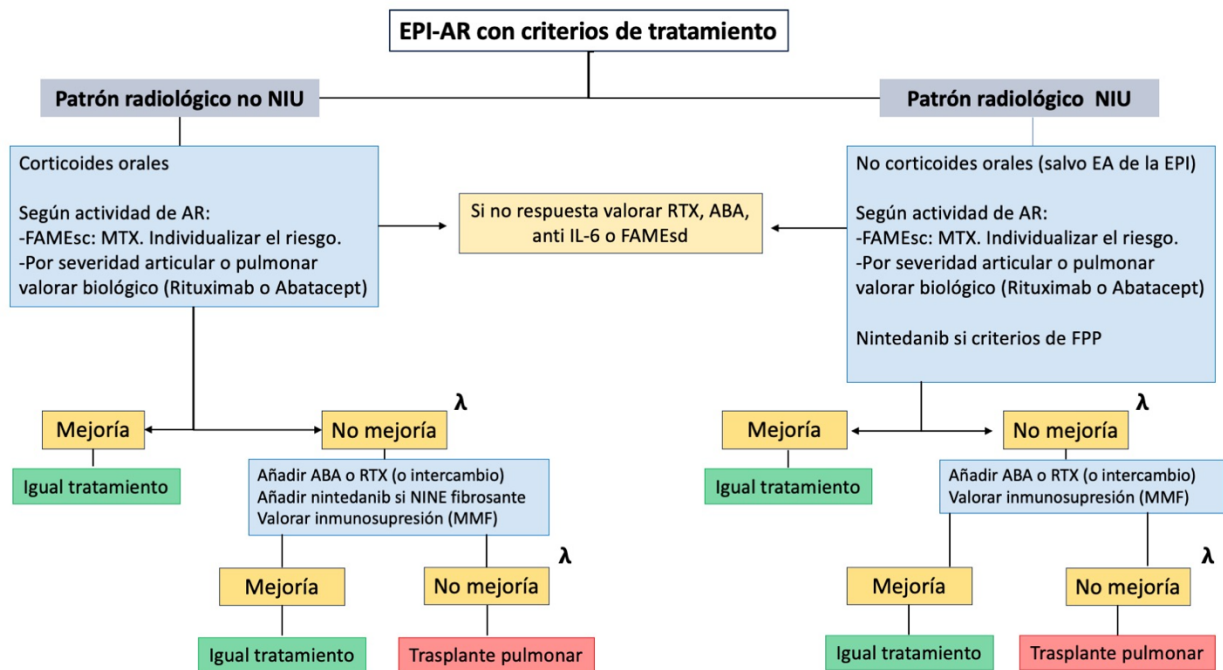


Figura 5. Algoritmo propuesto por consenso SER-SEPAR para el tratamiento de la EPI-AR según el patrón radiológico de presentación. Adaptado de Narváez, J. *et al.* SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatología Clínica Engl Ed* (2022) (68). λ : la definición de no mejoría incluye estabilidad o progresión.

g) Trasplante pulmonar

En aquellas EPI-AR graves y progresivas al igual que en otras EPI fibrosantes, el trasplante de pulmón es la opción terapéutica para aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión, limitado fundamentalmente por la edad del paciente. Las manifestaciones extrapulmonares de la AR pueden complicar el procedimiento y la recuperación posterior al mismo, así como por los efectos adversos del tratamiento crónico de la AR (ej. osteoporosis o fracturas patológicas en relación con el tratamiento corticoideo).

En un estudio se objetivó que las tasas de supervivencia acumulada al año posterior al trasplante en los pacientes con EPI-AR (n=10), FPI (n=53) y EPI-ES (n=17) fueron del 67 %, 69 % y 82 %, respectivamente, y no hubo diferencias significativas entre los grupos en los análisis ajustados por edad y sexo (139).

5.4 Neumonitis por hipersensibilidad

5.4.1. Definición.

La NH es un síndrome complejo que se produce en individuos dispuestos genéticamente en respuesta inflamatoria a la inhalación repetida de un antígeno, generalmente orgánico. Es además una enfermedad heterogénea, ya que puede variar en la forma de presentación clínica, radiológica y anátomo-patológica, haciendo que el diagnóstico diferencial con otras EPI, sobre todo fibrosantes como la FPI, sea un reto para el neumólogo (20,140), sobre todo ya que hasta hace poco no se disponían de consensos diagnósticos internacionales.

5.4.2. Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la NH no es del todo bien conocida ya que depende del país, de las costumbres o del tipo de exposiciones evaluadas en los estudios. Así, la forma más frecuente de NH como es la enfermedad del pulmón de granjero (EPG) puede variar según el tipo de explotación agraria, métodos de trabajo, localización geográfica e incluso mes del año (141,142).

Estudios realizados en EPG sitúan entre 0.4 y 7% el porcentaje de granjeros afectados, con una prevalencia entre individuos en riesgo que varía entre el 9% en las regiones con clima húmedo a menos de un 2% en regiones con clima cálido (143–146).

Por otro lado, los estudios basados en grandes registros públicos de salud sitúan la prevalencia de la NH a un año entre el 1.67 y el 2.71 casos por 100000 habitantes, aumentando hasta 11.2 casos por 100000 habitantes en mayores de 65 años (147).

5.4.3. Etiopatogenia

Existen multitud de antígenos que pueden estar presentes en ambientes de ocio, laborales y en el domicilio (Tabla 7). Esencialmente se pueden clasificar en tres grupos: un primer grupo que engloba a microorganismos, un segundo grupo a proteínas de origen aviar y un tercer grupo a agentes químicos (incluyendo también fármacos).

El primer caso de NH fue descrito por Campbell y data del año 1932. Se trataba de un caso de EPG que constituye una de las formas más prevalentes de NH.

Se produce por la inhalación de microorganismos presentes en el heno, polvo de grano o paja almacenados en condiciones de alta humedad (148). La segunda forma más frecuente de NH, el pulmón del cuidador de aves fue descrita por primera vez en 1965 por Reed et al. y se produce por la inhalación de proteínas de origen aviar (149) .

| Tabla 7. Antígenos y exposiciones relacionadas con neumonitis por hipersensibilidad | |
|---|--|
| Ambiente exposicional | Antígeno |
| Heno, grano, silo | Actinomicetos termofílicos (<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>) |
| | Hongos (<i>Aspergillus umbrosus</i>) |
| Moho en caña de azúcar prensada | <i>Thermoactinomyces sacchari</i> , <i>T. vulgaris</i> |
| Cultivo de tabaco | <i>Aspergillus spp</i> <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> |
| Licoperdonosis | <i>Lycoperdon perlatum</i> |
| Cultivo de setas | Esporas de setas Actinomicetes termofílico |
| Cultivo de patata | Actinomicetes termofílico <i>T. vulgaris</i> <i>S. rectivirgula</i> <i>Aspergillus sp</i> |
| Pulmón de cortadora de pimentón (vainas mohosas de pimentón) | <i>Rhizopus stolonifer</i> |
| Cultivos vinícolas (moho de la uva) | <i>Botrytis cinerea</i> |
| Pulmón limpieza de quesos (moho del queso) | <i>Penicillium caseifulvum</i> <i>Aspergillus clavatus</i> |
| Cultivo de café | Polvo del grano de café |
| Pulmón del cultivador de té | Planta del té |
| Pulmón del cuidador de aves | Excrementos, plumas y proteínas séricas |
| Enfermedad del desplumador de aves | Proteínas séricas (productos de gallina) |
| Enfermedad del cuidador de pavos | Proteínas séricas (productos de pavo) |
| Cuidador de canarios | Proteínas séricas |
| Fiebre del pato | Plumas, proteínas séricas |

| | |
|---|---|
| Pulmón del trabajador de laboratorio (ratones, gerbos) | Orina, suero, pieles, proteínas |
| Pulmón del peletero (costura de pieles, polvo de piel de animal) | Pieles de animales |
| Pulmón del murciélago | Proteínas de suero de murciélago |
| Pulmón del cuidador de peces | Alimento para peces |
| Pulmón del manipulador de momias | Envoltura de tela de momias |
| Manipulador de conchas de molusco | Concha de caracol de mar |
| Neumonitis por concha de ostra de perla | Concha de ostra |
| Pulmón del medidor de grano | Grano de cereal (<i>Sporobolomyces</i>) |
| Pulmón de Miller (grano contaminado con polvo) | <i>Sitophilus granarius</i> |
| Enfermedad del trabajador de la malta (cebada mohosa) | <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus clavatus</i> |
| Neumonitis por polvo de madera (roble, cedro y caoba, pino y abeto) | <i>Alternaria sp</i> <i>Bacillus subtilis</i> |
| Secuiosis (polvo de madera con moho) | <i>Graphium</i> <i>Pullularia</i> <i>Trichoderma sp</i> <i>Aureobasidium pullulans</i> |
| Enfermedad de la corteza de arce (corteza de arce con moho) | <i>Cryptostroma corticale</i> |
| Enfermedad del podador de madera (recortes de madera contaminados) | <i>Rhizopus sp</i> <i>Mucor sp</i> |
| Enfermedad del trabajador de la pulpa de madera (robles y arces) | <i>Penicillium sp</i> |
| Suberosis | <i>T. viridis</i> <i>Penicillium glabrum</i> <i>Conidia</i> |
| Pulmón del compost | <i>T. vulgaris</i> <i>Aspergillus</i> |
| "Dry rot lung" | <i>Merulius lacrymas</i> |
| Pulmón del techo de paja (chozas de Nueva Guinea) | <i>Saccharomonospora viridis</i> |
| Estipatosis (esparto) | <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>T. actinomyces</i> |

| | |
|--|--|
| Pulmón del químico | Difenilmetano disocianato (MDI) Disocianato de tolueno (TDI) |
| Pulmón del trabajador con detergente | Enzimas de <i>Bacillus subtilis</i> |
| Alveolitis reactiva de Pauli | Sulfato de diazobenceno de sodio |
| Pulmón de pulverizador de viñedo | Sulfato de cobre |
| Trabajador con pesticidas | Pyrethrum |
| Pulmón de la resina epoxi | Anhídrido ftálico (resina epoxi calentada) |
| Pulmón del impresor de biblias | Agua de composición mohosa |
| Pulmón del operador de máquinas | <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Mycobacterium immunogenum</i> Aerosol de fluido metálico |
| Bisinosis | Polvo de fábrica de algodón (áreas de cardado e hilado de algodón, lino y cáñamo blando) |
| Pulmón del trabajador con terciopelo | Desconocido (fibra de terciopelo de nylon, ácido tánico, almidón de patata) |
| Tela de tapicería (filamento de nailon, algodón/poliéster y adhesivo de látex) | Hongo productor de aflatoxinas <i>Fusarium sp.</i> |

Tabla adaptada de Selman, M., Pardo, A. & King, T. E. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *American journal of respiratory and critical care medicine* 186, 314–324 (2012) (150).

La patogénesis de la NH es compleja y varía entre individuos, el antígeno causal, la frecuencia, la duración y la intensidad de la exposición (150).

No está claro porqué sólo algunos de los individuos expuestos a un antígeno potencialmente causal de la NH presentan la enfermedad. La susceptibilidad genética que aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad no está bien definida, y la mayoría de los estudios se han centrado en analizar los polimorfismos en las moléculas del MHC II, HLA-DR y HLA-DQ que están involucradas en la presentación de antígenos y reconocidas por el receptor de células T CD4+ (150–152). Más recientemente, se demostró que varias interacciones que involucran polimorfismos de la proteína A del surfactante pulmonar (de sus siglas en inglés, SFTPA) SFTPA1 y/o SFTPA2 aumentan el

riesgo de NH, mientras que sus interacciones con las proteínas del surfactante hidrofóbico (SFTPb y SFTPc) se asociaron con una disminución del riesgo de desarrollar la enfermedad (153).

En los pacientes con NHf, polimorfismos en la región promotora de la MUC5B así como mutaciones relacionadas con el acortamiento telomérico, se han asociado a una peor supervivencia (35,154–156).

Esta evidencia del papel de la genética en el desarrollo de la NH se demuestra en series de casos descritas de NH con agregación familiar (157).

En estos individuos con susceptibilidad genética, la inhalación de antígenos produce reacciones de hipersensibilidad de tipo III (mediadas por inmunocomplejos) o tipo IV (mediadas por linfocitos T), que conducen a una lesión del epitelio alveolar. La red de citoquinas Th1 juega un papel clave en el desarrollo de la NH inflamatoria, con la consiguiente estimulación de la formación de granulomas, aún reversible desde el punto de vista pronóstico. En etapas posteriores de NH, un cambio a una respuesta Th2 predominante conduce a la persistencia de la inflamación y al desarrollo de fibrosis. Un aumento gradual en las células T CD4+ y la relación CD4+/CD8+ y la disminución de las células T CD8+ también están presentes en la NHf (158). El proceso por el cual la NHf puede evolucionar a FPP no se conoce completamente. Parece ser similar a la de los pacientes con FPI; cuando el mecanismo de reparación anormal conduce a la senescencia prematura, se produce el reclutamiento de fibrocitos con activación de fibroblastos y la producción descontrolada de matriz extracelular. Además, los neutrófilos y los fibrocitos participan en una respuesta fibroproliferativa a través del efecto paracrino humoral, lo que resulta en la destrucción de la arquitectura pulmonar (2,150,159).

5.4.4. Formas de presentación clínica

Clásicamente la NH se había clasificado atendiendo a la temporalidad de la presentación clínica diferenciándose entre formas agudas, subagudas y crónicas.

Ya en el año 2013, Lacasse et al proponían una reagrupación de dicha clasificación después de analizar una cohorte de 168 pacientes con NH.

Objetivaron un primer grupo de 41 pacientes que presentaban síntomas recurrentes como fiebre, sibilantes y escasas alteraciones en la radiografía simple de tórax. En un segundo grupo de 127 pacientes, objetivaron acropaquias, hipoxemia junto a una restricción funcional respiratoria y radiología de fibrosis establecida. Ambos grupos sólo presentaban en común la presencia de vidrio deslustrado en la TCAR torácica (160) .

Por ello se dejó atrás esta clasificación y actualmente las NH se diferencian en inflamatorias o fibróticas según la presencia o ausencia de fibrosis en la radiología y/o la anatomía patológica. Esta nueva clasificación es más objetiva y refleja de forma más exacta la presentación clínica, así como la futura evolución y la elección de los posibles tratamientos farmacológicos (66,161).

5.4.5. Criterios diagnósticos

Hasta hace poco no existían guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la NH. Es por ello que la práctica clínica difería entre los diferentes países o incluso regiones con una concordancia en el diagnóstico muy baja.

Diferentes algoritmos diagnósticos han sido planteados, siendo el propuesto por Schuyler y Cormier el más aceptado (162). En la tabla 8 se resumen los principales algoritmos propuestos, con sus criterios mayores y menores.

Tabla 8. Principales algoritmos diagnósticos propuestos previos a las guías de práctica clínica actuales

| | Criterios mayores | Criterios menores |
|-----------------------|--|--|
| Richerson et al.(163) | -Historia clínica, exámen físico y función pulmonar compatible. -Radiología sugestiva. -Exposición identificada. -Anticuerpos frente al antígeno | |
| Cormier et al. (164) | -Exposición al antígeno -Disnea -Crepitantes inspiratorios -Linfocitosis en LBA -Radiología sugestiva | -Fiebre recurrente -DLCO disminuida -Anticuerpos frente al antígeno -Biopsia pulmonar compatible -Mejoría tras evitación |
| Schuyler et al. (162) | -Clínica compatible -Exposición demostrada y/o anticuerpos frente antígeno -Radiología sugestiva -Linfocitosis en LBA -Prueba de provocación positiva -Biopsia compatible | -Crepitantes bibasales -Hipoxemia en reposo o durante ejercicio -DLCO disminuida |
| Terho et al. (165) | -Exposición al antígeno por historia o anticuerpos o microbiología -Clínica compatible -Radiología sugestiva | -DLCO disminuida -Crepitantes bibasales -Hipoxemia en reposo o esfuerzo -Restricción funcional -Biopsia pulmonar compatible -Test de broncoprovocación positiva |

Tabla adaptada de Cano-Jiménez, E. *et al.* Farmer's Lung Disease. A Review. *Archivos de bronconeumología* 52, 321–328 (2016) (166)

La ausencia de un consenso diagnóstico unificado hacía que la correlación del diagnóstico multidisciplinar para NHf era del 0.29 (índice kappa) a diferencia de

la FPI, con consensos diagnósticos consolidados, que era del 0.71 (índice kappa) tal y como demostró Walsh et al. (167).

Recientemente se han publicado dos guías de práctica clínica, una por parte de la ATS/JRS/ALAT y otra por parte de la *American College of Chest Physicians* (ACCP) (65,66). Ambas guías destacan la importancia de clasificar las NH en fibróticas y no fibróticas (inflamatorias) y centran el proceso diagnóstico en la valoración de tres dominios principales: 1) la identificación de la exposición causal, 2) el patrón radiológico de la TCAR torácica y 3) la presencia de linfocitosis en el LBA, relegando la anatomía patológica sólo a aquellos casos en los que existan dudas una vez valorados los puntos anteriores en el entorno de un comité multidisciplinar.

La guía ATS/JRS/ALAT integra dicha información y nos ofrece cinco categorías de probabilidad diagnóstica (definitiva, alta, moderada, baja y no excluida). Por otro lado, la guía publicada por la ACCP las categorías son cuatro, aunando la categoría alta y moderada de la ATS/JRS/ALAT en una sola (Tabla 9)

| Tabla 9. Categorías de probabilidad diagnóstica de las guías ATS/JRS/ALAT y ACCP | | |
|--|---------------|--------------------------|
| ATS/JRS/ALAT | ACCP (CHEST) | Probabilidad diagnóstica |
| Definitivo | NH | >90% |
| Alta | Alta | 80-89% |
| Moderada | | 70-79% |
| Baja | Baja | 51-69% |
| No excluida | Poco probable | <50% |

Tabla elaborada a partir de los datos de Marinescu, D.-C. *et al.* Integration and application of clinical practice guidelines for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 162, 614–629 (2022) (168).

La principal diferencia entre ambas guías es que la guía de la ATS/JRS/ALAT es más restrictiva en permitir un diagnóstico definitivo de NH. Esto se debe a que el algoritmo diagnóstico precisa de anatomía patológica incluso en casos de

identificación antigénica, linfocitosis en LBA y TCAR típico (Figura 6). Por otro lado, el algoritmo propuesto por la ACCP permite el diagnóstico de confirmación de NH en aquellos casos en los que no se dispone de anatomía patológica si el antígeno está identificado y la TCAR es típica de NH. En estos casos tampoco se recomienda la realización de LBA ya que el valor predictivo negativo de la linfocitosis en estos casos es bajo y no nos permitiría excluir el diagnóstico (Figura 7) (65,66).

| Exposición reconocida y/o IgG positivas | TCAR TORÁCICA | | | | | |
|--|---------------------|--------------|-------------------------|--------------|----------------------------|--------------|
| | Patrón típico de NH | | Patrón compatible de NH | | Patrón indeterminado de NH | |
| | Exposición + | Exposición - | Exposición + | Exposición - | Exposición + | Exposición - |
| No LBA o LBA sin linfocitosis o no AP o AP indeterminada | Moderada | Baja | Baja | No excluida | No excluida | No excluida |
| Linfocitosis en LBA sin AP | Alta | Moderada | Moderada | Baja | Baja | No excluida |
| Linfocitosis en LBA y AP indeterminada | Definitiva | Alta | Moderada | Moderada | Baja | No excluida |
| AP probable NH | Definitiva | Alta | Alta | Moderada | Moderada | Baja |
| AP típica NH | Definitiva | Definitiva | Definitiva | Definitiva | Definitiva | Alta |

Figura 6. Algoritmo de probabilidad diagnóstica de neumonitis por hipersensibilidad propuesto por ATS/JRS/ALAT. Adaptado de Raghu, G. *et al.* Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respi Crit Care* 202, e36–e69 (2020) (66).

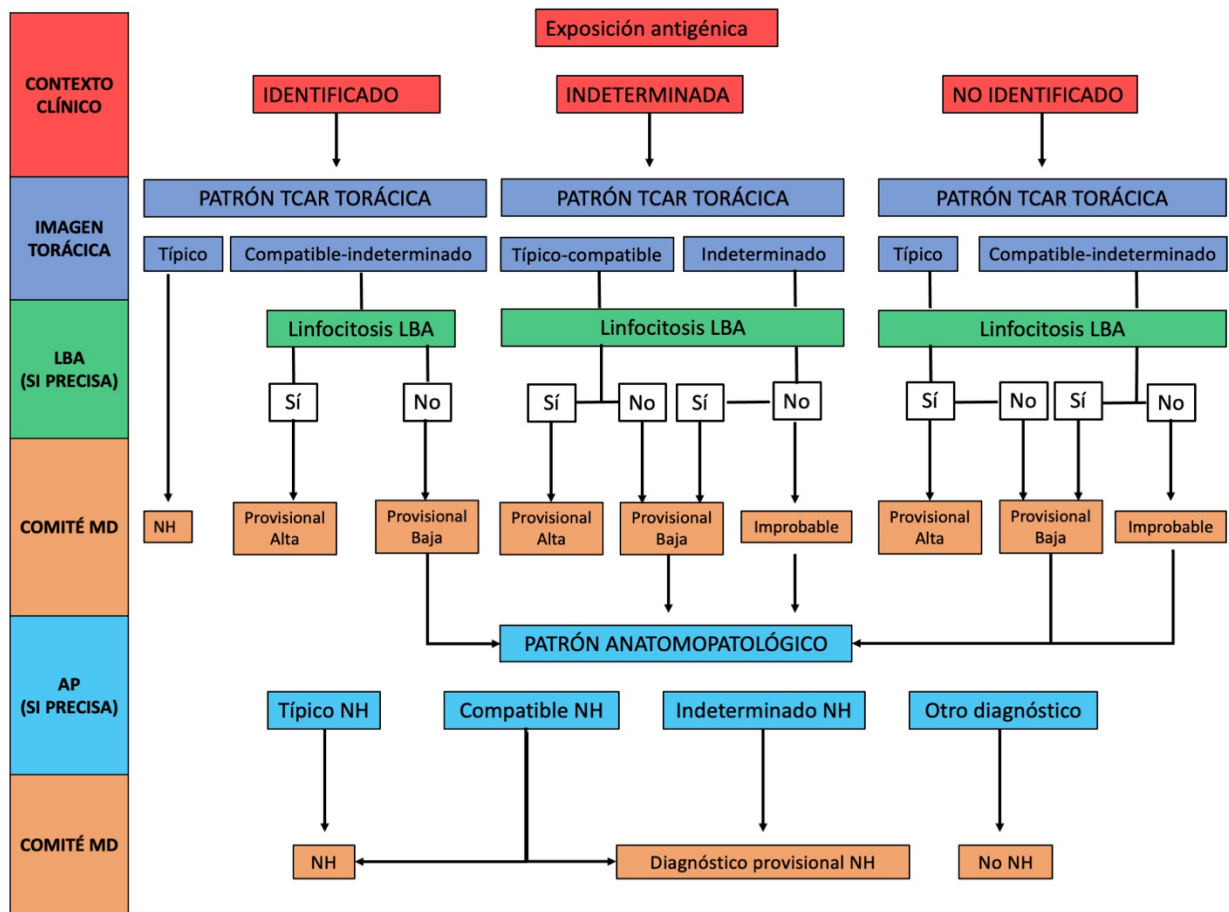


Figura 7. Algoritmo de probabilidad diagnóstica de neumonitis por hipersensibilidad propuesto por ACCP (CHEST). Probabilidad diagnóstica (NH: $\geq 90\%$; Alta: 70-89%; Baja: 51-69%; Improbable: $\leq 50\%$). Adaptado de Pérez, E. R. F. *et al.* Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 160, e97–e156 (2021) (65).

5.4.6. Pruebas diagnósticas

5.4.6.1. Anamnesis

Como en cualquier otra enfermedad respiratoria inducida por exposición, la anamnesis es absolutamente primordial en la evaluación de una posible NH. En ocasiones es sencillo identificar el potencial agente causal, sobre todo cuando este se presenta en el ámbito laboral (ej. granjeros, encargados de explotaciones aviares...), pero en otras ocasiones el antígeno no es fácilmente identificable. La ubicuidad de la exposición, la gran cantidad de potenciales antígenos y de exposiciones ambientales lo dificultan. Existen varias propuestas para la

utilización de cuestionarios que evalúen dichas exposiciones, pero su implementación es dificultosa debido a que su validación dependería de cada uno de los países o regiones donde vayan a ser utilizadas, es decir, serían necesarios diferentes cuestionarios para cada uno de ellos (59,65–67,140,169–171).

Incluso en formas inicialmente idiopáticas tienen que ser reevaluadas durante el seguimiento ante la posibilidad de que se traten de NH infradiagnosticadas donde el antígeno causal, en su inicio, pasase desapercibido (172).

5.4.6.2. Exploración física

La exploración física se centra en la auscultación respiratoria. Pueden objetivarse desde crepitantes finos en las formas inflamatorias hasta la presencia de crepitantes "tipo velcro" en las formas fibróticas. También está descrito la presencia en la auscultación de "*squawks*" inspiratorios (de su traducción del inglés, "graznidos"), consecuencia de la afectación intersticial junto a la afectación propia de la vía aérea (173). En casos más avanzados pueden objetivarse acropaquias (160,174).

5.4.6.3. Radiología torácica

La radiología es otro de los pilares fundamentales sobre los que se sustenta el diagnóstico de la NH.

En la radiografía simple de tórax no objetivaremos imágenes patognomónicas de neumonitis por hipersensibilidad. En las formas inflamatorias la presencia de un patrón micronodular centrolobulillar bilateral puede ser característico, pero no exclusivo. Por otra parte, en las formas fibróticas, son frecuentes hallazgos como el patrón reticular bilateral de predominio en campos superiores, a diferencia de la FPI.

La TCAR torácica es la prueba más sensible que permite valorar la extensión de la afectación del parénquima pulmonar, así como diferenciar entre una NH inflamatoria o una NH fibrótica. Es necesario que ante la sospecha de NH la adquisición de imágenes se realice con cortes ≤ 1.5 mm con series en inspiración y espiración profunda que permita valorar la presencia de atrapamiento aéreo. Esa combinación de afectación intersticial junto con signos de afectación de la

vía aérea debe hacer sospechar al radiólogo de que la NH puede estar entre los diagnósticos diferenciales (figura 8) (175).

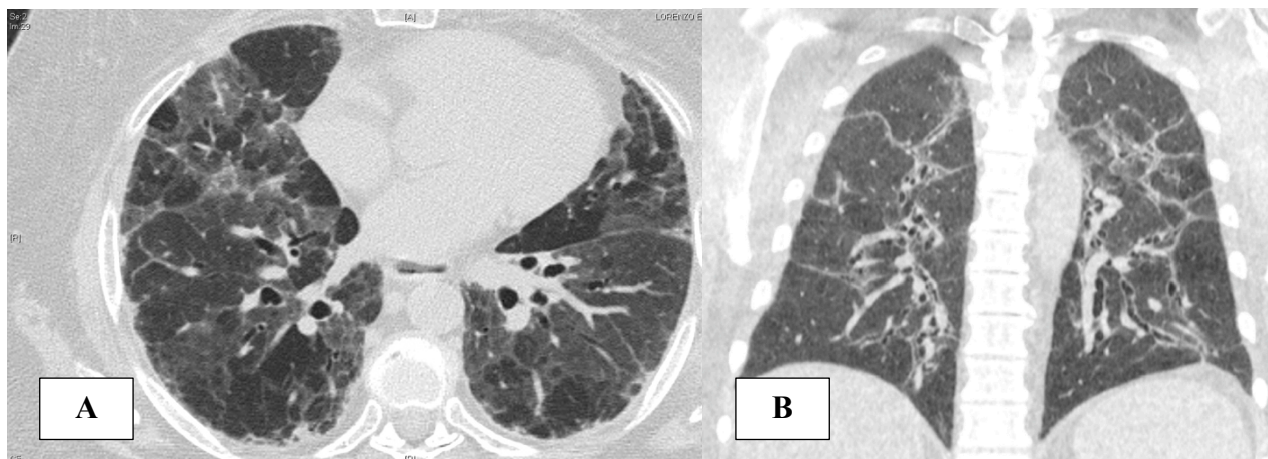


Figura 8. Corte axial (A) y coronal (B) de un paciente con NHf. Se aprecia en el corte axial realizado en espiración marcados signos de atrapamiento aéreo. En el corte coronal es de destacar la distribución centrada en la vía aérea de los cambios fibróticos con las consecuentes bronquiectasias de tracción. (Imágenes propias obtenidas con el consentimiento del paciente).

En las formas no fibróticas de la NH el hallazgo principal en la TCAR torácica es la presencia de vidrio deslustrado junto a la presencia de nodulillos centrolobulillares (<5 mm) con áreas de atenuación (176). Si existen nódulos de mayor tamaño (>1 cm) debemos plantear otros diagnósticos diferenciales o bien podemos estar ante una presentación radiológica en forma de NO. Como hemos comentado, el atrapamiento aéreo puede demostrarse comparando los cortes realizados en inspiración y espiración (177).

Las formas fibróticas más avanzadas son las que plantean mayor dificultad en el momento del diagnóstico diferencial con otras entidades fibróticas como la FPI, dado que el patrón radiológico de la TCAR tórax no suele ser típico. Así el consenso ATS/JRS/ALAT definieron una serie de criterios por el cual dividían en 3 posibles categorías (típico, compatible e indeterminado) aquellos casos evaluados de posible NH y que se resumen en la tabla 10 (66).

Tabla 10. Características radiológicas en la TCAR torácica de las neumonitis por hipersensibilidad fibrosantes (NHf) según el consenso ATS/JRS/ALAT

| Patrón TCAR | Patrón típico NHf | Patrón compatible NHf | Indeterminado |
|----------------|--|--|--|
| Descripción | 1 criterio de fibrosis + 1 criterio de afectación vía aérea | Patrones no específicos pero descritos en NH + afectación de vía aérea | |
| Hallazgos TCAR | Fibrosis: Patrón reticular con distorsión: +Bronquiectasias por tracción +Panal Zonas basales preservadas | Variantes de fibrosis: +NIU +Extenso vidrio deslustrado con fibrosis sutil. Variantes de distribución: +Peribroncovascular +Subpleural +Región apical | Patrones aislados: +NIU +Probable NIU +Indeterminada para NIU +NINE +NO |
| | Pequeña vía aérea: +Nodulillos centrolobulillares y/o vidrio deslustrado +Atrapamiento aéreo +Patrón "tres densidades" | Pequeña vía aérea: +Nodulillos centrilobulares +Patrón "tres densidades" +Atrapamiento aéreo. | |

Tabla adaptada de Raghu, G. *et al.* Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care* 202, e36–e69 (2020) (66).

5.4.6.4. Pruebas funcionales respiratorias

Suelen presentar una alteración ventilatoria restrictiva con alteración del intercambio de gases (disminución de la DLCO) al igual que sucede en otras EPIs. En ocasiones, en las formas con mayor afectación peribronquial puede presentar de forma excepcional una alteración ventilatoria obstructiva (178–181)

5.4.6.5. Determinación de anticuerpos IgG específicos

La identificación del antígeno causal en muchas ocasiones no es sencilla. Entre un 25-60% de los pacientes con NH son a antígeno desconocido (59,182).

La determinación de anticuerpos específicos tipo IgG o precipitinas (anticuerpos IgG precipitantes) en el suero del paciente para demostrar sensibilización tras la exposición causal resulta útil, aunque un resultado negativo no excluye la exposición ya que éstas tienden a negativizar sobre todo en las formas fibrosantes (183).

Además, esta técnica tiene limitaciones en cuanto a su determinación: la primera se relaciona con la falta de estandarización de los métodos de análisis (ELISA como método cuantitativo frente a precipitinas con menor sensibilidad como método cualitativo). La segunda radica en que desconocemos el panel de anticuerpos que debemos solicitar ya que éste dependerá de la región o tipo de exposición concreta, por lo que será necesario determinar cuáles son los antígenos más frecuentes en cada una de ellas.

5.4.6.5. Lavado broncoalveolar

El LBA realizado mediante broncoscopia nos puede orientar en el diagnóstico diferencial de NH y nos permite excluir otras causas (184). Nos permite evaluar la celularidad predominante en la unidad alveolar. Existen diferentes estudios que han evaluado el punto de corte de la linfocitosis en el LBA a partir de la cual presenta una buena sensibilidad predictora de NH. Aunque parece que entorno al 80% de los pacientes tienen un recuento linfocitario superior al 20% (151,162,185,186). Sin embargo, la linfocitosis en el LBA no es exclusivo de la NH y se puede objetivar en otras entidades como la sarcoidosis, la beriliosis, la toxicidad por fármacos, la NINE, la NO, la NIL, entre otras. Si elevamos el punto de corte de la linfocitosis hasta un 50% o más, el diagnóstico diferencial se reduce entre la NH y a la NINE celular. En ocasiones la ratio de subpoblaciones linfocitarias T CD4/CD8 puede ser inferior a 2 (187).

5.4.6.6. Anatomía patológica.

La biopsia pulmonar en el estudio de la NH así como de cualquier EPI las podemos obtener mediante diferentes técnicas. La elección entre biopsia transbronquial con pinza convencional (BTB), biopsia transbronquial con criosonda o bien biopsia pulmonar quirúrgica, dependerá de diferentes factores que deberán individualizarse, desde factores propios del paciente (como las comorbilidades o la edad) o de la propia EPI a estudio (distribución centrada en vía aérea o periférica, fibrosis extensa, severidad funcional...). Sin embargo, cada vez es mayor la tendencia a relegar la biopsia en el proceso diagnóstico de las EPI al último escalón, ya sea por la buena correlación que existe entre los patrones radiológicos e histológicos de NIU (como en el caso del diagnóstico clínico-radiológico de la FPI) o bien por el valor predictivo positivo conjunto del patrón radiológico con linfocitosis en el LBA y reconocimiento antigénico en el caso de la NH (161,168).

De todos modos, en ocasiones la evaluación histológica es necesaria para el diagnóstico de NH. Suelen tratarse de casos con antígeno desconocido donde en la TC los signos de afectación de vía aérea son escasos y se plantea el diagnóstico diferencial con FPI y NINE fibrótica entre otras entidades (188–195). En el momento de la realización de la fibrobroncoscopia para obtener el LBA es frecuente en algunos centros que se realice la BTB, de utilidad sobre todo en enfermedades granulomatosas como la propia NH, la sarcoidosis y otras entidades menos frecuentes como la proteinosis alveolar pulmonar.

Cada vez son más los estudios que han evaluado el papel de la criobiopsia transbronquial en el diagnóstico de las EPI (196) y cada vez son más las que lo evalúan en el diagnóstico de la NHf (197), aunque las guías ATS/JRS/ALAT aún no la incluyen. Es más, sólo una intervención diagnóstica recibe la recomendación firme por parte de estas guías para su realización, que es el análisis de linfocitosis del LBA en las formas no fibróticas. Estas recomendaciones se resumen en la tabla 11 (66).

Tabla 11. Recomendaciones de las diferentes intervenciones diagnósticas según las guías ATS/JRS/ALAT para la NH fibrótica y no fibrótica

| INTERVENCIÓN | NH NO FIBRÓTICA | NH FIBRÓTICA |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Identificación del antígeno | Sugieren la determinación IgG | Sugieren la determinación IgG |
| Análisis linfocitos LBA | Recomiendan el LBA | Sugieren el LBA |
| Biopsia transbronquial | Sugieren la biopsia transbronquial | NO RECOMENDACIÓN |
| Criobiopsia | NO RECOMENDACIÓN | Sugieren la criobiopsia |
| Biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ) | Sugieren la BPQ | Sugieren la BPQ |

Basada en los datos de la normativa ATS/JRS/ALAT Raghu, G. *et al.* Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care* 202, e36–e69 (2020) (66).

Generalmente los hallazgos anatomopatológicos característicos son tres, descritos por Coleman y Colby (198): a) neumonía intersticial de predominio linfocitario; b) bronquiolitis crónica en forma de infiltrado peribronquiolar linfocitario con o sin fibrosis; y c) granulomas laxos no necrotizantes de predominio intersticial (figura 9).

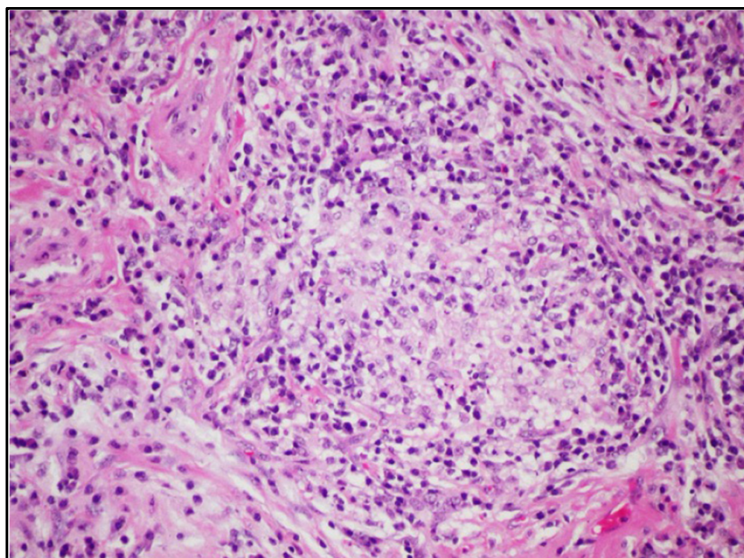


Figura 9. Granuloma laxo no necrosante donde se aprecia un agregado histiocitario y abundante infiltrado linfoplasmocitario (Hematoxilina-eosina x40) (Imagen original obtenida con el consentimiento del paciente)

5.4.6.7. Pruebas epicutáneas de hipersensibilidad, pruebas de broncoprovocación específica y test de proliferación linfocitaria antígeno-específica.

Las pruebas de hipersensibilidad epicutáneas así como las pruebas de broncoprovocación específica o los test de proliferación linfocitaria no están integradas actualmente en los algoritmos diagnósticos de la NH, tanto el propuesto como por la ATS/JRS/ALAT como por la ACCP.

Las primeras se consideran muy inespecíficas, aunque su lectura inmediata **ha** demostrado en algún estudio su utilidad en el diagnóstico de la EPG o en la enfermedad del cuidador de aves con sensibilidades y especificidades entorno el 80% (199,200).

En cuanto al test de broncoprovocación específica intenta reproducir la clínica así como la repercusión funcional pulmonar que presentaría el paciente en caso de exposición tras la inhalación del potencial antígeno en condiciones controladas. Su escasa implementación en los centros hospitalarios hace que no se considere en las recomendaciones, sin embargo presentan elevada sensibilidad y especificidad (85% y 86%, respectivamente) (201).

5.4.7. Evolución natural y pronóstico

La evolución de la NH es muy variada y depende de varios factores, algunos intrínsecos al propio paciente y otros dependientes de la exposición ambiental. El tiempo de exposición, que incluye la demora diagnóstica, el tipo de antígeno así como sobre todo la no identificación del antígeno influyen en la evolución. La presencia de fibrosis tanto en la TCAR como en la biopsia cuando ésta ha sido realizada asocia peor evolución. Un 60% aproximadamente de los pacientes con NHf van a presentar criterios de FPP a los dos años de seguimiento (47)

Existen factores en el momento del diagnóstico que se asocian a una peor evolución de la NHf como son una peor función pulmonar inicial, una menor linfocitosis en el LBA, un patrón de NIU radiológico con mayor extensión fibrótica

o incluso otras variables no propias de la enfermedad como las comorbilidades del paciente (191,202–207).

Al igual que en otras EPI, la NH puede presentar durante la evolución exacerbaciones agudas de la enfermedad con la misma definición y criterios utilizados en el resto de entidades, extrapolados de la FPI (112)

Kang et al analizaron 101 pacientes con confirmación histológica de NH de forma retrospectiva objetivando que un 17.8% (n=18) de los pacientes presentaban exacerbaciones de su enfermedad con una elevada tasa de mortalidad, similar a las exacerbaciones de FPI, del 44.4% (208).

5.4.8. Propuestas de tratamiento

El tratamiento de la NH se basa fundamentalmente en la completa evitación a la exposición del antígeno. Aun así, en algunos pacientes, a pesar de realizar correctamente la evitación, la enfermedad sigue progresando debido a causas y mecanismos aún no conocidos. En las formas inflamatorias la evitación antigénica como única medida puede normalizar las pruebas de función pulmonar, así como las alteraciones radiológicas. Además, en las NHf la identificación del antígeno causal es fundamental, ya que se trata de un factor de riesgo independiente de mortalidad para estos pacientes (58,59,209)

El tratamiento con glucocorticoides durante largo tiempo se consideraba indicado en las formas inflamatorias de la enfermedad, acelerando el proceso de recuperación en aquellos pacientes que presentaban relevante repercusión funcional y/o clínica (210,211). Su recomendación está basada en un bajo nivel de evidencia científico (opinión de expertos y estudios observacionales, sobre todo en EPG). No existe una dosis estandarizada, pero se asume una dosis inicial equivalente de 0.5 mg/kg/día de prednisona (hasta 30 mg/día) que se va descendiendo progresivamente siempre con el objetivo de la suspensión a largo plazo si es posible (212).

La efectividad de los glucocorticoides en la NHf es menor y su uso está menos extendido en relación con la relación beneficio-efectos adversos desfavorable, siendo cada vez más los artículos que lo cuestionan. Aunque un metaanálisis publicado en 2021 demostró que el grupo de pacientes con NHf tratados con glucocorticoides presentaban una tasa de supervivencia significativamente

mejor que el grupo no tratado (HR 0.25; p=0,032) con un menor deterioro de la CVF durante el seguimiento a 6, 12 y 24 meses (213).

El uso de tratamientos inmunosupresores suele realizarse en asociación con los glucocorticoides cuando estos no han sido eficaces o bien las dosis eficaces son excesivamente elevadas para mantenerlas en el tiempo sin producir efectos adversos. Esencialmente son dos los que se han evaluado en diferentes estudios con baja calidad científica: azatioprina (AZA) y MFN. En un estudio retrospectivo de 51 pacientes con NHf, 19 fueron tratados con AZA obteniéndose una discreta mejoría de la DLCO del 4% (214). Sin embargo, otros estudios con los mismos fármacos no evidenciaron mejoría en función pulmonar o supervivencia comparados con glucocorticoides solos, salvo una disminución de los efectos adversos derivados de los esteroides (215).

También existen series de pacientes con NH tratados con rituximab que habían sido refractarios a otros tratamientos demostrando estabilización y ocasional mejoría funcional en algunos casos (216–218).

El tratamiento antifibrótico está indicado en aquellos casos de NHf que cumplan criterios de FPP, sin olvidar sus tratamientos de base (evitación, corticoides y/o inmunosupresores). Actualmente el único tratamiento antifibrótico aprobado para tal fin es nintendanib después de los resultados del estudio INBUILD (61).

Un ensayo clínico con pirfenidona exclusivamente en NHf no permitió valorar correctamente su eficacia, quedando fuera de esta indicación (219).

El trasplante pulmonar es el último recurso en aquellas formas fibróticas evolucionadas que han progresado a pesar de todos los esfuerzos terapéuticos. Existen series que muestran una buena evolución postrasplante respecto a otras entidades como la FPI. En una serie de 122 pacientes, 31 de ellos con NH y 91 con FPI, la supervivencia a 1, 3 y 5 años después del trasplante de pulmón en NH en comparación con FPI fue del 96%, 89% y 89% vs 86%, 67% y 49%, respectivamente. Los sujetos con NH presentaron un menor riesgo ajustado de muerte en comparación con los sujetos con FPI (HR, 0,25; IC del 95 %, 0,08-0,74; P = 0,013). Dos pacientes presentaron recurrencia de la NH en el aloinjerto durante el seguimiento (220).

6. HIPOTESIS

1. La fibrosis pulmonar progresiva es un comportamiento evolutivo común para diferentes enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibróticas. Las EPI fibróticas que con mayor frecuencia asocian fibrosis pulmonar progresiva son neumonitis por hipersensibilidad fibrosante (NHf) y EPI asociada a artritis reumatoide (AR).
2. Existen biomarcadores que nos permiten predecir qué subgrupo de pacientes con NHf o EPI-AR tienen más riesgo de presentar fibrosis pulmonar progresiva y mayor mortalidad.
3. Los índices multidimensionales de determinación pronóstica y de mortalidad pueden ser útiles en el seguimiento de la fibrosis pulmonar progresiva.

7. OBJETIVOS

a) Objetivo primario:

- Determinar los biomarcadores pronósticos de progresión y mortalidad en la fibrosis pulmonar progresiva de pacientes con EPI-AR y NHf, incluyendo los índices multidimensionales.

b) Objetivos secundarios:

- Identificar las características clínicas, radiológicas y funcionales específicas de los pacientes con EPI-AR y NHf que presentan fibrosis pulmonar progresiva.

- A partir de estos datos, conocer qué tipo de pruebas complementarias se consideran necesarias para el control y estimación pronóstica, y de esta manera evaluar cuáles deberían ser protocolizadas en estos pacientes para optimizar el diagnóstico y seguimiento.

8. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

RESUMEN. PRIMER ARTÍCULO:

Cano-Jiménez E, Vázquez Rodríguez T, Martín-Robles I, Castillo Villegas D, Juan García J, Bollo de Miguel E, Robles-Pérez A, Ferrer Galván M, Mouronte Roibas C, Herrera Lara S, Bermudo G, García Moyano M, Rodríguez Portal JA, Sellarés Torres J, Narváez J, Molina-Molina M. Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2021 Apr 28;11(1):9184.

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica cuyo principal órgano extraarticular afectado es el pulmón, frecuentemente en forma de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), lo que condiciona el pronóstico.

Es un estudio multicéntrico, observacional, descriptivo y transversal de pacientes consecutivos diagnosticados de EPI-AR. Se analizaron características demográficas, analíticas, funcionales respiratorias y evolutivas para identificar los predictores de progresión y mortalidad. Se incluyeron 106 pacientes. El análisis multivariante mostró que el retraso diagnóstico fue un predictor independiente de mortalidad (HR 1,11, IC 1,01-1,23, $p = 0,035$). Además, la edad (HR 1,33, IC 95 % 1,09–1,62, $p = 0,0045$), DLCO (%) (HR 0,85, IC 95 % 0,73–0,98, $p = 0,0246$) y SatO₂ final (%) en el TM6M (HR 0,62, IC 95% 0,39-0,99, $p = 0,0465$) fueron variables predictoras independientes de mortalidad, así como el índice GAP (HR 4,65, IC 95% 1,59-13,54, $p = 0,0051$) y el índice CPI (HR 1,12, IC 95% 1,03-1,22, $p = 0,0092$) en el momento del diagnóstico. La retirada de MTX o LFN tras el diagnóstico de EPI se asoció con progresión de la enfermedad en el análisis COX (HR 2,18, IC 95% 1,14-4,18, $p = 0,019$). Este es el primer estudio que destaca que el retraso diagnóstico en la EPI-AR se asocia con un aumento de la mortalidad al igual que ocurre en la FPI.



OPEN

Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis

Esteban Cano-Jiménez^{1✉}, Tomás Vázquez Rodríguez¹, Irene Martín-Robles¹, Diego Castillo Villegas², Javier Juan García³, Elena Bollo de Miguel³, Alejandro Robles-Pérez⁴, Marta Ferrer Galván⁵, Cecilia Mouronte Roibas⁶, Susana Herrera Lara⁷, Guadalupe Bermudo⁴, Marta García Moyano⁸, Jose Antonio Rodríguez Portal⁹, Jacobo Sellarés Torres¹⁰, Javier Narváez⁴ & María Molina-Molina⁴

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease whose main extra-articular organ affected is the lung, sometimes in the form of diffuse interstitial lung disease (ILD) and conditions the prognosis. A multicenter, observational, descriptive and cross-sectional study of consecutive patients diagnosed with RA-ILD. Demographic, analytical, respiratory functional and evolution characteristics were analyzed to evaluate the predictors of progression and mortality. 106 patients were included. The multivariate analysis showed that the diagnostic delay was an independent predictor of mortality (HR 1.11, CI 1.01–1.23, $p = 0.035$). Also, age (HR 1.33, 95% CI 1.09–1.62, $p = 0.0045$), DLCO (%) (HR 0.85, 95% CI 0.73–0.98, $p = 0.0246$), and final SatO₂ (%) in the 6MWT (HR 0.62, 95% CI 0.39–0.99, $p = 0.0465$) were independent predictor variables of mortality, as well as GAP index (HR 4.65, 95% CI 1.59–13.54, $p = 0.0051$) and CPI index (HR 1.12, 95% CI 1.03–1.22, $p = 0.0092$). The withdrawal of MTX or LFN after ILD diagnosis was associated with disease progression in the COX analysis (HR 2.18, 95% CI 1.14–4.18, $p = 0.019$). This is the first study that highlights the diagnostic delay in RA-ILD is associated with an increased mortality just like happens in IPF.

Abbreviations

| | |
|-----------|---|
| 6MWT | Six minutes walking test |
| ACR/EULAR | American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism |
| CCP | Anticyclic citrullinated peptide |
| CPI | Composite physiologic index |
| CTD-ILD | Connective tissue disease associated interstitial lung disease |
| DAS28 | Disease activity score 28 |
| DLCO | Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide |
| ESR | Erythrocyte sedimentation rate |
| FVC | Forced vital capacity |
| GAP index | Gender, age and physiology variables index |
| GCPs | Good clinical practices |
| HRCT | High-resolution computed tomography |
| IL-6 | Interleukin 6 |
| ILD | Interstitial lung disease |
| IPF | Idiopathic pulmonary fibrosis |
| KL-6 | Krebs von den Lungen 6 |
| LEF | Leflunomide |
| MTX | Methotrexate |
| NSIP | Non-specific interstitial pneumonia |

¹Hospital Universitario Lucus Augusti, Rúa Dr. Ulises Romero, 1, 27003 Lugo, Spain. ²Hospital de La Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain. ³Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain. ⁴Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain. ⁵Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain. ⁶Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra, Spain. ⁷Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain. ⁸Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, Spain. ⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ¹⁰Hospital Clínic, Barcelona, Spain. ✉email: estebanmallorca@gmail.com

| | |
|-------------------|---|
| RA | Rheumatoid arthritis |
| RA-ILD | Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease |
| RPC | Reactive protein C |
| SatO ₂ | Oxygen saturation |
| SD | Standard deviation |
| SEPAR | Respiratory Spanish Society |
| UIP | Usual interstitial pneumonia |

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by inflammation of synovial tissues and joint destruction that may involve other organs, including the lung¹. Interstitial lung disease (ILD) is a common manifestation of RA and may precede the joint inflammation². ILD associated to RA (RA-ILD) presents clinical and radiological features similar to idiopathic ILDs³. The prevalence of RA-ILD varies depending on the method used to diagnose the disease and the population under study⁴. Several studies based on reference cohorts have estimated a prevalence ranging between 1 and 58%^{5,6}. According to Bongartz et al. approximately 1 in 10 patients with RA will be diagnosed of ILD during the course of their disease⁶.

ILD is one of the main causes of mortality in RA⁴. Predicting the evolution and outcome of RA-ILD patients is difficult because the evidence is based on small population and short-term follow-up studies. The most frequent radiological and histological pattern in RA-ILD is usual interstitial pneumonia (UIP)⁷. Furthermore, this pattern is associated with higher mortality compared to others such as non-specific interstitial pneumonia (NSIP). In fact, the survival of RA-ILD patients with a UIP pattern is closer to that patients diagnosed of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)⁸.

Other factors associated with a higher mortality in RA-ILD are age, male sex, worse pulmonary function at diagnosis, duration of RA, disease RA activity, extensive lung involvement on chest HRCT and elevated serum levels of Krebs von den Lungen 6 (KL-6) biomarker^{9–13}. Although these findings are all based on small series of cases, they have been reproduced consistently in different patient cohorts. Furthermore, predictive factors of disease progression are the presence of UIP pattern, high titers of anti-citrullinated cyclic peptide (ACPA) antibodies, baseline deterioration of DLCO, a %FVC decline $\geq 10\%$ during the follow-up, and elevated serum levels of interleukin 6 (IL-6) and KL-6. However, there is no clear definition of progression specifically for RA-ILD^{6,14–17}.

Other reasons that make difficult to predict survival of RA-ILD patients is the heterogeneity in their evolution and the absence of an individual variable that is sufficiently accurate to predict mortality. In this regard, the use of multidimensional risk scales can be useful for physicians. The main ones are the GAP index that combines age, sex and pulmonary physiologic values and the composite physiologic index (CPI) that only includes pulmonary physiologic characteristics^{18,19}. These models were originally developed for IPF but recent studies have assessed the utility of these predictive models in RA-ILD²⁰. A better predictive prognostic model could help in setting the appropriate timing for lung transplantation or optimizing treatments.

Finally, the potential harmful effect of some common medications for RA remains controversial. There is not enough evidence to recommend a specific treatment for RA-ILD, consequently the optimal treatment for RA-ILD has not yet been established²¹. Current treatment regimens usually include corticosteroid therapy, methotrexate -MTX-, leflunomide -LEF-, and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (e.g. rituximab, abatacept), immunosuppressant agents (cyclophosphamide and Mycophenolate Mofetil), and antifibrotic treatment (nintedanib)²². In counterpoint frequently used treatments, as MTX and LEF, have also been implicated in the development of pneumonitis or exacerbation of an existing ILD²³, although the use of MTX has been recently associated with a better outcome^{24,25}. In addition, some studies have shown an increased risk of infections associated to the immunosuppressive treatments²⁶.

The aims of this study are: (a) to evaluate the predictive factors of mortality, (b) to investigate the potential associated factors to ILD progression.

Methods

Patient population. This is a multicenter, observational, descriptive and cross-sectional study of consecutive patients with diagnosis of RA-ILD from nine Spanish hospitals. Clinical records were reviewed between 2013 and 2018. The diagnosis of RA was done fulfilling ACR/EULAR 2010 criteria²⁷ and the CTD-ILD classification according to the 2003 Respiratory Spanish Society (SEPAR) consensus³. The ILD pattern was identified and defined by HRCT. Patients with diagnosis of different CTD or other respiratory diseases were excluded. Only patients with ≥ 3 pulmonary function test measurements during the follow-up were included.

The Regional Research Ethics Committee of Galicia approved the study protocol (Registration Code 2016/176). Each participating hospital obtained the ethic approval from the local Human Research Ethics Committee. Informed consent was obtained from each patient.

Procedures were in accordance with guidelines established in the Declaration of Helsinki, and with the principles of Good Clinical Practices (GCPs).

Collected data and definitions. Demographic, epidemiological, radiological and treatment data were collected. Pulmonary disease progression was considered if the patient presented any of the following criteria: forced vital capacity (FVC) decrease $\geq 10\%$, diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) decrease $\geq 15\%$, radiological increase of lung fibrotic signs or death. Respiratory infectious events were defined as episodes of respiratory deterioration with or without respiratory failure that requires antibiotic treatment and may have required hospitalization. Heart failure or other non-respiratory reasons of hospitalization were excluded.

Two independent ILD expert radiologists evaluated the HRCT images over time and considered worsening of fibrotic radiological signs when an increase of more than 5% was identified.

Time to diagnosis of ILD from the onset of symptoms was classified as follows; < 12 months, 12–24 months, > 24 months (the last two groups were considered diagnostic delay).

The GAP index was calculated using the continuous predictor variables sex, age, and the pulmonary functional values, through the online model (www.acponline.org/journals/annals/extras/gap)¹⁸. Composite physiologic index (CPI) was calculated using the formula: $CPI = 91 - (0.65 \times DLCO\% \text{ pred.}) - (0.53 \times FVC\% \text{ pred.}) + (0.34 \times FEV1\% \text{ pred.})$ ¹⁹.

Statistical analysis. The distribution of the continuous variables was verified with the Shapiro–Wilk test. The Student *T*-test was used to compare continuous variables if there was a normal distribution. If it did not have a normal distribution the Mann–Whitney *U*-test was used. The chi-squared test or Fisher test was used for comparison of categorical variables. Logistic regression analysis was used to identify significant variables capable of predicting respiratory infectious events.

Survival and progression differences between groups were evaluated by Kaplan–Meier analysis. Survival curves were compared with the log-rank test. A univariate Cox regression was performed to calculate the hazard ratio (HR) with a 95% confidence interval (CI) of the independent variables. A multivariate Cox regression model was carried out adjusting for all confounding variables that in univariate analysis had a *p* value < 0.2. Time to death was obtained from medical records and the censoring time was defined as the last medical visit or the end of the study at December 31, 2018.

It was considered appropriate to determine a cut-off level of CRP, ESR and RF by maximizing the Youden index from ROC curves for analysis of progression instead of using continuous data because they did not satisfy the assumption that the log hazard increased linearly with the covariate²⁸. Since including variables with substantial missing data can introduce significant bias, anti-CCP antibodies and DAS28 score, which had a substantial number of missing values, were not included in the models of survival and progression.

The results were reported as mean ± standard deviation (SD). *P* < 0.05 was considered statistically significant. MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) was used to perform all the analysis.

Results

Population. A total of 106 patients with RA-ILD were included, 61 women (57.5%). The mean age was 70.21 ± 9.8 years. RA was diagnosed 126.66 ± 117.28 months before the diagnosis of ILD. In 10 patients (9.43%) the ILD was present at the onset of disease. 40.6% of patients (*n* = 43) were never smokers. A confident UIP pattern in the HRCT was present in 51.9% of the patients. At the moment of ILD diagnosis 10 patients (9.43%) presented severe oxygen desaturation on effort (defined as $\text{SatO}_2 < 88\%$ in the 6MWT). Therefore, a delay in the ILD identification was observed in a high proportion of patients. An abnormally high levels of anti-CCP was observed in 63 cases (66.8%). The rest of the characteristics are described in Table 1.

Predictors of disease progression. After defining the pre-specified variables of ILD progression, 53 patients (50%) presented disease progression. Of those progressors, 35 patients presented a FVC decline > 10%, 25 presented a decrease > 15% of DLCO and 24 an increase of the lung fibrotic signs in the HRCT. The respiratory functional impairment (FVC% and DLco%) is represented differentiating between the groups of progressive and non-progressive patients in the Fig. 1a, b.

After multivariate COX analysis, withdrawal of MTX or LFN after ILD diagnosis was associated to ILD progression in the first 5 years (HR 2.18, 95% CI 1.14–4.18, *p* = 0.019) (Table 2). From 88 patients that were treated with MTX or LFN previous ILD diagnosis, the medication was changed in 27 cases after the ILD identification due to the potential drug-induced ILD effect of MTX (*n* = 22) or the existence of extensive pulmonary fibrosis (*n* = 5). Patients in whom MTX and/or LFN were suspended had initially similar radiological pattern (*p* = 0.874) and respiratory function test values, FVC and DLCO, compared to those who were not discontinued (Supplementary data, Table S1). Disease progression free-survival curves over time are displayed in Fig. 2.

Survival predictors. Of the 106 subjects reviewed, 18 subjects died (17%). All of them presented fibrotic ILD. Causes of death were mostly related to ILD: 10 patients died of ILD progression, 3 of acute pneumonia and 4 of acute exacerbation of ILD. A missing data about the cause of death was present in one patient and no patient of the cohort underwent lung transplantation. Respiratory functional impairment in deceased patients is represented in Fig. 3a, b.

Patients had a median survival of 41.16 ± 27.94 months. Age (HR 1.33, 95% CI 1.09–1.62, *p* = 0.0045), DLCO predicted (%) (HR 0.85, 95% CI 0.73–0.98, *p* = 0.0246) and final oxygen saturation in the 6MWT (HR 0.62, 95% CI 0.39–0.99, *p* = 0.0465) were independent predictors of mortality in a multivariate model that included all those variables determined in the univariate analysis as a potentially influential predictors (Table 3).

The median time to ILD diagnosis after appearance of respiratory symptoms in RA patients was 14.36 ± 15.3 months. This information was available for 101 subjects. Also, diagnostic delay was an independent predictor of survival (HR 1.11, CI 1.01–1.23, *p* = 0.035) in the multivariate analysis, with no significant differences depending on received treatments or initial pulmonary functional severity (Supplementary data, Tables S2 and S3). The representation of survival by Kaplan–Meier curves, dividing the diagnostic delay in less than 12 months, 12–24 months and more than 24 months from the beginning of the respiratory symptomatology is displayed in Fig. 4.

Both, CPI and GAP indexes were predictors of mortality in the univariate Cox analysis. After adjusting for radiological pattern on HRCT, $\text{RPC} > 23 \text{ mg/L}$, $\text{ESR} > 33 \text{ mm/H}$, ILD diagnostic delay and final oxygen saturation in the 6MWT, GAP index remained as a significant predictor of mortality (HR 4.65, 95% CI 1.59–13.54,

| | n = 106 | % | SD | Min–Max |
|--|---------|-----------|--------|----------|
| Gender (male/female) | 45/61 | 42.5/57.5 | | |
| Age (years) | 70.21 | | 9.8 | 42–89 |
| Tobacco | | | | |
| Current | 9 | 8.9 | | |
| Non | 43 | 40.6 | | |
| Former | 49 | 48.5 | | |
| Packs-year | 48.58 | | 49.91 | 10–285 |
| RA evolution (months) | 126.66 | | 117.28 | 0–480 |
| ILD evolution (months) | 42.21 | | 40.1 | 2–240 |
| Respiratory symptoms duration until ILD diagnosis (months) | 14.36 | | 15.3 | 0–96 |
| Cough | 48 | 45.3 | | |
| Crackles | 59 | 56.2 | | |
| Dyspnea | | | | |
| mMRC 0 | 30 | 28.3 | | |
| mMRC 1 | 49 | 46.2 | | |
| mMRC 2 | 20 | 18.9 | | |
| mMRC 3 | 5 | 4.7 | | |
| HRCT pattern | | | | |
| UIP | 55 | 51.9 | | |
| NSIP | 48 | 45.3 | | |
| OP | 3 | 2.8 | | |
| ESR (mm/H) | 39.39 | | 42.54 | 3–367 |
| CRP (mg/L) | 25.52 | | 58.9 | 0–507 |
| RF (titer) | 180.34 | | 188.51 | 0–921 |
| DAS28 score | 3.80 | | 1.47 | 1.68–6.7 |
| Anti CCP (titer) | 523.95 | | 563.69 | 0.5–2776 |
| SatO2 (%) | 95.62 | | 3.25 | 80–100 |
| PaO2 (mmHg) | 73.26 | | 12.91 | 47–107 |
| FEV1/FVC (%) | 76.64 | | 9.92 | 32–115 |
| FEV1 predicted (%) | 85.49 | | 21.71 | 41–143 |
| FVC predicted (%) | 87 | | 22.2 | 45.4–188 |
| DLCO predicted (%) | 65.1 | | 18.51 | 26.2–108 |
| 6MWT distance (meters) | 404.69 | | 88.19 | 199–620 |
| Initial SatO2 6MWT (%) | 95.62 | | 2.42 | 88–99 |
| Final SatO2 6MWT (%) | 91.93 | | 3.67 | 78–98 |
| Acute exacerbations | 9 | 8.5 | | |
| Hospital admissions | 20 | 18.9 | | |
| Death | 18 | 17 | | |

Table 1. Characteristics of the entire RA-ILD cohort. RA: rheumatoid arthritis; ILD: interstitial lung disease; HRCT: high-resolution computed tomography; UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organizing pneumonia; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; RF: rheumatoid factor; DAS: disease activity score, Anti CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, FEV1: forced expiratory volume in one second, FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusion capacity for carbon monoxide; 6MWT: six minutes walking test.

$p = 0.0051$). Furthermore, CPI index was a significant predictor of mortality in the multivariate analysis adjusted by age, radiological pattern on HRCT, $ESR > 33$ mm/H, $CRP > 23$ mg/L, ILD diagnostic delay and final oxygen saturation in the 6MWT (HR 1.12, 95% CI 1.03–1.22, $p = 0.0092$) (Table 3).

Among the deceased subjects, the median survival was 76.66 ± 46.23 months ($n = 3$) in the GAP stage I, 38.03 ± 17.35 months ($n = 12$) in the stage II and only 18 ± 9.54 months ($n = 3$) in the stage III. The best cut-off point of CPI index for predicting mortality was 50.58. The median survival was 51 ± 34.31 months ($n = 9$) for patients with $CPI < 50$ points. Nevertheless if the CPI score was > 50 points, the median survival was 31.33 ± 16.26 months ($n = 9$) (Fig. 5A, B). The predictive value of CPI and GAP stages was assessed by ROC curve analysis (Fig. 6A, B).

Risk of respiratory infection in ILD-RA treatments. Of the 106 RA-ILD subjects, 21 (19.8%) suffered respiratory infectious events. Ten patients (9.4%) were being treated with corticosteroids plus azathioprine and

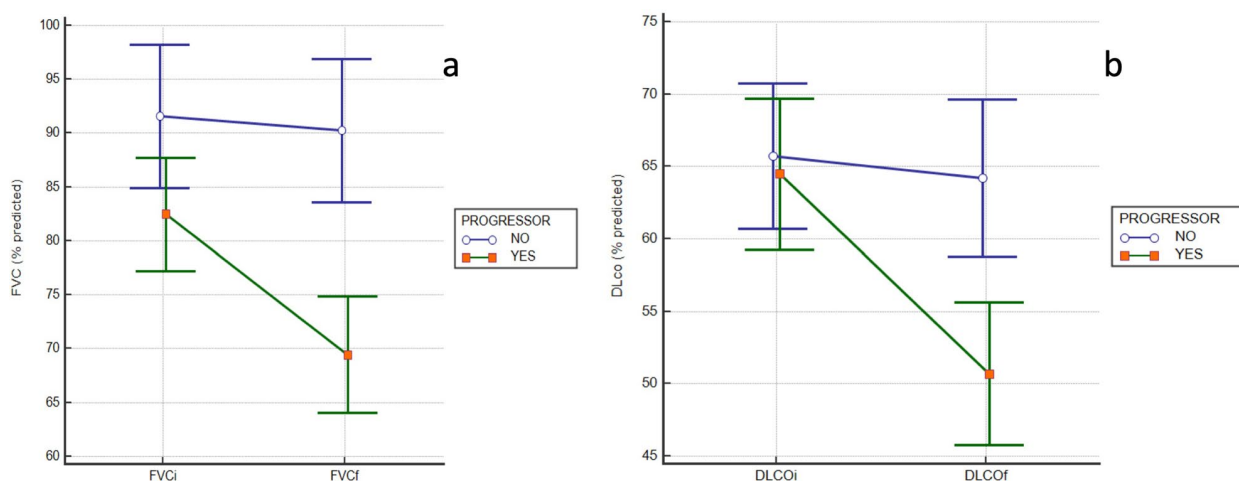


Figure 1. Respiratory functional impairment of the global recruited cases differentiating between groups of progressive and non-progressive patients. FVC (%) impairment is represented in the graph (a) and DLCO (%) impairment is represented in the graph (b).

| Variable | Univariate | | Multivariate | |
|--|-------------------|----------|------------------|----------|
| | HR (95% CI) | <i>p</i> | HR (95% CI) | <i>p</i> |
| Age | 1.02 (0.98–1.06) | 0.2345 | | |
| Male, sex | 1.31 (0.71–2.41) | 0.3884 | | |
| Ever smoker | 0.97 (0.52–1.81) | 0.9331 | | |
| Dyspnea 2–3 mMRC | 0.81 (0.4–1.66) | 0.5826 | | |
| Crackles | 2.06 (1.01–4.2) | 0.0487 | 1.76 (0.91–3.41) | 0.0925 |
| CRP > 3 (mg/L) | 0.74 (0.36–1.50) | 0.4109 | | |
| ESR > 77 (mm/H) | 0.74 (0.26–2.12) | 0.5831 | | |
| RF titer > 70 | 0.64 (0.29–1.4) | 0.2672 | | |
| FVC predicted (%) | 0.99 (0.97–1.002) | 0.1038 | 0.99 (0.97–1.01) | 0.1574 |
| DLCO predicted (%) | 0.99 (0.97–1.008) | 0.2741 | | |
| UIP pattern on HRCT | 1.79 (0.96–3.34) | 0.0637 | 1.72 (0.92–3.2) | 0.0899 |
| MTX or LFN discontinuation after ILD diagnosis | 2.08 (1.12–3.85) | 0.021 | 2.18 (1.14–4.18) | 0.0190 |

Table 2. Cox analysis of progression predictors. mMRC: modified Medical Research Council; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; RF: rheumatoid factor; FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusion capacity for carbon monoxide; UIP: usual interstitial pneumonia; HRCT: high-resolution computed tomography; MTX: methotrexate; LFN: leflunomide.

18 (17%) with biological agents. Logistic regression model, as reflected in Table 4, showed that the association of azathioprine plus corticosteroids was related with an increased risk of respiratory infection (OR 20.86, 95% CI 3.5–124.28, $p = 0.0008$).

Discussion

This is the first study that has identified diagnostic delay as a variable associated with an increased mortality in RA-ILD patients, independently of received treatment. The suspension of MTX and/or LFN was more frequently present among those cases that presented ILD progression. RA-ILD is the most frequent extra-articular manifestation in RA and it's considered the second cause of mortality after cardiovascular comorbidities in RA^{4,6}.

The patient characteristics of this cohort are consistent with the previous published data^{29,30}, highlighting the high prevalence of patients with tobacco exposure as well as the predominant UIP radiological pattern at diagnosis. Furthermore, in line with previous work^{6,31}, age and pulmonary function were identified as predictive mortality variables.

Interestingly, this study demonstrates that the ILD diagnostic delay is a predictive factor of mortality in RA-ILD. After multivariate analysis, disease severity, radiologic pattern, sex and age did not influence in this result. IPF studies had suggested that the diagnostic delay increases mortality, due in part to the late evaluation by a multidisciplinary committee and the potential access to specialized and comprehensive treatment management^{32–34}.

Regarding other predictors of mortality, age, DLCO at diagnosis and significant desaturation to effort in 6MWT were independent predictive variables in this cohort. In our study, survival was 41 months on average, similar to IPF^{8,9,17,35}. There are several studies that have evaluated predictors of mortality in RA-ILD, including

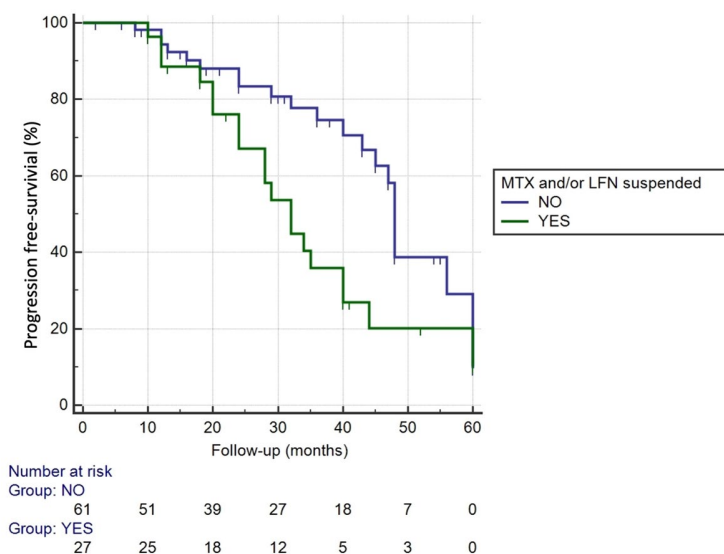


Figure 2. Kaplan–Meier curve for disease progression in RA-ILD during five years period, grouped by discontinuing or not MTX and/or LFN at the moment of ILD diagnosis (Log Rank Test: $p=0.0139$).

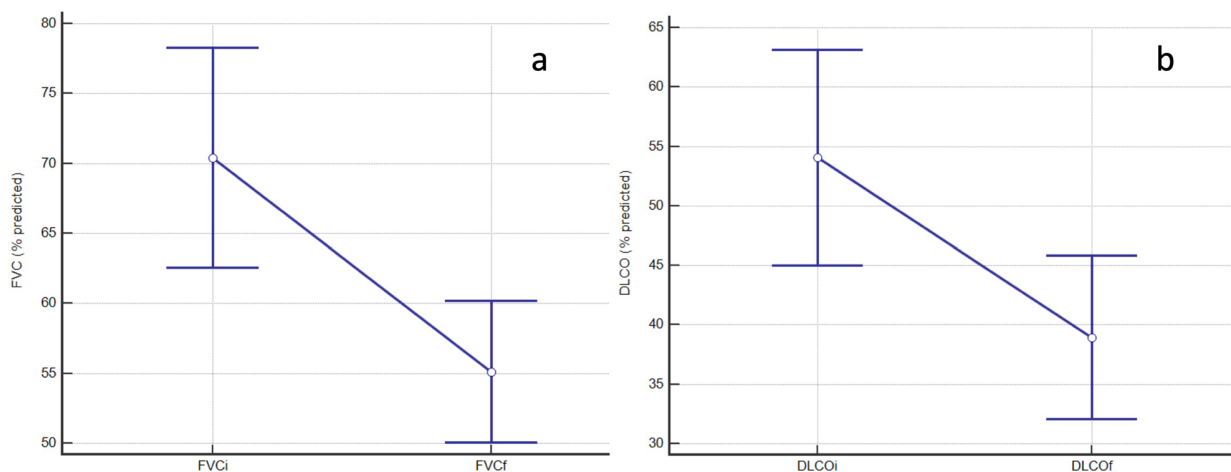


Figure 3. Respiratory functional impairment in deceased patients. FVC (%) impairment is represented in the graph (a) and DLCO (%) impairment is represented in the graph (b).

the age^{8,9,17,35,36}. The main limitations of these studies have always been the methodology and sample size. Other variables as the disease severity assessed by DLCO have also been confirmed by Zamora et al.¹¹. We also suggest desaturation during effort as a prognostic marker in RA-ILD, which is already known as poor prognostic factor in IPF but it had not yet been suggested in RA-ILD population³⁷.

No significant differences in mortality were found according to the HRCT pattern of presentation, although all of them showed lung fibrotic features. Previous studies have suggested a different survival in RA-ILD with UIP pattern vs NSIP pattern³⁸. However, this has not been a universal finding¹⁵, with a recent study by Zamora-Legoff et al. proving no association between different patterns and mortality¹⁶. The discrepancies in the previous reported cohorts could be due to the heterogeneity of NSIP and the broad spectrum of progression depending on the presence of fibrotic changes. Similar to IPF, the clue would be the presence of fibrotic radiological findings that are associated with disease progression; honeycombing or traction bronchiectasis³⁹. Therefore, a RA-ILD patient with a UIP or a fibrotic NSIP pattern would have higher probability to death or disease progression than non-fibrotic NSIP or other forms of RA-ILDs.

The existence of this large number of prognostic variables of survival suggests the possibility of using multidimensional models in RA-ILD. Several multidimensional risk scales have been created and validated in ILD including gender, age and lung function (GAP index) for IPF¹⁸ and subsequently ILD-GAP index for non-IPF ILD⁴⁰. In the Zamora-Legoff study, the GAP model demonstrated good discriminative and predictive value for RA-ILD in contrast to the ILD-GAP model which did not perform well¹⁶. This partially coincides with our

| Variable | Univariate | | Multivariate | |
|---|------------------|----------|-------------------|--------|
| | HR (95% CI) | p | HR (95% CI) | p |
| Male, sex | 1.98 (0.77–5.09) | 0.1597 | 0.41 (0.03–4.54) | 0.4713 |
| Age | 1.10 (1.04–1.17) | 0.0013 | 1.33 (1.09–1.62) | 0.0045 |
| Ever-smoker | 0.89 (0.35–2.28) | 0.8106 | | |
| Respiratory symptoms duration until ILD diagnosis | 1.03 (1.02–1.05) | 0.0001 | 1.11 (1.01–1.23) | 0.035 |
| Dyspnea 2–3 mMRC | 1.78 (0.62–5.15) | 0.2861 | | |
| Crackles | 1.02 (0.40–2.59) | 0.9612 | | |
| UIP pattern on HRCT | 2.19 (0.78–6.18) | 0.1371 | 0.45 (0.03–5.89) | 0.5450 |
| CRP > 23 (mg/L) | 3.61 (1.30–9.98) | 0.0136 | 0.23 (0.01–3.12) | 0.2731 |
| ESR > 33 (mm/H) | 1.89 (0.66–5.41) | 0.2397 | | |
| RF titer > 165 | 0.38 (0.08–1.77) | 0.2228 | | |
| FVC % pred | 0.95 (0.93–0.98) | 0.0015 | 0.99 (0.87–1.13) | 0.96 |
| DLCO % pred | 0.94 (0.91–0.97) | 0.0008 | 0.85 (0.73–0.98) | 0.0246 |
| 6MWT distance (meters) | 0.99 (0.98–0.99) | 0.0026 | 1.01 (0.98–1.02) | 0.8733 |
| 6MWT final SatO ₂ | 0.83 (0.75–0.92) | 0.0002 | 0.62 (0.39–0.99) | 0.0465 |
| GAP index ^a | 3.25 (2.04–5.17) | < 0.0001 | 4.65 (1.59–13.54) | 0.0051 |
| CPI index ^b | 1.09 (1.04–1.14) | 0.0001 | 1.12 (1.03–1.22) | 0.0092 |

Table 3. Univariate and multivariate analysis of mortality predictors. mMRC: modified Medical Research Council; UIP: usual interstitial pneumonia; HRCT: high-resolution computed tomography; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate ; RF: rheumatoid factor; FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusion capacity for carbon monoxide; 6MWT: six minutes walking test; GAP: gender [G], age [A], and lung physiology variables [P] index; CPI: composite physiologic index. ^aAdjusted by ESR > 33 mm/H, CRP > 23 mg/L, radiological pattern on HRCT, respiratory symptoms duration until ILD diagnosis, and final oxygen saturation in the 6MWT. ^bAdjusted by ESR > 33 mm/H, CRP > 23 mg/L, radiological pattern on HRCT, respiratory symptoms duration until ILD diagnosis, final oxygen saturation in the 6MWT and age.

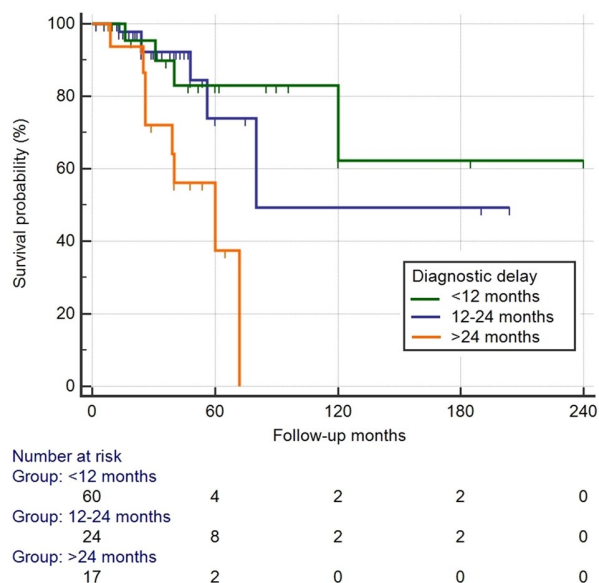
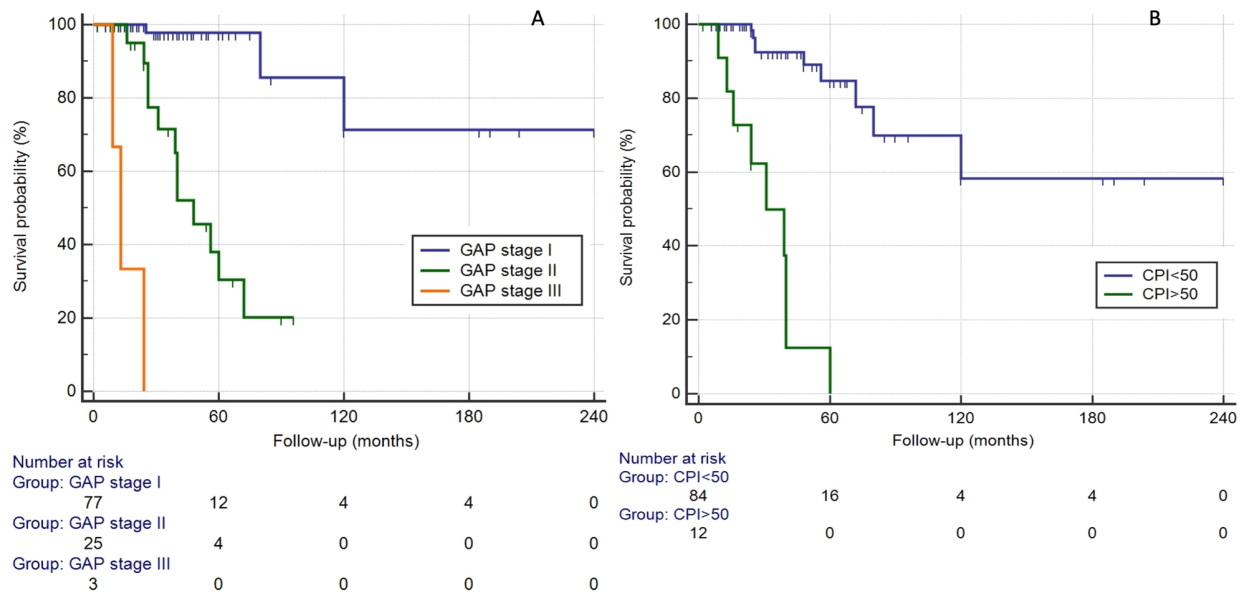


Figure 4. Kaplan–Meier survival curves for patients with RA-ILD. Overall survival according for diagnostic delay (Log Rank Test: $p = 0.0051$).

results where the GAP index is a good marker of mortality in the multivariate analysis when adjusted for all those variables that can be predictive and are not included in the index itself. As we have shown, Numri et al. demonstrated in a multivariate analysis adjusted for age that the CPI index was also a predictor of mortality together with DLCO²⁰.

MTX and LFN are first-line drugs in the treatment of RA to which other drugs are added during the course of the disease⁴¹. The association between MTX and acute pulmonary toxicity is well known. Sathi et al. estimated



Figures 5. Kaplan–Meier survival curves for patients with RA-ILD. Survival according for GAP stage (A) (Log Rank Test: $p < 0.001$) and for CPI with cut-off point of 50 (B) (Log Rank Test: $p < 0.0001$).

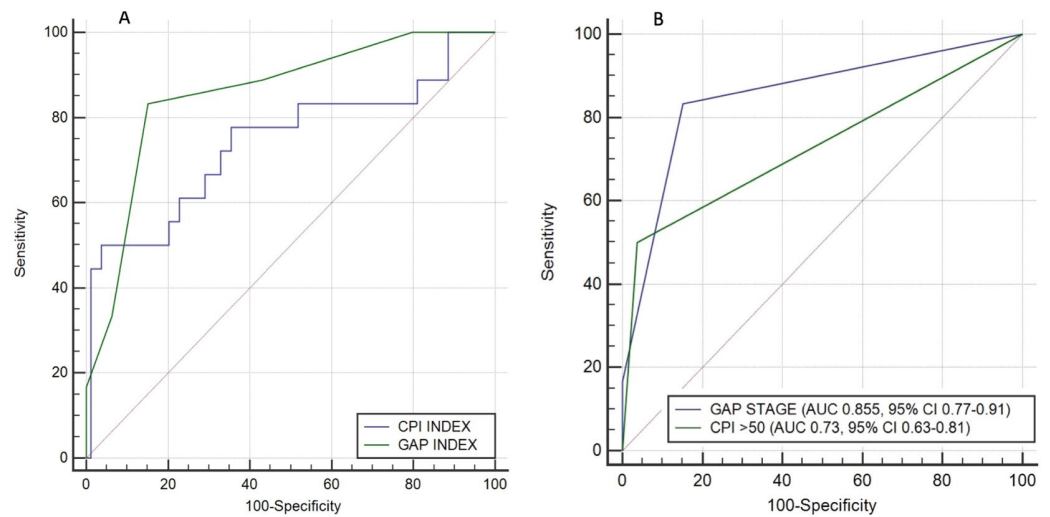


Figure 6. (A) ROC curve for CPI and GAP indexes. For CPI, the AUC was 0.742 and the best cut-off point for predicting survival was 50.58 (sensitivity of 50% and specificity of 96.2%). The AUC for GAP ROC curve was 0.857 with a best cut-off point of 3 (sensitivity 83.3% and specificity 85.2%). (B) Receiver operator characteristic (ROC) curves for GAP stage (I, II and III) and CPI (with a cut-off point of 50) to predict mortality in AR-ILD patients.

| Variable | Univariate | | Multivariate | |
|-----------------------------------|---------------------|----------|---------------------|----------|
| | OR (95% CI) | <i>p</i> | OR (95% CI) | <i>p</i> |
| Corticosteroids plus azathioprine | 13.66 (3.15–59.23) | 0.0005 | 20.86 (3.50–124.28) | 0.0008 |
| Flu vaccination | 1.22 (0.37–4.07) | 0.7424 | 4.28 (0.67–27.29) | 0.1241 |
| Pneumococcal vaccination | 1.21 (0.46–3.15) | 0.6964 | 0.84 (0.27–2.56) | 0.756 |
| Antibiotic prophylaxis | 4.37 (0.5781–33.00) | 0.153 | 5.20 (0.50–53.49) | 0.1655 |
| Biological treatment | 1.73 (0.54–5.55) | 0.3561 | 1.57 (0.38–6.42) | 0.53 |

Table 4. Logistic regression model for respiratory infection risk.

the incidence of MTX-induced pneumonitis at 1 per 192 patient-years and usually occurs during the first year of treatment⁴². Since MTX can exacerbate a preexisting lung disease the American College of Rheumatology recommends not using it in patients with symptomatic RA-ILD⁴³. However, the association between MTX and appearance of a chronic ILD other than a hypersensitivity reaction is not so clear. Recent studies do not support this association⁴⁴. On the other hand, LFN has been less frequently associated with ILD exacerbation or development of new ILD⁴⁵. In our cohort, discontinuation of MTX or LFN after the diagnosis of fibrotic ILD in RA patients was associated with disease progression⁴⁶. Our observation, together with recent data, suggests that withdrawing MTX in fibrotic ILD patients doesn't avoid disease progression and also it points the fact that prospective clinical trials are required for evaluating the exact role of MTX in fibrotic RA-ILD⁴³. Thus, we consider that it may be necessary to monitor lung function and perform an HRCT before starting MTX or other drugs that may present pulmonary toxicity.

Regardless of the role of MTX and LFN in RA-ILD disease, we have to consider adding a treatment focused on lung involvement, such as biological agents (e.g. rituximab, abatacept) or antifibrotic treatment such as nintedanib after the recent clinical trials in progressive pulmonary fibrosis. We must individualize the treatment, differentiating the radiological pattern, the severity and progression of lung involvement to better target the proper treatment from a multidisciplinary approach^{39–41}.

Respiratory infection or community-acquired pneumonia are the most common type of infections seen in patients with RA⁴⁷. A retrospective study defined serious infection as the requirement of antimicrobial therapy and hospitalization. The authors observed that the highest infection rate was in those patients with a daily prednisone use > 10 mg per day⁴⁸. The use of corticosteroids concurrently with another immunosuppressant such as azathioprine increased mortality, hospitalization rate and serious adverse events in IPF mainly due to pulmonary infection and the presence of telomere shortening⁴⁹. Similar results were obtained in the PANTHER study where increased risks of death and hospitalization were observed in patients with IPF who were treated with a combination of prednisone, azathioprine, and acetylcysteine, as compared with placebo⁵⁰. In our study it seems that the use of prednisone at a dose greater than 10 mg together with azathioprine is associated with a higher occurrence of respiratory infections in a multivariate logistic model corrected by pneumococcal vaccination, flu vaccination and antibiotic prophylaxis. No data on telomere length was available since it is not a current standardized evaluation in these patients.

Our study has several limitations. The major one is related to the retrospective analysis design despite being consecutive cases collected in a multicenter study.

Incomplete clinical information or loss of variables are a constant in this type of studies, hence the need to eliminate some variables such as DAS28 or anti-CCP antibodies to avoid biasing the results in the survival and progression models. Due to the retrospective design of the study and the limited number of patients for analyzing by subgroups (depending on all received therapies), analyzing the impact of other treatments on progression and mortality was not feasible. The majority of patients were assessed in the pulmonology department due to respiratory symptoms. Thus, it is possible that asymptomatic patients and therefore milder cases were not included. Finally, the evaluation of radiological patterns in the HRCT was not centralized, although in all cases it was done in a specialized ILD consultation and after the evaluation in a multidisciplinary discussion with expert ILD radiologists.

In conclusion, the delay in identifying fibrotic ILD in RA patients increases the probability of death or disease progression. The existence of several prognostic variables in RA-ILD makes multidimensional predictive models also useful. Early referral to expert ILD consultation would improve the prognostic and treatment approach, including the proper referral to lung transplant.

Data availability

The dataset generated and analysed during the current study is available from the corresponding on reasonable request.

Received: 10 December 2020; Accepted: 15 April 2021

Published online: 28 April 2021

References

- Solomon, J. J. & Brown, K. K. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Open Access Rheumatol Res Rev* **4**, 21–31 (2012).
- Cottin, V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review. *Respirology* **21**, 245–258 (2016).
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Becerra ER, et al. [Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases]. 2003.
- Olson, A. L. *et al.* Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Resp Crit Care* **183**, 372–378 (2011).
- Koduri, G. *et al.* Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* **49**, 1483–1489 (2010).
- Bongartz, T. *et al.* Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* **62**, 1583–1591 (2010).
- Tanaka, N. *et al.* Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* **232**, 81–91 (2004).
- Kim, E. J. *et al.* Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* **35**, 1322–1328 (2010).
- Assayag, D. *et al.* Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology* **19**, 493–500 (2014).
- Lee, Y. S. *et al.* The Value of biomarkers as predictors of outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Official J Wasog* **33**, 216–223 (2016).
- Zamora-Legoff, J. A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H. & Matteson, E. L. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* **69**, 542–549 (2017).

12. Dawson, J. K., Fewins, H. E., Desmond, J., Lynch, M. P. & Graham, D. R. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **61**, 517 (2002).
13. Jacob, J. *et al.* Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* **53**, 1800869 (2019).
14. England BR, Sayles H, Michaud K, Thiele GM, Poole JA, Caplan L, *et al.* Chronic lung disease in U.S. Veterans with rheumatoid arthritis and the impact on survival. *Clin Rheumatol* 2018;37:2907–15.
15. Singh N, Varghese J, England BR, Solomon JJ, Michaud K, Mikuls TR, *et al.* Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2019.
16. Zamora-Legoff, J. A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H. & Matteson, E. L. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **56**, 344–350 (2017).
17. Solomon, J. J. *et al.* Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* **47**, 588–596 (2016).
18. Ley, B. *et al.* A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* **156**, 684–691 (2012).
19. Wells, A. U. *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Resp Crit Care* **167**, 962–969 (2003).
20. Nurmi, H. M. *et al.* Are risk predicting models useful for estimating survival of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease?. *BMC Pulm. Med.* **17**, 16 (2017).
21. Iqbal, K. & Kelly, C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* **7**, 247–267 (2015).
22. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLE, Inoue Y, *et al.* Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *New Engl J Med* 2019.
23. Chen, J. *et al.* Biologics-induced interstitial lung diseases in rheumatic patients: facts and controversies. *Expert Opin. Biol. Ther.* **17**, 265–283 (2017).
24. Rojas-Serrano, J. *et al.* Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin. Rheumatol.* **36**, 1493–1500 (2017).
25. Wasko, M. C. M., Dasgupta, A., Hubert, H., Fries, J. F. & Ward, M. M. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **65**, 334–342 (2013).
26. Galloway, J. B. *et al.* Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* **50**, 124–131 (2011).
27. Aletaha, D. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* **62**, 2569–2581 (2010).
28. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32–5.
29. Zhu, J., Zhou, Y., Chen, X. & Li, J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatology* **41**, 1282–1289 (2014).
30. Li, L. *et al.* A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* **39**, 1457–1470 (2020).
31. Mochizuki, T., Ikari, K., Yano, K., Sato, M. & Okazaki, K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod. Rheumatol.* **29**, 413–417 (2019).
32. Lamas, D. J. *et al.* Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 842–847 (2011).
33. Oldham, J. M. & Noth, I. Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral. *Respir. Med.* **108**, 819–829 (2014).
34. Solomon, J. J. *et al.* Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir. Med.* **107**, 1247–1252 (2013).
35. Wolfe, F., Michaud, K., Gefeller, O. & Choi, H. K. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **48**, 1530–1542 (2003).
36. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, *et al.* Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: a large multicenter UK study. *Rheumatology* 2020.
37. Raghu, G. *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* **183**, 788–824 (2011).
38. Fu, Q. *et al.* Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clin. Rheumatol.* **38**, 1109–1116 (2019).
39. Wells, A. U. & Hirani, N. Society on behalf of the BILDGG a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society on behalf of the BILDGG a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Interstitial lung disease guideline. *Thorax* **63**, v1-58 (2008).
40. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, *et al.* Predicting survival across chronic interstitial lung disease: The ILD-GAP model. *Chest* 2013.
41. Kiely, P. *et al.* Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* **9**, e028466 (2019).
42. Sathi, N., Chikura, B., Kaushik, V. V., Wiswell, R. & Dawson, J. K. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clin. Rheumatol.* **31**, 79–83 (2012).
43. Saag, K. G. *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **59**, 762–784 (2008).
44. Conway, R., Low, C., Coughlan, R. J., O'Donnell, M. J. & Carey, J. J. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* **66**, 803–812 (2014).
45. Conway, R., Low, C., Coughlan, R. J., O'Donnell, M. J. & Carey, J. J. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Rheumatol.* **43**, 855–860 (2016).
46. Zhang, Y., Li, H., Wu, N., Dong, X. & Zheng, Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.* **36**, 817–823 (2017).
47. Mhuircheartaigh, O. M. N., Matteson, E. L., Green, A. B. & Crowson, C. S. Trends in serious infections in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **40**, 611–616 (2013).
48. Zamora-Legoff, J. A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H. & Matteson, E. L. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.* **35**, 2585–2589 (2016).
49. Newton, C. A. *et al.* Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J* **53**, 1801641 (2019).
50. Network IPFCR, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–77.

Acknowledgements

Thanks to the Emerging Group (GEEPID) of ILD from SEPAR (Respiratory Spanish Society), which has participated in conducting this study.

Author contributions

E.C.J. design study, data analysis and drafting article. T.V.R. design study. I.M.R., D.C.V., J.J.G., E.B.M., A.R.P., M.F.G., C.M.R., S.H.R., G.B. and M.G.M. data collection, J.A.R.P. and J.S.T. critical revision of the article. J.N.G. critical revision of the article. M.M. critical revision and final approval of the version to be published. All authors reviewed the manuscript.

Funding

This investigation has not received specific support from public sector agencies, the commercial sector or non-profit entities.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88734-2>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to E.C.-J.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

RESUMEN. SEGUNDO ARTÍCULO:

Cano-Jiménez E, Villar Gómez A, Velez Segovia E, Aburto Barrenechea M, Sellarés Torres J, Francesqui J, Portillo Carroz K, Solis Solis AJ, Acosta Fernández O, Llanos González AB, Bordas-Martinez J, Cabrera Cesar E, Balcells Vilarnau E, Castillo Villegas D, Reyes Pardessus A, González Fernández C, García Moyano M, Urrutia Gajate A, Blanco Hortas A, Molina-Molina M. Prognostic factors of progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a large, retrospective, multicenter, observational cohort study. *ERJ open research*. 2024. Feb 26;10(1):00405-2023.

La neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (NHf) es una enfermedad pulmonar intersticial inmunomediada causada por la sensibilización a la inhalación crónica de alérgenos. Este estudio tuvo como objetivo determinar indicadores pronósticos de progresión y mortalidad en NHf.

Es un estudio de cohorte transversal, observacional, multicéntrico y retrospectivo de pacientes diagnosticados de NHf desde el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2021. Un total de 403 pacientes fueron diagnosticados con NHf, con una mediana de edad de 66,5 años, el 51,9% mujeres y el 55,1% nunca fumadores. La causa de la NHf fue principalmente fúngica (39,7%) y aviar (41,4%). Se realizó biopsia pulmonar en 269 casos (66,7%). En toda la cohorte las variables que se relacionaron con la mortalidad o el trasplante de pulmón fueron la edad avanzada (HR 1,08; $p < 0,001$), la CVF (% ref.) (HR 0,96; $p = 0,001$), la linfocitosis en lavado broncoalveolar (LBA) (HR 0,93; $p = 0,001$), la presencia de exacerbación aguda durante el seguimiento (HR 3,04; $p = 0,001$) y el índice GAP (género, edad y función pulmonar) (HR 1,96; $p < 0,01$). En el grupo de pacientes biopsiados, la presencia de focos fibroblásticos en la biopsia (HR 8,39; $p < 0,001$) destaca como predictor de mayor mortalidad o trasplante de pulmón. El índice GAP (HR 1,26; $p = 0,009$), la linfocitosis en LBA (HR 0,97; $p = 0,018$) y la edad (HR 1,03; $p = 0,018$) también son predictores de progresión en este subgrupo.

En conclusión, este estudio identificó varios factores pronósticos de progresión y/o supervivencia en NHf. Destaca que la presencia de focos fibroblásticos en la biopsia fue un predictor consistente de mayor mortalidad y la presencia de la linfocitosis en LBA se relacionó inversamente con la mortalidad.



Prognostic factors of progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a large, retrospective, multicentre, observational cohort study

Esteban Cano-Jiménez¹, Ana Villar Gómez^{2,3}, Eduardo Velez Segovia ², Myriam Aburto Barrenechea ⁴, Jacobo Sellarés Torres^{3,5}, Joel Francesqui ⁵, Karina Portillo Carroz⁶, Alan Jhunió Solis Solis⁶, Orlando Acosta Fernández⁷, Ana Belén Llanos González ⁷, Jaume Bordas-Martinez ⁸, Eva Cabrera Cesar⁹, Eva Balcells Vilarnau^{3,10}, Diego Castillo Villegas ^{3,11}, Ana Reyes Pardessus¹¹, Coral González Fernández¹², Marta García Moyano¹³, Amaia Urrutia Gajate ¹³, Andrés Blanco Hortas¹⁴ and María Molina-Molina^{3,8}

¹Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain. ²Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain. ³CIBER de Respiratorio (CIBERES), Madrid, Spain. ⁴Hospital Universitario Galdakao, Galdakao, Spain. ⁵Hospital Clínic, Barcelona, Spain. ⁶Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain. ⁷Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz De Tenerife, Spain. ⁸Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, Spain. ⁹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. ¹⁰Hospital del Mar, Barcelona, Spain. ¹¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. ¹²Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, Spain. ¹³Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Spain. ¹⁴Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain.

Corresponding author: Esteban Cano-Jiménez (estebanmallorca@gmail.com)



Shareable abstract (@ERSpublications)

Several prognostic factors in fibrotic hypersensitivity pneumonitis were identified. The presence of fibroblastic foci at biopsy was a predictor for increased mortality and the presence of lymphocytosis in BAL was inversely related to mortality. <https://bit.ly/48EMMje>

Cite this article as: Cano-Jiménez E, Villar Gómez A, Velez Segovia E, *et al.* Prognostic factors of progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a large, retrospective, multicentre, observational cohort study. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00405-2023 [DOI: 10.1183/23120541.00405-2023].

Copyright ©The authors 2024

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Received: 19 June 2023
Accepted: 14 Jan 2024

Abstract

Background Fibrotic hypersensitivity pneumonitis (fHP) is an immune-mediated interstitial lung disease caused by sensitisation to chronic allergen inhalation. This study aimed to determine prognostic indicators of progression and mortality in fHP.

Methods This was a retrospective, multicentre, observational, cross-sectional cohort study of consecutive patients diagnosed with fHP from 1 January 2012 to 31 December 2021. Multivariate Cox regression analyses were used to calculate hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals for predictors of progression and survival.

Results A total of 403 patients were diagnosed with fHP: median (interquartile range) age 66.5 (14.0) years, 51.9% females and 55.1% never-smokers. The cause of fHP was mainly fungal (39.7%) or avian (41.4%). Lung biopsy was performed in 269 cases (66.7%). In the whole cohort the variables that were related to mortality or lung transplant were older age (HR 1.08; $p < 0.001$), percentage predicted forced vital capacity (HR 0.96; $p = 0.001$), lymphocytosis in bronchoalveolar lavage (BAL) (HR 0.93; $p = 0.001$), presence of acute exacerbation during follow-up (HR 3.04; $p = 0.001$) and GAP (gender, age and lung physiology) index (HR 1.96; $p < 0.01$). In the group of biopsied patients, the presence of fibroblastic foci at biopsy (HR 8.39; $p < 0.001$) stands out in multivariate Cox regression analyses as a highly significant predictor for increased mortality or lung transplant. GAP index (HR 1.26; $p = 0.009$), lymphocytosis in BAL (HR 0.97; $p = 0.018$) and age (HR 1.03; $p = 0.018$) are also predictors of progression.

Conclusions The study identified several prognostic factors for progression and/or survival in fHP. The presence of fibroblastic foci at biopsy was a consistent predictor for increased mortality and the presence of lymphocytosis in BAL was inversely related to mortality.



Introduction

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is a complex syndrome that occurs in genetically predisposed individuals in an inflammatory response to repeated inhalation of an antigen, usually organic. It is also a heterogeneous disease, since it can vary in the form of clinical, radiological and anatomopathological presentation, making the differential diagnosis with other interstitial lung diseases (ILDs), especially fibrosing ILDs such as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a challenge for the pulmonologist [1, 2]. Recently, the publication of two international diagnostic guidelines has tried to help in the diagnosis [3, 4].

IPF is the most common fibrotic and lethal ILD of unknown cause [5]. However, other non-IPF fibrotic ILDs such as fibrotic HP (fHP) may present a similar prognosis in a subgroup of patients [6]. Patients with progressive pulmonary fibrosis (PPF) present with lung function deterioration, progressive dyspnoea, poor quality of life and poor response to conventional treatments, together with high mortality [7]. It is estimated that 30% of patients with ILD will present with this phenotype during the course of disease, although data focused on fHP report this proportion increases up to 58% [8–11]. The evolution of HP is very varied and depends on various factors, some intrinsic to the patient and others dependent on environmental exposure.

Several retrospective studies have identified different risk factors that increase the probability of progression and mortality of patients with PPF, such as male sex, advanced age, low forced vital capacity (FVC) or diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (D_{LCO}) at the time of diagnosis and the pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) on thoracic high-resolution computed tomography (HRCT) [10]. In addition, the presence of traction bronchiectasis or acute exacerbations during follow-up is associated with a worse prognosis [12–14]. These findings need to be specifically confirmed in cohorts of patients with fHP. A better predictive prognostic model in fHP could help clinicians to plan follow-up, prescribe specific treatments and optimise lung transplant referral timings.

This study aimed to identify prognostic markers of progression and mortality in patients with fHP and to determine the clinical, radiological and functional characteristics.

Methods

This was a retrospective, multicentre, observational, cross-sectional cohort study of consecutive patients diagnosed with fHP from 1 January 2012 to 31 December 2021. 12 centres in Spain with recognised expertise in ILD participated in the study. All of these ILD units are accredited by the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR).

Objectives

The primary objective was to determine the prognostic indicators of progression and mortality in fHP, including multidimensional indices. Secondary objectives were to identify the clinical, radiological and functional characteristics of patients diagnosed with fHP.

Inclusion and exclusion criteria

A definitive diagnosis of fHP was obtained in all cases after multidisciplinary discussion in the ILD committee of each centre. The final diagnosis of fHP met the American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana del Tórax (ATS/JRS/ALAT) 2020 consensus guideline criteria for patients with definitive or a high probability of fHP in which all the information was available [3]. In the other cases included, the exposure was recognised in all of them and HRCT was suggestive of fHP but without complete information about the concrete radiological pattern (typical, compatible or indeterminate) and the diagnosis was considered certain as provided by discussion in a multidisciplinary committee, in some cases after performing a lung biopsy. The diagnostic characteristics criteria of the cohort are summarised in supplementary table S1.

All subjects were required to provide written informed consent for participation in the study.

Patients with a previous diagnosis of any type of alternative ILD or other type of associated pneumopathy were excluded from the study. Other exclusion criteria were associated diseases that would prevent the performance of the necessary tests for study and follow-up (*e.g.* dementia, disabling neurological or psychiatric pathologies, or severe hearing deficit), and the presence of any disease with a poor prognosis in the short to medium term.

Study variables

A detailed medical history was taken with special attention paid to environmental exposures. Blood was extracted for a sensitisation study using ELISA to determine the presence of specific IgG against common inciting antigens (avian and fungal). Although the type of antigen tested was variable depending on the main exposure at each region, the most common fungal types were *Aspergillus*, *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Penicillium*, *Thermoactinomyces vulgaris* and *Trichosporon*, and pigeon and parakeet feather and droppings were the most frequently tested among the avian types. Demographics, treatments received and their duration (corticosteroids, immunosuppressants and antifibrotics) were recorded.

Spirometry was performed according to SEPAR regulations and using the reference values published by ROCA *et al.* [15]. Lung volume was determined by plethysmography. The D_{LCO} test and the 6-min walk test (6MWT) were performed by established methods.

Radiology examination was performed using thoracic HRCT and the lower respiratory tract was examined by video bronchoscopy with a differential cell count in bronchoalveolar lavage (BAL) samples. A transbronchial biopsy was performed in cases where there was a firm suspicion of fHP by thoracic HRCT but antigenic sensitisation or relevant lymphocytosis (>30%) following BAL was not demonstrated. Surgical lung biopsy was performed in cases where a diagnosis of HP was not made following transbronchial biopsy.

Functional, radiological follow-up variables, exacerbations and cause/date of death or lung transplant were recorded.

Clinical definitions

Progression was defined as at least two of the following three criteria occurring in a period of 1 year with no alternative explanation: 1) worsening respiratory symptoms; 2) physiological evidence of disease progression by either absolute decline in FVC $\geq 5\%$ predicted within 1 year of follow-up or absolute decline in D_{LCO} (corrected for haemoglobin) $\geq 10\%$ predicted within 1 year of follow-up; and 3) radiological evidence of disease progression [7]. Acute exacerbation of fHP was defined as significant clinical deterioration during a period of <1 month with radiological pulmonary infiltration and without another evident causative trigger such as heart failure or pulmonary thromboembolism [16].

Positive autoimmune serologies were considered when antinuclear antibody >1:80, rheumatoid factor >2 times the upper limit of normal, or some anti-extractable nuclear antigen or antimyositis specific or associated antibodies were present. In these cases, a careful evaluation by an expert rheumatologist at diagnosis ruled out the possibility of connective tissue disease or interstitial pneumonia with autoimmune features.

Statistics

Differences between groups in progression and survival were assessed using Cox regression analyses to calculate hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals. Multivariate Cox regression models were performed by adjusting for all confounding variables. We included all the variables that could be clinically relevant to predict progression or mortality. Two multivariate models were carried out: Model 1, excluding the GAP (gender, age and lung physiology) index (and including those variables that are in this multidimensional index: age, sex, FVC and D_{LCO}), and Model 2, including the GAP index (and excluding those variables that are in this multidimensional index: age, sex, FVC and D_{LCO}). Time to death was obtained from medical records and data were censored at the last medical visit or end of follow-up as of 31 November 2020.

Continuous data were summarised by mean with standard deviation or median (interquartile range (IQR)), and categorical data by number (percentage). Annual rates of change in FVC and D_{LCO} following treatment with antifibrotics were evaluated with multiple linear regression with mixed effects, using random intercept and slopes for modelling longitudinal measures. Using this model, pairwise comparisons were performed between three temporal times (baseline, start of treatment and end of follow-up), adjusting the p-values by the false discovery rate method [17]. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Statistical analyses were performed using MedCalc version 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) and SPSS version 25 for Mac (IBM, Armonk, NY, USA). The mixed model analyses were performed with the R package (www.R-project.org).

Ethics

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects developed by the World Medical Association. All participants provided written informed consent. The study was approved by the Galician Research Ethics Committee (register number 2018/203) and the ethics committee of each participating centre.

Results

The study included 403 patients diagnosed with fHP. Patients were subdivided into two groups: those surviving at follow-up (n=291) and those who died or underwent lung transplantation (n=112). The demographics and clinical characteristics of patients are summarised in table 1. Overall, patients had a median (IQR) age of 66.5 (14.0) years, 51.9% (n=209) were females and 55.1% (n=222) were never-smokers. The mean \pm SD time of follow-up after fHP diagnosis was 43.8 \pm 26.8 months. The causal exposure was identified in 81.4% (n=328) of cases and was mainly fungal (39.7% (n=160)) or avian (41.4% (n=167)). The mean \pm SD lifetime antigen exposure was 29.1 \pm 18.9 years. In most cases (61.5% (n=248)), sensitisation was confirmed by determination of plasma precipitins/IgG.

BAL and cellular count were carried out in 324 patients (80.4%), and HRCT identified honeycomb lung in 109 patients (27.0%).

Lung biopsy was performed in 269 cases (66.7%) to aid diagnosis. In biopsied patients, the most common procedure was transbronchial biopsy with a cryoprobe (54.6% (n=147)), then surgical biopsy (29.7%; n=80) and conventional transbronchial biopsy (14.9% (n=40)). The most relevant findings in the biopsy group were the presence of a UIP-like pattern (41.3%) and peribronchial fibrosis (25.7%). The presence of fibroblastic foci was evident in 27.5% of biopsied cases (n=74).

Most patients received corticosteroids (79.4%). The rest of the treatments are summarised in table 2.

Predictors of disease progression

Of 403 patients, 225 (55.8%) showed disease progression. Multivariate Cox analysis showed, in Model 1, that older age (HR 1.03, 95% CI 1.005–1.056; p=0.018), presence of nail clubbing (HR 2.10, 95% CI 1.26–3.48; p=0.004), lymphocyte percentage in BAL (HR 0.97, 95% CI 0.95–0.99; p=0.018) and, in Model 2, GAP index (HR 1.26, 95% CI 1.05–1.50; p=0.009) were significantly associated with disease progression (table 3).

Predictors of overall survival

In the whole cohort (n=403), 93 (23%) patients died. In the Model 1 multivariate Cox analysis, older age (HR 1.08, 95% CI 1.04–1.12; p<0.001), lymphocyte percentage in BAL (HR 0.93, 95% CI 0.90–0.97; p=0.001), presence of acute exacerbations during follow-up (HR 3.04, 95% CI 1.53–6.04; p=0.001) and FVC at diagnosis (HR 0.96, 95% CI 0.94–0.98; p=0.001) were significantly associated with overall survival. In Model 2, GAP index (HR 1.96, 95% CI 1.49–2.57; p<0.001) was also associated with overall survival (table 4).

In the biopsy-confirmed fHP subgroup (n=269), 67 patients (24.9%) died. In this subgroup, in the Model 1 multivariate Cox analysis, presence of fibroblastic foci was a highly significant risk factor for mortality (HR 8.39, 95% CI 3.47–20.31; p<0.001). Other predictors of survival identified by Model 1 in this subgroup were lymphocyte percentage in BAL (HR 0.95, 95% CI 0.91–0.99; p=0.02) and FVC (HR 0.96, 95% CI 0.94–0.99; p=0.018). In Model 2, GAP index (HR 1.62, 95% CI 1.1–2.38; p=0.013) was also a predictor of survival (table 5).

Functional attributes of patients treated with antifibrotic drugs

Overall, 10% of patients (40 out of 403) were treated with antifibrotics (nintedanib and pirfenidone): 18 (4.5%) with pirfenidone and 22 (5.5%) with nintedanib. There were no significant differences in demographics and clinical characteristics between the two subgroups except for D_{LCO} values at follow-up: mean \pm SD D_{LCO} was lower in patients treated with pirfenidone (33.9 \pm 8.1) compared with nintedanib (46.5 \pm 15.7) (p=0.006). Adjusted mixed models results are presented in table 6 and figure 1.

Discussion

In this study of a large cohort of patients with fHP, multivariate Cox analyses identified a series of prognostic factors that were significantly associated with disease progression and survival. Analysis of the whole cohort showed that multidimensional GAP staging and older age are associated with both disease progression and survival. Another relevant finding is that lymphocytosis in BAL is inversely related to

TABLE 1 Demographics and clinical characteristics of the cohort (n=403)

| | |
|--|------------|
| Gender | |
| Male | 194 (48.1) |
| Female | 209 (51.9) |
| Age (years), median (IQR) | 66.5 (14) |
| Smoking status | |
| Current smoker | 14 (3.5) |
| Ex-smoker | 160 (39.7) |
| Never-smoker | 222 (55.1) |
| Not recorded | 7 (1.7) |
| Tobacco consumption (pack-years), median (IQR) | 16 (38.8) |
| Respiratory symptoms until ILD diagnosis (months) | 18.6±14.6 |
| Follow-up (months) | 43.8±26.8 |
| Family history of ILD | 24 (6.0) |
| Charlson Comorbidity Index, median (IQR) | 3 (2) |
| Gastro-oesophageal reflux | 67 (16.6) |
| Pulmonary hypertension | 81 (20.1) |
| Positive autoimmunity test | 109 (27.0) |
| Recognised antigen exposure | 328 (81.4) |
| Lifetime antigen exposure (years) | 29.1±18.9 |
| Type of antigen exposure | |
| Fungal | 160 (39.7) |
| Avian | 167 (41.4) |
| Other | 1 (0.2) |
| Unknown | 75 (18.6) |
| Sensitisation confirmed | |
| Precipitin/IgG test | 248 (61.5) |
| Exposure test | 4 (1.0) |
| Unconfirmed | 72 (17.9) |
| Oxygen saturation (%) | 95.2±3.2 |
| Nail clubbing | 49 (12.9) |
| Pulmonary crackles | 316 (78.4) |
| PFT at diagnosis | |
| FVC (mL) | 2434±837 |
| FVC (% pred) | 77.2±19.9 |
| D _{LCO} (% pred) | 57.6±16.1 |
| FEV ₁ (mL), median (IQR) | 1910 (840) |
| FEV ₁ (% pred) | 82.9±22.4 |
| TLC (mL) | 4428±1112 |
| TLC (% pred) | 78.7±14.5 |
| PFT at end of follow-up | |
| FVC (% pred) | 71.5±21.7 |
| D _{LCO} (% pred) | 47.3±17.2 |
| Thoracic HRCT[#] | |
| Traction bronchiectasis | 240 (59.6) |
| Honeycomb | 109 (27.0) |
| Emphysema | 85 (21.1) |
| Radiological pattern | |
| Typical HP | 120 (29.8) |
| Compatible HP | 150 (37.2) |
| Indeterminate pattern | 34 (8.4) |
| Not recorded | 99 (24.6) |
| Biopsied | 269 (66.7) |
| Type of biopsy[¶] | |
| Surgical | 80 (29.7) |
| Conventional transbronchial | 40 (14.9) |
| Cryobiopsy | 147 (54.6) |
| Not recorded | 2 (0.07) |
| Biopsy findings | |
| Fibroblastic foci [¶] | 74 (27.5) |
| Pathological pattern [¶] | |
| Peribronchial fibrosis | 69 (25.7) |

Continued

| TABLE 1 Continued | |
|--|-------------------|
| Fibrotic NSIP-like pattern | 25 (9.3) |
| UIP-like pattern | 111 (41.3) |
| Other | 33 (12.3) |
| Not recorded | 31 (11.5) |
| Diagnostic GAP index, median (IQR) | 3 (2) |
| Diagnostic GAP stage | |
| 1 | 230 (57.1) |
| 2 | 114 (28.3) |
| 3 | 20 (5.0) |
| Not recorded | 39 (9.7) |
| Lymphocytes in BAL (%) | 19.5±12.8 |
| Exacerbation | 52 (12.9) |
| Disease progression | 225 (55.8) |
| Death | 93 (23) |
| Lung transplant | 19 (4.7) |
| Lost to follow-up | 33 (8.2) |
| Data are presented as n (%) or mean±SD, unless otherwise stated. IQR: interquartile range; ILD: interstitial lung disease; PFT: pulmonary function test; FVC: forced vital capacity; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FEV ₁ : forced expiratory volume in 1 s; TLC: total lung capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; HP: hypersensitivity pneumonitis; UIP: usual interstitial pneumonia; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; GAP: gender, age and lung physiology; BAL: bronchoalveolar lavage. #: patients may have displayed more than one pathological change; %: percentages as a proportion of patients biopsied. | |

mortality and progression. In addition, the presence of fibroblastic foci in those patients who underwent a lung biopsy for their diagnostic process is proportionally related to an increase in mortality or lung transplantation.

The proportion of fHP patients that presented with PPF in our cohort was 55.8%, similar to recent data from a Canadian cohort and higher than the mean percentage of non-IPF fibrotic ILDs [11]. BAL lymphocytosis is commonly used in the diagnostic setting to discriminate fHP from other fibrotic ILDs, such as IPF. A systematic review reported that an optimised BAL lymphocytosis value of 21.3% gave a sensitivity of 66.5% and specificity of 65.9% for this purpose [18]. However, studies that have evaluated the relationship between a higher lymphocyte count in BAL of patients with HP to a longer survival are scarce. OJANGUREN *et al.* [19] demonstrated this in 160 patients with fHP. The low percentage of lymphocytes in BAL was an independent predictor of mortality, along with age, D_{LCO} and a UIP pattern [19]. However, since histological confirmation is not required as the “gold standard”, evaluating the prognostic factor for lymphocytosis when it is included in the variables used in the diagnostic algorithm (as in the latest ATS/JRS/ALAT guideline) may imply a bias [3]. Taking this into account, HILL *et al.* [20] designed a study where they selected patients without including BAL among the diagnostic criteria for fHP. Despite eliminating this inclusion bias, lymphocytosis in BAL was similarly related to survival in patients with fHP [20]. Our results are consistent with the scarce prior evidence. We observed that the percentage of lymphocytes in BAL is inversely related to survival and progression in fHP, even in the cohort of biopsied patients.

| TABLE 2 Treatments of the whole cohort (n=403) | |
|--|-------------------|
| Corticosteroids | 320 (79.4) |
| Corticosteroid dose (mg·day ⁻¹) | 19.8±12.5 |
| Immunosuppression | |
| Mycophenolate | 91 (22.6) |
| Rituximab | 2 (0.5) |
| Azathioprine | 38 (9.4) |
| Other | 2 (0.5) |
| Antifibrotic treatment | |
| Pirfenidone | 18 (4.5) |
| Nintedanib | 22 (5.5) |
| Antigen avoidance | 188 (46.7) |
| Oxygen therapy | 112 (27.8) |
| Data are presented as n (%) or mean±SD. | |

TABLE 3 Cox analysis of progression predictors: multivariate analysis (n=403)

| | Model 1 | | Model 2 | |
|--|----------------------|---------|----------------------|---------|
| | HR (95% CI) | p-value | HR (95% CI) | p-value |
| Age | 1.030 (1.005–1.056) | 0.018 | | |
| Male sex | 1.195 (0.665–2.148) | 0.551 | | |
| Ever-smoker | 1.346 (0.754–2.402) | 0.316 | 1.2056 (0.758–1.915) | 0.430 |
| ILD family history | 0.705 (0.346–1.435) | 0.338 | 0.758 (0.376–1.528) | 0.441 |
| Charlson Comorbidity Index [#] | 0.920 (0.781–1.083) | 0.321 | 0.951 (0.816–1.108) | 0.526 |
| Pulmonary hypertension | 0.934 (0.520–1.678) | 0.821 | 0.975 (0.542–1.754) | 0.933 |
| Nail clubbing | 2.101 (1.266–3.485) | 0.004 | 2.029 (1.248–3.289) | 0.0045 |
| Duration of respiratory symptoms until ILD diagnosis | 1.004 (0.989–1.018) | 0.576 | 1.006 (0.992–1.019) | 0.367 |
| FVC % pred | 0.985 (0.968–1.002) | 0.102 | | |
| D _{LCO} % pred | 0.990 (0.967–1.013) | 0.408 | | |
| HRCT honeycomb at diagnosis | 0.874 (0.519–1.472) | 0.616 | 0.840 (0.509–1.383) | 0.459 |
| Associated autoimmunity | 0.830 (0.494–1.394) | 0.484 | 0.794 (0.473–1.332) | 0.385 |
| Recognised antigen exposure | 1.232 (0.619–2.450) | 0.554 | 1.110 (0.572–2.151) | 0.758 |
| Lymphocyte percentage in BAL | 0.976 (0.958–0.9959) | 0.018 | 0.974 (0.956–0.993) | 0.0079 |
| Acute exacerbation | 1.107 (0.681–1.801) | 0.681 | 0.941 (0.577–1.534) | 0.808 |
| Antigen avoidance | 0.779 (0.450–1.347) | 0.374 | 0.857 (0.512–1.434) | 0.559 |
| GAP index | | | 1.261 (1.059–1.502) | 0.009 |

HR: hazard ratio; ILD: interstitial lung disease; FVC: forced vital capacity; D_{LCO}: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HRCT: high-resolution computed tomography; BAL: bronchoalveolar lavage; GAP: gender, age and lung physiology. #: Charlson Comorbidity Index without age score.

In the current study, multivariate Cox analysis showed that the presence of fibroblastic foci was the strongest predictor for mortality in those patients who underwent biopsy. The relationship between the presence of fibroblastic foci in the lung biopsy of various fibrotic ILDs and the severity of the fibrotic findings in thoracic HRCT is known [21]. In the case of fHP, the fibroblastic foci profusion score has been correlated above all with the presence of traction bronchiectasis ($r^2=0.45$, $p<0.0001$) [21]. Our results are also consistent with other data published to date [13]. WANG *et al.* [22] observed in a cohort of 190 patients with fHP that the histological patterns of cellular nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) and the

TABLE 4 Cox analysis of mortality or lung transplant predictors: multivariate analysis (n=403)

| | Model 1 | | Model 2 | |
|--|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | HR (95% CI) | p-value | HR (95% CI) | p-value |
| Age | 1.080 (1.041–1.120) | <0.001 | | |
| Male sex | 0.552 (0.210–1.448) | 0.229 | | |
| Ever-smoker | 0.444 (0.156–1.266) | 0.131 | 0.657 (0.331–1.302) | 0.231 |
| ILD family history | 0.430 (0.117–1.132) | 0.137 | 0.451 (0.182–1.117) | 0.087 |
| Charlson Comorbidity Index [#] | 0.866 (0.688–1.090) | 0.225 | 0.963 (0.775–1.197) | 0.739 |
| Pulmonary hypertension | 0.648 (0.291–1.442) | 0.290 | 0.765 (0.347–1.686) | 0.509 |
| Nail clubbing | 1.848 (0.918–3.719) | 0.086 | 1.867 (0.970–3.596) | 0.062 |
| Duration of respiratory symptoms until ILD diagnosis | 1.006 (0.987–1.026) | 0.487 | 1.016 (0.998–1.034) | 0.080 |
| FVC % pred | 0.963 (0.941–0.986) | 0.001 | | |
| D _{LCO} % pred | 0.973 (0.945–1.002) | 0.074 | | |
| HRCT honeycomb at diagnosis | 1.119 (0.564–2.220) | 0.748 | 1.392 (0.708–2.737) | 0.340 |
| Associated autoimmunity | 0.917 (0.439–1.913) | 0.818 | 0.610 (0.292–1.275) | 0.191 |
| Recognised antigen exposure | 1.903 (0.718–5.043) | 0.197 | 1.436 (0.572–3.605) | 0.443 |
| Lymphocyte percentage in BAL | 0.938 (0.904–0.973) | 0.001 | 0.945 (0.914–0.977) | 0.001 |
| Acute exacerbation | 3.040 (1.530–6.041) | 0.001 | 1.954 (1.051–3.634) | 0.035 |
| Antigen avoidance | 0.819 (0.392–1.708) | 0.596 | 0.741 (0.363–1.513) | 0.413 |
| GAP index | | | 1.964 (1.496–2.579) | <0.001 |

HR: hazard ratio; ILD: interstitial lung disease; FVC: forced vital capacity; D_{LCO}: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HRCT: high-resolution computed tomography; BAL: bronchoalveolar lavage; GAP: gender, age and lung physiology. #: Charlson Comorbidity Index without age score.

TABLE 5 Cox analysis of mortality or lung transplant predictors in biopsied patients: multivariate analysis (n=269)

| | Model 1 | | Model 2 | |
|--|----------------------|---------|----------------------|---------|
| | HR (95% CI) | p-value | HR (95% CI) | p-value |
| Age | 1.044 (1.001–1.091) | 0.05 | | |
| Male sex | 0.837 (0.270–2.589) | 0.759 | | |
| Ever-smoker | 0.778 (0.262–2.313) | 0.654 | 0.898 (0.432–1.867) | 0.776 |
| ILD family history | 0.831 (0.278–2.481) | 0.742 | 0.965 (0.354–2.629) | 0.945 |
| Charlson Comorbidity Index [#] | 0.834 (0.621–1.120) | 0.232 | 0.898 (0.683–1.181) | 0.447 |
| Pulmonary hypertension | 0.614 (0.241–1.558) | 0.307 | 0.808 (0.330–1.976) | 0.642 |
| Nail clubbing | 1.787 (0.802–3.980) | 0.157 | 1.710 (0.817–3.577) | 0.156 |
| Duration of respiratory symptoms until ILD diagnosis | 1.006 (0.981–1.031) | 0.628 | 1.013 (0.991–1.036) | 0.231 |
| FVC % pred | 0.968 (0.943–0.994) | 0.018 | | |
| D_{LCO} % pred | 0.986 (0.949–1.024) | 0.472 | | |
| HRCT honeycomb at diagnosis | 0.665 (0.258–1.717) | 0.402 | 0.740 (0.293–1.866) | 0.526 |
| Associated autoimmunity | 1.465 (0.605–3.546) | 0.398 | 1.372 (0.572–3.288) | 0.480 |
| Recognised antigen exposure | 1.501 (0.490–4.593) | 0.478 | 0.976 (0.344–2.764) | 0.964 |
| Lymphocyte percentage in BAL | 0.952 (0.914–0.992) | 0.020 | 0.962 (0.928–0.998) | 0.041 |
| Acute exacerbation | 2.201 (0.942–5.138) | 0.069 | 1.553 (0.701–3.441) | 0.279 |
| Antigen avoidance | 1.094 (0.455–2.628) | 0.841 | 1.349 (0.576–3.156) | 0.492 |
| GAP index | | | 1.626 (1.108–2.387) | 0.013 |
| Fibroblastic foci | 8.399 (3.472–20.318) | <0.001 | 9.131 (3.871–21.536) | <0.001 |

HR: hazard ratio; ILD: interstitial lung disease; FVC: forced vital capacity; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HRCT: high-resolution computed tomography; BAL: bronchoalveolar lavage; GAP: gender, age and lung physiology. #: Charlson Comorbidity Index without age score.

presence of peribronchial inflammation with poorly formed granulomas were associated with greater survival than the histological patterns of UIP or fibrotic NSIP. Moreover, the presence of fibroblastic foci or dense collagenous fibrosis was associated with higher mortality [22].

In our cohort, the presence of acute exacerbations during follow-up was an independent factor associated with higher mortality in the multivariate analysis despite correcting by avoiding the exposure to the possible causative antigen. Acute exacerbations in fHP, as in any ILD, are life-threatening episodes. Preventing acute exacerbations should be one of the main objectives of any clinician during the follow-up of these patients. The hospital mortality is ~44% [12]. MIYAZAKI *et al.* [23] described various predictors of acute exacerbation at the time of fHP diagnosis, such as low total lung capacity and D_{LCO} , low levels of lymphocytes in BAL or a histological pattern of UIP.

The GAP model was initially designed and validated in IPF [24] and its use was later extended to other ILDs after the publication of the ILD-GAP index, by adding a new variable to the GAP index that depends on the type of PPF and thus makes it possible to correct the theoretical higher survival of these diseases with respect to IPF [6]. Few studies have evaluated its role exclusively in patients with fHP. One of them

TABLE 6 Rates of change in forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (D_{LCO}) in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis treated with antifibrotics

| | Nintedanib (n=22) | | Pirfenidone (n=18) | |
|-------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| | Absolute change (% pred) (95% CI) | p-value | Absolute change (% pred) (95% CI) | p-value |
| $FVC_b - FVC_s$ | -0.1 (-16.7–16.5) | 0.837 | -1.33 (-17.5–20.2) | 0.902 |
| $FVC_s - FVC_f$ | -5.04 (-11.8–21.9) | 0.495 | -16.3 (4.4–34.3) | 0.004 |
| $D_{LCO_b} - D_{LCO_s}$ | 1.33 (-13.7–11.0) | 0.834 | -6.02 (-5.6–17.6) | 0.122 |
| $D_{LCO_s} - D_{LCO_f}$ | -10.76 (3.8–22.3) | 0.012 | -17.02 (3.6–30.3) | 0.031 |

FVC_b : FVC at baseline; FVC_s : FVC at start of treatment; FVC_f : final FVC (at end of follow-up); D_{LCO_b} : D_{LCO} at baseline; D_{LCO_s} : D_{LCO} at start of treatment; D_{LCO_f} : final D_{LCO} (at end of follow-up). Mixed models adjusted for sex, age, smoking status, immunosuppressor and/or corticosteroids. p-value adjusted by the false discovery rate method.

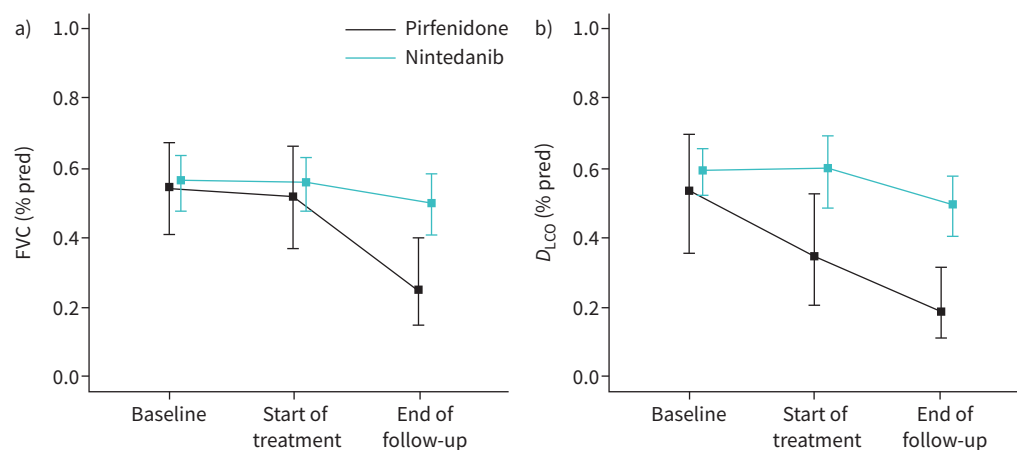


FIGURE 1 Lung function trajectory in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis from baseline to the start of antifibrotic treatment and from the start of treatment to the end of follow-up: a) forced vital capacity (FVC) and b) diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (D_{LCO}). Mixed models adjusted for sex, age, smoking status, immunosuppressor and/or corticosteroids.

was by ALMEIDA *et al.* [25] who analysed 141 patients with fHP, of whom 37.6% (n=53) died during follow-up. They found that patients with an ILD-GAP score >3 were proportionally associated with higher mortality (HR 6.48, 95% CI 3.03–13.96) despite adjusting for the presence of acute exacerbations [25]. In our analysis of the whole cohort we showed that multidimensional GAP staging was associated with both disease progression and survival. Our publication is the largest fHP cohort published to date that corroborates these results, also performing a multivariate analysis not only taking into account the presence of acute exacerbations, but also other possible confounding variables.

Regarding other predictors of progression or mortality at the time of diagnosis, older age or respiratory functional variables at diagnosis, such as low FVC, have already been described and are consistent with previous studies. However, the main limitations of some of those studies are the methodology used (univariate analysis), without correction for possible confounding factors [19, 26–29].

In the present study, nintedanib seems to slow the decline in FVC but not in D_{LCO} from baseline to end of treatment compared with pirfenidone. The modest results obtained may be related to the low number of patients evaluated. This low number is probably related to the fact that nintedanib was approved for the indication of PPF late in the study period. In any case, these results are in line with previous scientific evidence, such as the INBUILD study, a placebo-controlled clinical trial that showed that nintedanib slowed the rate of FVC decline in progressive fibrosing ILDs [30, 31].

The retrospective nature of the study represents a limitation. By design, the study may be biased due to the loss of essential data to enable correct prognostic analyses. For example, not all patients underwent BAL and this may be a bias in their analysis as a predictive factor. It is possible that those who did not undergo BAL (~20%) did not do so because they presented an impaired lung function and it was considered a contraindication.

Plasma precipitin determination panels are not standard for each of the centres and many of them have adapted the panels to the antigens that are usually found in their environment. For this reason, not all the IgG determinations were collected in the database and, by protocol, they were only divided into the main types, which were fungal and avian.

Nevertheless, for minority diseases, it is common practice to use a retrospective approach to validate prognostic and mortality criteria. A strength of the study is that it was conducted across multiple participating expert centres with a relatively large patient sample size over a 10-year period, thus helping to mitigate (within limits) any design bias.

In conclusion, multivariate Cox regression analyses identified several prognostic factors for progression and/or survival in fHP. The presence of histological fibroblastic foci, acute exacerbations and low FVC at

diagnosis were highly significant predictors for increased mortality; and GAP staging, low lymphocyte percentage in BAL and older age were associated with both disease progression and survival. These factors need to be validated in large prospective studies.

Provenance: Submitted article, peer reviewed.

Acknowledgements: Under the direction of the authors, editorial support was provided by Content Ed Net (www.contentednet.com), with funding from SEPAR.

Author contributions: E. Cano-Jiménez conceived and designed the analysis, collected data, performed the analysis, and wrote the paper. A. Villar Gómez, E. Velez Segovia, M. Aburto Barrenechea, J. Sellarés Torres, J. Francesqui, K. Portillo Carroz, A.J. Solis Solis, O.A. Fernández, A.B. Llanos González, J. Bordas-Martinez, E. Cabrera Cesar, E. Balcells Vilarnau, D. Castillo Villegas, A. Reyes Pardessus, C. González Fernández, M. García Moyano and A. Urrutia Gajate collected data. A. Blanco Hortas contributed statistical analysis. M. Molina-Molina contributed data or analysis and reviewed the paper.

Conflict of interest: E. Cano-Jiménez has received grants and fees for research purposes or speaking from Roche, Bristol Myers and Boehringer Ingelheim. A. Villar Gómez has received travel grants, consulting fees, speaking fees or research grants from Boehringer Ingelheim, Roche, Glaxo and Chiesi. M. Aburto Barrenechea reports lecture fees and support for attending meetings from Boehringer Ingelheim in the last 36 months, outside the submitted work. J. Sellarés Torres has received funding from Boehringer and Roche, outside the submitted work. D. Castillo Villegas reports personal fees and nonfinancial support from Roche; grants, personal fees and nonfinancial support from Boehringer Ingelheim; grants from Fujirebio; and personal fees from Veracyte, outside the submitted work. C. González Fernández has participated in conferences, scientific meetings, consulting, research and scientific dissemination activities funded by AstraZeneca, Chiesi, Teva, Sanofi, Novartis, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb and Roche. M. Molina-Molina has received grants and fees for research purposes and scientific advice from Ferrer, Boehringer Ingelheim, Roche, Esteve-Teijin, Chiesi and Janssen. E. Velez Segovia, J. Francesqui, O. Acosta Fernández, J. Bordas-Martinez, K. Portillo Carroz, A.J. Solis Solis, A.B. Llanos González, E. Cabrera Cesar, E. Balcells Vilarnau, A. Reyes Pardessus, M. García Moyano, A. Urrutia Gajate and A. Blanco Hortas have no conflicts of interest to report.

Support statement: Editorial and writing support was funded by SEPAR through an unrestricted grant from Boehringer Ingelheim (BI) Spain. BI had no role in the design, analysis, interpretation and publication of the study. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

Ethics statement: The study was approved by the Galician Research Ethics Committee (register number 2018/203) and the ethics committee of each participating centre.

References

- 1 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: 733–748.
- 2 Churg A, Ryerson CJ. The many faces of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 152: 458–460.
- 3 Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, *et al.* Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e36–e69.
- 4 Pérez ERF, Travis WD, Lynch DA, *et al.* Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021; 160: e97–e156.
- 5 Ley B, Collard H, King T. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–440.
- 6 Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, *et al.* Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest* 2014; 145: 723–728.
- 7 Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: e18–e47.
- 8 Faverio P, Piluso M, Giacomi FD, *et al.* Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian referral centers. *Respiration* 2020; 99: 838–845.
- 9 Kouranos V, Jacob J, Nicholson A, *et al.* Fibrotic hypersensitivity pneumonitis: key issues in diagnosis and management. *J Clin Med* 2017; 6: 62.
- 10 Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019; 20: 57.

- 11 Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, *et al.* Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J* 2022; 60: 2102571.
- 12 Kang J, Kim YJ, Choe J, *et al.* Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res* 2021; 22: 152.
- 13 Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, *et al.* Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 580–588.
- 14 Oh JH, Kang J, Song JW. Fibrosis score predicts mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Front Med* 2023; 10: 1131070.
- 15 Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, *et al.* Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217–224.
- 16 Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275.
- 17 Bates D, Mächler M, Bolker B, *et al.* Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw* 2015; 67: 1–48.
- 18 Prior TS, Wälscher J, Gross B, *et al.* Clusters of comorbidities in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res* 2022; 23: 368.
- 19 Ojanguren I, Morell F, Ramón M, *et al.* Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2019; 74: 944–952.
- 20 Hill M, Petnak T, Moua T. Bronchoalveolar lavage lymphocytosis in hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort analysis with elimination of incorporation bias. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 49.
- 21 Walsh SLF, Wells AU, Sverzellati N, *et al.* Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. *BMC Med* 2015; 13: 241.
- 22 Wang P, Jones KD, Urisman A, *et al.* Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 152: 502–509.
- 23 Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, *et al.* Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134: 1265–1270.
- 24 Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, *et al.* A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684–691.
- 25 Almeida LM, Fernandes AL, Cardoso CG, *et al.* Mortality risk prediction with ILD-GAP index in a fibrotic hypersensitivity pneumonitis cohort. *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 17534666221135316.
- 26 Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, *et al.* Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018; 73: 391–392.
- 27 Brown KK, Inoue Y, Flaherty KR, *et al.* Predictors of mortality in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respirology* 2022; 27: 294–300.
- 28 Adegunsoye A, Oldham JM, Demchuk C, *et al.* Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features. *Respir Med* 2016; 114: 53–60.
- 29 Creamer AW, Barratt SL. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190167.
- 30 Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, *et al.* Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–1727.
- 31 Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, *et al.* Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J* 2022; 59: 2004538.

9. DISCUSIÓN

Los artículos derivados de esta tesis doctoral han mostrado resultados relevantes, en ambas poblaciones de EPI fibróticas estudiadas, en cuanto a la determinación de factores pronósticos de mortalidad y progresión, respondiendo a las hipótesis propuestas en esta memoria de tesis.

Entre los hallazgos principales destaca el describir por primera vez que el retraso diagnóstico de la EPI en pacientes con AR es una variable independiente predictora de mortalidad al igual que sucede en la FPI. Además, la suspensión de MTX o LFN en estos pacientes se asocia a una peor evolución de la EPI fibrótica, por lo que su discontinuidad tras el diagnóstico de la afectación intersticial en aquellos pacientes con AR ya tratados, práctica aún habitual, queda en entredicho.

En los pacientes con NHf destaca el papel predictor, tanto de progresión como de mortalidad, de la linfocitosis en el LBA. La presencia de exacerbaciones agudas, evento escasamente evaluado en EPI fibrótica no FPI, se asocia a una mayor mortalidad. Además, en los pacientes a los que se les realizó biopsia pulmonar, existe una correlación negativa entre supervivencia y la presencia de focos fibroblásticos.

En ambas poblaciones existen variables comunes que son predictoras de progresión o mortalidad como las funcionales respiratorias en el momento del diagnóstico, la edad y los índices multidimensionales.

Asimismo, los tratamientos antifibróticos parecen influir en la progresión funcional de aquellos pacientes diagnosticados de NHf.

a) Predictores de progresión

MTX y LFN son dos fármacos de primera línea para el control de la actividad en la AR, a los que se asocian otros fármacos según la evolución de la enfermedad. Tradicionalmente, se habían relacionado con toxicidad pulmonar en forma de reacción de hipersensibilidad e incluso se había asociado su uso a una mayor incidencia de EPI en pacientes con AR. Por estos motivos estaba contraindicado en pacientes tras el diagnóstico de la afectación intersticial (116,118,122). La

incidencia de neumonitis inducida por MTX es de 1 por cada 192 pacientes/año y suele suceder durante el primer año de tratamiento (221).

Dado que MTX puede exacerbar una enfermedad pulmonar preexistente, el Colegio Americano de Reumatología recomendaba no utilizarlo en pacientes diagnosticados de EPI-AR (222). Sin embargo, la asociación entre MTX o LFN y la aparición de una EPI en pacientes con AR, distinta de una reacción de hipersensibilidad, no está tan clara. Estudios recientes no sólo no apoyan esta asociación, sino que incluso sugieren un efecto protector, objetivando la disminución de la mortalidad asociada. Un metaanálisis, donde evaluaron 15 estudios de pacientes con AR tratados con MTX, objetivó que la mortalidad global asociada era menor (HR = 0.59, 95% IC 0.50–0.71, $p < 0.001$) y también reducía de forma independiente la mortalidad de causa cardiovascular (HR = 0.72, 95% IC 0.53–0.97, $p = 0.031$) y secundaria a la EPI (HR = 0.44, 95% IC 0.20–0.95, $p = 0.037$) (223).

En nuestra cohorte, la suspensión de MTX o LFN tras el diagnóstico de EPI fibrótica en los pacientes con AR se asoció con mayor progresión de la enfermedad. Estos resultados son consistentes con otros estudios recientes. Dos de ellos mostraron que el uso de MTX fue un factor protector del deterioro de la función pulmonar, si bien los criterios utilizados para definir progresión de la enfermedad fueron diferentes en ambos. Kim et al. definió progresión exclusivamente desde el punto de vista funcional respiratorio con una única variable (caída de la CVF $\geq 10\%$) y Mena-Vázquez et al. la definieron como variable compuesta radiológica-funcional, pero en la que también se incluía mortalidad. Además, en este último estudio, se incluyeron otros FAMEs en el análisis de progresión, lo que hacía más difícil evaluar el papel aislado de MTX o LFN (104,224).

Uno de los artículo más relevantes que evalúa el papel de MTX en la EPI-AR es un estudio de casos-contróles con 410 pacientes con EPI-AR fibrótica y 673 con AR. Se objetivó una relación inversa entre la exposición a MTX y EPI-AR (OR ajustado 0,46, IC del 95 % 0,24–0,90; $p=0,022$), que se confirmó en la cohorte de replicación (OR ajustado combinado 0,39, IC del 95 % 0,19–0,79; $p=0,009$). Además, en pacientes con EPI-AR, la detección de la EPI se retrasó

significativamente en los pacientes tratados alguna vez con MTX en comparación con los que nunca lo usaron ($11,4 \pm 10,4$ años y $4,0 \pm 7,4$ años, respectivamente; $p < 0,001$) (119).

Que MTX y LFN sean dos tratamientos pivotaes en el control de la actividad de la AR explica que su suspensión en pacientes ya tratados favorezca la progresión de la EPI. La actividad articular de la AR se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EPI. Estos resultados sugieren que la disminución de esta inflamación sistémica puede alterar la historia natural de la evolución de la EPI asociada (125). Sugano et al. evaluaron la actividad (valorada por el índice DAS28) de 287 pacientes con EPI-AR en comparación a 1235 AR. Vieron que la presencia de EPI se relacionó de forma independiente con la ausencia de remisión de la actividad (HR: 0.71; 95% IC: 0.58, 0.89) (225). Por otro lado, también se debe considerar que se suele retirar MTX en pacientes con EPI-AR si la EPI que se identifica es fibrosante, lo que conlleva mayor riesgo de progresión y muerte. Este potencial sesgo no se puede controlar en los estudios retrospectivos ni incluso en algunos prospectivos, y no existen ensayos clínicos que evalúen exactamente el papel de MTX en la EPI-AR.

Por lo tanto, y considerando tanto los resultados de este trabajo como los previamente publicados, se puede afirmar que la retirada de MTX en pacientes con EPI-AR fibrosante no evita la progresión de esta, e invita a cuestionar si MTX incluso pudiera ser beneficioso en estos casos. De todos modos, se considera necesario monitorizar estrechamente la función pulmonar al iniciar MTX o LFN, sobre todo durante el primer año de tratamiento. Además, es fundamental valorar la relación riesgo-beneficio en caso de EPI preexistente, optándose en ocasiones por otras alternativas terapéuticas ante una eventual reacción de hipersensibilidad, sobre todo en aquellos pacientes que presentan una alteración funcional respiratoria grave.

La progresión de la NHf puede ser muy similar a la FPI. Hambly et al. evaluaron la progresión de 2746 pacientes con EPIs fibrosantes desde 2015 hasta 2020. De los pacientes incluidos un 50% cumplieron criterios de FPP a los 2 años de seguimiento. En la NHf esta progresión se dio en un 58% de los casos ($n=125$).

En comparación con la FPI, el tiempo hasta la progresión fue similar en los pacientes con NHf (HR 0,96, IC del 95 %: 0,79–1,17) (47).

Disponemos de varios estudios que evalúan variables predictoras de mortalidad en la NHf, sin embargo, no existe evidencia sobre los factores de riesgo de progresión en esta enfermedad. Desafortunadamente, Hambly et al. no mostraron los resultados del análisis por subgrupos. Solo mostraron los factores de riesgo de progresión para todos los pacientes con EPI fibrótica, que incluía la edad, el sexo masculino, la disminución de la función pulmonar y el RGE. Teniendo en cuenta que el deterioro de la CVF es heterogéneo entre los diferentes tipos de EPIs fibróticas (226), no sería apropiado extrapolar los factores de riesgo de progresión del global de las EPIs fibróticas a la NHf (47). Es por este motivo que cobran especial relevancia los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Existe muy poca evidencia acerca del papel de la linfocitosis en el LBA respecto a la progresión de la NHf, y la que existe son resultados indirectos como los obtenidos por Sadeleer et al. que estudiaron la relación entre la presencia de linfocitosis en el LBA y la presencia de panal de abeja en la TCAR. En línea con lo sugerido por el grupo de Morell F and col, Sadeleer estableció el punto de corte de linfocitosis en el LBA en el 20%, dividiéndolos en dos subgrupos (alto si $>20\%$ o bajo si $\leq 20\%$). Ajustaron el análisis por edad, sexo, exposición activa al antígeno causal y uso de segunda línea de tratamiento inmunosupresor. En los resultados destacó la asociación de la presencia de una baja linfocitosis en LBA con la presencia de panal en la TCAR (baja vs alta linfocitosis en LBA: 50.9% vs 13.9%, $p<0.001$). Además, los pacientes con linfocitosis en el LBA presentaron una mejor respuesta al tratamiento esteroideo en relación con un aumento de la CVF, pero no de la DLCO. No existió ningún efecto del corticoide cuando los pacientes presentaban un bajo recuento de linfocitos en LBA y se asociaba con la presencia de panal (227).

En nuestro estudio la presencia de linfocitosis en el LBA se asoció de forma inversa, junto a una menor CVF al diagnóstico y a la presencia de acropaquia (ambos signos de EPI más evolucionada), a un mayor riesgo de progresión en

los pacientes con NHf, al igual que el índice GAP, que en este caso no sólo fue válido para predecir la supervivencia de esta población. En FPI la presencia de linfocitosis en el LBA se había asociado a mejor pronóstico, probablemente en parte por qué algunos de los casos identificados como FPI podían ser NHf.

Por otro lado, a diferencia del estudio publicado recientemente por Choe et al, no encontramos asociación entre el patrón radiológico de NIU o probable NIU y la progresión en NHf (228).

b) Predictores de mortalidad

Se ha constatado que el retraso diagnóstico en la FPI, así como el acceso tardío de los pacientes a un hospital de tercer nivel y por lo tanto, a la evaluación tardía por parte de un equipo multidisciplinar, se asocian a un aumento de mortalidad (229,230).

Hoyer et al evaluaron qué factores influían en este retraso diagnóstico. Para ello estudiaron una cohorte de 204 pacientes con FPI. En el estudio, la mediana de retraso diagnóstico fue de 2,1 años y se atribuyó principalmente a los propios pacientes (infravaloración de síntomas), médicos generales y hospitales no especializados. El sexo masculino fue un factor de riesgo independiente para el retraso diagnóstico (RR: 3,84, IC 95%: 1,17-11,36, $p = 0,006$) y la edad avanzada fue un factor de riesgo para el retraso asistencial (RR: 1,03, IC 95%: 1,01-1,06, $p = 0,004$). El retraso total se prolongó en aquellos pacientes que habían recibido previamente tratamiento inhalado para su sintomatología respiratoria (RR: 1,99, IC 95%: 1,40–2,88, $p < 0,0001$), aunque no presentaran un patrón obstructivo en las pruebas de función pulmonar. Un 41% de los pacientes tenían la percepción de que se realizó un diagnóstico erróneo al inicio de sus síntomas respiratorios (231).

Los resultados de nuestro estudio en pacientes con EPI-AR son novedosos, ya que es el primer estudio donde se demuestra que la demora diagnóstica de la EPI en la AR es un factor predictivo de mortalidad tras el análisis multivariado ajustado por la gravedad de la enfermedad (función pulmonar), el patrón radiológico, el sexo y la edad. Además, estudios previos del grupo identificaron que aproximadamente el 30% de los casos con AR recién diagnosticados que no referían síntomas respiratorios presentaban alguna alteración intersticial en

el TCAR tórax (126). Estos hallazgos cobran especial relevancia después de la propuesta por parte de las sociedades científicas SER-SEPAR de instaurar en la práctica clínica habitual unos criterios de cribado de EPI en pacientes con AR, con el objetivo de favorecer un diagnóstico precoz en esta población de riesgo (106). Estos criterios de cribado deben ser aún evaluados en futuros estudios de validación.

Varios estudios han relacionado un mayor recuento linfocitario en el LBA de los pacientes con NH a una mayor supervivencia. Ojanguren et al así lo demostraron durante el seguimiento durante 9 años de 160 pacientes con NHf. En el análisis de COX multivariado, el bajo porcentaje de linfocitos en el LBA fue una variable independiente predictora de mortalidad, junto a la edad, la baja DLCO o el patrón de NIU (203).

Sin embargo, desde la publicación de las nuevas guías diagnósticas de NH, algunos de estos trabajos que han evaluado hasta este momento el papel de la linfocitosis en el LBA en relación al diagnóstico o pronóstico presentan un problema metodológico relevante. Desde que no es preciso la confirmación histológica como "patrón oro", evaluar el factor pronóstico de linfocitosis cuando el mismo está incluido dentro de las variables utilizadas en el algoritmo diagnóstico (como sucede en las guías ATS/JRS/ALAT) puede suponer un sesgo (66). Teniéndolo en cuenta, Hill et al diseñaron un estudio donde seleccionaron a los pacientes no incluyendo el LBA entre los criterios diagnósticos de NHf. A pesar de eliminar este sesgo de inclusión, de igual modo, se relacionó la linfocitosis en LBA con la supervivencia de los pacientes con NHf (187).

Nuestros resultados son consistentes con la evidencia previa. Objetivamos que el porcentaje de linfocitos en el LBA está inversamente relacionado con la supervivencia en NHf. Por lo tanto no solo será relevante considerar la linfocitosis en el momento del diagnóstico diferencial con otras entidades como la FPI (232), sino que nos permitirá mejorar nuestra aproximación terapéutica y de seguimiento de estos pacientes como factor de progresión y mortalidad.

Las EA de la NHf, así como en cualquier otra EPI, son episodios de riesgo vital. Prevenir su aparición debe ser uno de los objetivos principales de cualquier

clínico durante el seguimiento de estos pacientes. La incidencia de EA en NHf se sitúa en algunos estudios en el 6, 13 y 23% a 1,3 y 5 años respectivamente, con una mortalidad hospitalaria alrededor del 44% (208). Además, Miyazaki et al describieron varios factores predictivos de EA en el momento del diagnóstico de NHf como son la TLC y la DLCO bajos, niveles bajos de linfocitos en el LBA o un patrón histológico de NIU.

En nuestra cohorte de NHf, la presencia de EA durante el seguimiento fue un factor independiente asociado a una mayor mortalidad en el análisis multivariado a pesar de corregirlo por la realización de la evitación del posible antígeno causal, en aquellos casos en los que se había identificado el mismo.

Existe una correlación entre los patrones radiológicos, la cuantificación en TCAR de fibrosis y la mortalidad en pacientes con NHf. Estudios previos muestran que la cuantificación de la fibrosis es de gran utilidad para predecir la mortalidad a 5 años (AUC = 0,752, $p < 0,001$) siendo mayor en aquellos pacientes que presentan una cuantificación de fibrosis superior al 12 % (193).

Por otro lado, es conocida la relación entre la presencia de focos fibroblásticos en la biopsia pulmonar de varias EPIs fibróticas y la severidad de los hallazgos fibróticos en la TCAR torácica, como pueden ser la panalización o las bronquiectasias de tracción. En el caso de la NHf el score de profusión de focos fibroblásticos se ha correlacionado sobre todo con la presencia de bronquiectasias de tracción ($r^2 = 0.45$, $P < 0.0001$) (233).

Independientemente de esta relación indirecta entre pronóstico, patrón radiológico-fibrosis en TCAR y la presencia de focos fibroblásticos, nuestros resultados, que correlacionan directamente la presencia de focos fibroblásticos en la biopsia pulmonar con una mayor mortalidad, también son concordantes con otros datos publicados hasta el momento (234). Wang et al. objetivaron en una cohorte de 190 pacientes con NHf que los patrones histológicos de NINE celular y la presencia de inflamación peribronquial con granulomas poco formados se asociaban a una mayor supervivencia que los patrones histológicos de NIU o NINE fibrótica. Sin embargo, la presencia de focos fibroblásticos o fibrosis colágena densa se relacionaban a una mayor mortalidad (191).

En cuanto a otros predictores de mortalidad, la edad o las variables funcionales respiratorias al diagnóstico como la DLCO en la EPI-AR o la CVF en la NHf ya se habían descrito y son consistentes con estudios previos. Sin embargo las principales limitaciones de estos estudios, sobre todo en EPI-AR, han sido en ocasiones la metodología utilizada (análisis univariado), sin corrección por posibles factores de confusión (104,108,224,235–239).

En los pacientes con EPI-AR además objetivamos que la desaturación al esfuerzo significativa en el TM6M era una variable predictora independiente de mortalidad, lo que ya se conocía en pacientes con FPI, pero aún no se había descrito en población con EPI-AR (240).

Como hemos visto, existe una gran cantidad de factores pronóstico de mortalidad identificados hasta el momento (factores radiológicos, epidemiológicos, funcionales respiratorios...). Esto hace que la implementación de índices de riesgo multidimensionales pueda ser de utilidad en los pacientes con diferentes EPIs fibróticas. El correcto uso de estos índices multidimensionales permitiría aumentar la sensibilidad y especificidad predictiva respecto al uso de los marcadores pronósticos aislados.

El modelo GAP (de sus siglas en inglés: género-edad-fisiología pulmonar) fue diseñado y validado inicialmente en FPI (241) y, posteriormente, su uso se extendió a otras EPI con la publicación del índice ILD-GAP (204). ILD-GAP se creó agregando una nueva variable al índice GAP que depende del tipo de EPI (EPI-EAS, NHf, NINE idiopática y EPI inclasificable) y permite así corregir la teórica mayor supervivencia de estas enfermedades respecto a la FPI.

Pocos son los estudios que han evaluado su papel exclusivamente en pacientes con NHf. Uno de ellos es el publicado por Almeida et al. que analizaron 141 pacientes con NHf de los que 37.6% (n=53) fallecieron durante el seguimiento. Objetivaron que los pacientes con una puntuación ILD-GAP superior a 3 se relacionaba de forma proporcional con la mortalidad [HR = 6.48, 95% (IC) = (3.03–13.96)] a pesar de ajustarlo por la presencia de EA (242).

Nuestra serie es la mayor cohorte de NHf publicada hasta el momento que corrobora dichos resultados, realizando además un análisis multivariado que lo

evalúa no sólo teniendo en cuenta la presencia de EA, sino por cualquier otra posible variable predictora no incluida en el propio índice multidimensional.

Sin embargo, en EPI-AR son varios los estudios que han valorado el papel del índice ILD-GAP y han demostrado, al igual que en nuestros resultados, su papel predictor de mortalidad en esta población (94,236,243,244).

Existen otros índices multidimensionales menos utilizados en la práctica clínica habitual como es el índice CPI (de sus siglas en inglés "índice fisiológico compuesto") que tiene en cuenta exclusivamente las variables de función pulmonar (FEV1, CVF y DLCO). En EPI-AR son sólo dos las publicaciones existentes (245,246). En nuestra cohorte de pacientes con EPI-AR, después de constatar que era un factor de riesgo independiente de mortalidad, establecimos que el mejor punto de corte predictivo de mortalidad para el índice CPI era 50 puntos, pero con una baja sensibilidad a diferencia del índice GAP (50% vs 83%) aunque con similares especificidades (96% vs 85%).

c) Papel de los antifibróticos en la evolución funcional de la NHf

Hasta la aparición de los tratamientos antifibróticos, aquellos pacientes con diagnóstico de NHf que cumplían criterios de FPP se les intensificaba el tratamiento inmunosupresor, combinando, por ejemplo, micofenolato o azatioprina al tratamiento esteroideo iniciado previamente (214). Sin embargo, el esquema terapéutico de la NHf no estaba estandarizado e incluso quedaba en entredicho, no sólo la efectividad del tratamiento inmunosupresor, sino también su seguridad teniendo en cuenta el resultado del estudio PANTHER en FPI y el posible efecto deletéreo de la inmunosupresión en pacientes con acortamiento telomérico conociendo que algunos casos con NHf, especialmente en contexto de agregación familiar, pueden presentar este defecto biológico (115).

El estudio INBUILD supuso un punto de inflexión en el tratamiento de la FPP en la NHf, permitiendo el uso de nintedanib en estos pacientes tras demostrar que enlentecía la caída de la CVF. En el estudio INBUILD de los 663 pacientes incluidos, un 25% (n=173) estaban diagnosticados de NHf, sin embargo, por protocolo del estudio no se permitía de inicio el tratamiento en combinación con

otros inmunosupresores, salvo que a partir de los 6 meses de su inicio fuese necesario asociarlos por presentar deterioro clínico significativo (61).

Varios son los estudios que han evaluado a largo plazo tanto la eficacia como la seguridad de nintedanib en FPI (247), pero no disponemos aún de tales resultados en FPP.

Respecto al papel de pirfenidona en FPP, no existe indicación debido a la ausencia de evidencia científica consistente. Dos son los ensayos clínicos principales que se han realizado hasta el momento. Maher et al., incluyó pacientes con EPI fibrótica no clasificable y no pudieron realizar el análisis del *endpoint* primario (deterioro de la CVF) debido a la variabilidad de las lecturas de la espirometría domiciliaria que se utilizó para su determinación (40). El estudio RELIEF se cerró antes de llegar a la n requerida por lento reclutamiento, con solo el 36,5 % de la población de estudio prevista incluida, lo que requirió un análisis posterior por imputación debido a los datos perdidos (41).

Recientemente se publicó un metaanálisis que trataba de integrar la información disponible de ambos estudios. En este metaanálisis pirfenidona disminuía la progresión de la enfermedad medida a través del cambio de la CVF (% y ml), el riesgo de que la DLCO disminuyera más de un 15 % y un menor deterioro de la distancia del TM6M, comparado con placebo (248). Además, otros estudios observacionales parecen corroborar estos últimos resultados en pacientes con NHf (249).

En nuestra cohorte de NHf, los pacientes tratados con nintedanib parecen presentar una menor caída funcional, una vez iniciado el tratamiento, en comparación a los pacientes tratados con pirfenidona. Estos resultados son consistentes con los estudios previos.

d) Limitaciones y fortalezas de los resultados.

Ambas publicaciones presentan limitaciones que son intrínsecas al diseño retrospectivo de los estudios. Este carácter retrospectivo hace que exista información clínica incompleta y pérdida de variables, de ahí la necesidad de eliminar algunas variables como el DAS28 o los títulos de anticuerpos anti-CCP

del análisis de progresión y supervivencia para evitar sesgar los resultados en la cohorte de pacientes con EPI-AR. El análisis del impacto de los tratamientos en esta cohorte de pacientes no fue posible debido al número limitado de pacientes por subgrupos de tratamientos.

La mayoría de los pacientes fueron valorados en el servicio de neumología por los síntomas respiratorios. Por lo tanto, es posible que los pacientes asintomáticos y, por lo tanto, los casos más leves de EPI-AR no fueran incluidos, ya que de momento no se realiza un cribaje sistemático de la afectación intersticial en los pacientes con diagnóstico de AR. Finalmente, en ambos estudios la evaluación de patrones radiológicos en la TCAR no estaba centralizada, aunque en todos los casos el diagnóstico se realizó en una consulta especializada en EPI y existió una posterior evaluación multidisciplinar con radiólogos expertos.

Por otro lado, la mayor fortaleza de los estudios es que se llevaron a cabo en múltiples centros del país, incluyendo una población representativa de todas las autonomías, con un tamaño de muestra de pacientes relativamente grande al tratarse de enfermedades minoritarias, sobre todo la cohorte de NHf, y durante un periodo prolongado en el tiempo. Además, ambas cohortes de pacientes estudiadas presentan características demográficas, funcionales y radiológicas consistentes con publicaciones previas. Los pacientes con EPI-AR presentan una mayor prevalencia de exposición a tabaco, así como un patrón predominante de NIU. En los pacientes evaluados con NHf no existe un claro predominio entre ambos géneros, no presentan habitualmente hábito tabáquico activo, el antígeno causal fue reconocido aproximadamente en un 80% de los casos y era mayoritariamente de origen aviar o fúngico.

e) Perspectivas futuras. Futuras líneas de investigación

La evaluación de las variables predictoras puede ayudar a los clínicos a identificar a los pacientes en riesgo de progresión y optimizar las estrategias terapéuticas adecuadas.

Ante los resultados obtenidos en los estudios incluidos en esta tesis doctoral valoramos que:

1. Son necesarios estudios prospectivos que permitan validar la utilidad de los modelos predictivos identificados para ser incluidos en las guías de práctica clínica como marcadores de progresión y mortalidad.
2. Deben valorarse además, junto a los marcadores comentados, el papel de otros biomarcadores plasmáticos, de más fácil obtención, en la progresión y mortalidad de la EPIs fibróticas analizadas.
3. Es preciso disponer de marcadores de respuesta a los tratamientos de las EPIs fibróticas, sobre todo en aquellas en las que están indicados tratamientos inmunosupresores en combinación con tratamientos antifibróticos, permitiendo determinar en qué grado debemos reforzar el tratamiento de una u otra vía etiopatogénica.
4. Es esencial determinar en un futuro qué variables predictoras pueden evaluar el riesgo de presentar EA en EPIs fibróticas.
5. Son necesarios estudios que identifiquen los factores que provocan el retraso diagnóstico de la enfermedad intersticial en los pacientes con AR para poder trabajar en ellos y mejorar los tiempos de identificación.

10. CONCLUSIONES

Las conclusiones que podemos extraer de los artículos publicados y en relación con los objetivos primarios y secundarios de esta tesis doctoral son:

1. Existen biomarcadores en el momento del diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad fibrosante y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide que nos permiten predecir su progresión en forma de fibrosis pulmonar progresiva, así como también su supervivencia.

2. Algunos biomarcadores identificados son intrínsecos al paciente, como la edad o la presencia de comorbilidades; otros propios de la enfermedad pulmonar intersticial evaluada como la función pulmonar inicial, el retraso diagnóstico o el buen control de la actividad de la enfermedad en el caso de enfermedad pulmonar intersticial por artritis reumatoide o la presencia de exacerbaciones o linfocitosis en el LBA en el caso de la neumonitis por hipersensibilidad fibrosante.

3. Los índices multidimensionales nos permiten integrar esta gran cantidad de variables y pueden ser de utilidad para predecir la supervivencia.

4. Las características clínicas, radiológicas y funcionales de los pacientes descritos en ambos estudios son consistentes con las series publicadas previamente.

5. En cuanto a las posibles medidas a implementar en nuestra práctica clínica habitual en relación con los resultados obtenidos:

a) Es relevante realizar el cribado de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con artritis reumatoide reduciendo así el retraso diagnóstico y su mortalidad asociada.

b) Debemos establecer estrategias para conseguir la remisión o la menor actividad posible de la artritis reumatoide para un buen control de la enfermedad pulmonar intersticial. Por lo tanto, la suspensión de metotrexato o leflunomida previamente al diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial debe analizarse con especial cautela.

c) Debemos establecer estrategias de prevención en la neumonitis por hipersensibilidad fibrosante para evitar exacerbaciones agudas, que están asociadas a un aumento de mortalidad.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American Thoracic Society*; 2013. Sep 15;188(6):733-48.
2. Selman M, Buendía-Roldán I. Immunopathology, diagnosis, and management of hypersensitivity pneumonitis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012 Oct;33(5):543–54.
3. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*. 2020;21(1):32.
4. Kumar A, Cherian SV, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2018 Aug;154(2):394-408.
5. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022;21(5):103056.
6. Jinta T, Miyazaki Y, Kishi M, Akashi T, Takemura T, Inase N, et al. The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis: expression of apoptotic markers. *American journal of clinical pathology*. 2010 Oct;134(4):613–20.
7. Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, Bouros D, Chambers RC, Cottin V, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *European Respiratory Journal*. 2013 May;41(5):1207–18.
8. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care*. 2012;155(1):242–8.

9. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulm Medicine*. 2012;2012:808260.
10. Wootton S, Kim D, Kondoh Y, Chen E, Lee J, Song J, et al. Viral Infection in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15;183(12):1698-702.
11. Nogueira R, Melo N, Bastos HN e, Martins N, Delgado L, Morais A, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonol*. 2018;25(2):97–108.
12. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *European Respiratory Journal*. 2013 Nov;42(5):1322–31.
13. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Parodi A, Cittadini G, et al. Gastroesophageal Reflux and Pulmonary Fibrosis in Scleroderma. *Am J Resp Crit Care*. 2009;179(5):408–13.
14. Baqir M, Vasirreddy A, Vu AN, Moua T, Chamberlain AM, Frank RD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux disease: A population-based, case-control study. *Resp Med*. 2021;178:106309.
15. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert review of clinical immunology*. 2018 Jan;14(1):69–82.
16. Coward WR, Saini G, Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2010 Nov 5;4(6):367–88.
17. Johnson C. Recent advances in the pathogenesis, prediction, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Current opinion in rheumatology*. 2017 May;29(3):254–9.

18. Bajwah S, Yorke J. Palliative care and interstitial lung disease. *Curr Opin Support Pa.* 2017;11(3):141–6.
19. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 1;175(7):705–11.
20. 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 [Internet].* 2002 Jan 15;165(2):277–304.
21. Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G, Cavazza A, Tzouvelekis A, Crestani B, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Annals of medicine.* 2015 Feb;47(1):15–27.
22. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal.* 2011 Jan 31;37(2):356–63.
23. Strykowski R, Adegunsoye A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Progressive Pulmonary Fibrosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023;43(2):209–28.
24. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2000085.
25. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New Engl J Medicine.* 2018;378(19):1811–23.
26. Richeldi L, Bois RM du, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New Engl J Medicine.* 2014 May 29;370(22):2071–82.

27. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New Engl J medicine*. 2014;370(22):2083–92.
28. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):1–10.
29. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2673–81.
30. Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating Genomics into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019;155(5):1026–40.
31. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *European Respir Rev*. 2019;28(151):180100.
32. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *New Engl J Med*. 2020;383(10):958–68.
33. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018;19(1):32.
34. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 6;379(23):2209–19.
35. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Medicine*. 2017;5(8):639–47.
36. Hobbs BD, Putman RK, Araki T, Nishino M, Gudmundsson G, Gudnason V, et al. Overlap of Genetic Risk between Interstitial Lung Abnormalities and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Resp Crit Care*. 2019;200(11):1402–13.

37. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2017 May;49(5):1602314.
38. Velagacherla V, Mehta CH, Nayak Y, Nayak UY. Molecular pathways and role of epigenetics in the idiopathic pulmonary fibrosis. *Life Sci*. 2022;291:120283.
39. Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, Munger JS, Condos R. Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2020;198(4):597–608.
40. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Medicine*. 2020 Feb;8(2):147-157
41. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Medicine*. 2021;9(5):476–86.
42. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *European Respir J*. 2022;59(3):2004538.
43. Solomon JJ, Danoff SK, Goldberg HJ, Woodhead F, Kolb M, Chambers DC, et al. The Design and Rationale of the Trail1 Trial: A Randomized Double-Blind Phase 2 Clinical Trial of Pirfenidone in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Adv Ther*. 2019; 36(11):3279-3287
44. Kwon BS, Choe J, Chae EJ, Hwang HS, Kim YG, Song JW. Progressive fibrosing interstitial lung disease: prevalence and clinical outcome. *Respir Res*. 2021;22(1):282.

45. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care*. 2022;205(9):e18–47.
46. Valenzuela C, Cottin V. Epidemiology and real-life experience in progressive pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):407–13.
47. Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, Donohoe K, Garlick K, Scallan C, et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2102571.
48. Nasser M, Larrieu S, Bousset L, Si-Mohamed S, Bazin F, Marque S, et al. Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). *Respir Res*. 2021;22(1):162.
49. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther*. 2021;38(2):854–67.
50. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57.
51. Goos T, Sadeleer LJD, Yserbyt J, Langhe ED, Dubbeldam A, Verbeken EK, et al. Defining and predicting progression in non-IPF interstitial lung disease. *Resp Med*. 2021;189:106626.
52. Bowman WS, Echt GA, Oldham JM. Biomarkers in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: Optimizing Diagnosis, Prognosis, and Treatment Response. *Frontiers Medicine*. 2021;8:680997.
53. Bowman WS, Newton CA, Linderholm AL, Neely ML, Pugashetti JV, Kaul B, et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir Medicine*. 2022;10(6):593–602.

54. Alqalyoobi S, Adegunsoye A, Linderholm A, Hrusch C, Cutting C, Ma SF, et al. Circulating Plasma Biomarkers of Progressive Interstitial Lung Disease. *Am J Resp Crit Care*. 2020;201(2):250–3.
55. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, et al. Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype. *Chest*. 2020; 158(2):646-659
56. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Bouros E, Tzilas V, Liossis SN, Bouros D. Autoimmune Biomarkers, Antibodies, and Immunologic Evaluation of the Patient with Fibrotic Lung Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):679–91.
57. Petnak T, Thongprayoon C, Baqir M, Ryu JH, Moua T. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2101336.
58. Nishida T, Kawate E, Ishiguro T, Kanauchi T, Shimizu Y, Takayanagi N. Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Erj Open Res*. 2021;8(1):00474–2021.
59. Pérez ERF, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an Inciting Antigen Is Associated With Improved Survival in Patients With Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2013;144(5):1644–51.
60. Cottin V, Martinez FJ, Jenkins RG, Belperio JA, Kitamura H, Molina-Molina M, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: data from the randomized controlled INBUILD trial. *Respir Res*. 2022;23(1):85.
61. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New Engl J Medicine*. 2019;381(18):1718–27.
62. Niitsu T, Fukushima K, Komukai S, Takata S, Abe Y, Nii T, et al. Real-world impact of antifibrotics on prognosis in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *Rmd Open*. 2023;9(1):e002667.

63. Inoue Y, Wells AU, Song JW, Xu Z, Kitamura H, Suda T, et al. Nintedanib in Asian patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: Results from the INBUILD trial. *Respirology*. 2023; May;28(5):465-474
64. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, et al. Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(6):1040–9.
65. Pérez ERF, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johannson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(2):e97–156.
66. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care*. 2020;202(3):e36–69.
67. Leone PM, Richeldi L. Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Tuberc Respir Dis*. 2020;83(2):122–31.
68. Narváez J, Fontecha PD del C, García NB, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatología Clínica Engl Ed*. 2022; Nov;18(9):501-512
69. Molina-Molina M, Buendia-Roldan I, Castillo D, Caro F, Valenzuela C, Selman M. Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva. *Archivos De Bronconeumología*. 2022;58(5):418–24.
70. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010 Jun;62(6):1583–91.
71. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):379–85.

72. Portal JAR, García NB, Fontecha PD del C, Valenzuela C, Ortiz AM, Nieto MA, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 1: Epidemiology, risk factors and prognosis. *Reumatología Clínica Engl Ed.* 2022;18(8):443–52.
73. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Reports.* 2020;10(1):21551.
74. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *The Journal of Rheumatology.* 2019 Apr;46(4):360–9.
75. Fidler L, Widdifield J, Fisher JH, Shapera S, Gershon AS. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: Trends in epidemiology and mortality in Ontario from 2000-2018. *Respir Medicine.* 2023;107282.
76. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Medicine.* 2019;40(3):545–60.
77. Gafoor K, Patel S, Girvin F, Gupta N, Naidich D, Machnicki S, et al. Cavitary Lung Diseases A Clinical-Radiologic Algorithmic Approach. *Chest.* 2018;153(6):1443–65.
78. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2018 Oct;70(10):1544–54.
79. Narváez J, Aburto M, Seoane-Mato D, Bonilla G, Acosta O, Candelas G, et al. Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology. *Reumatología Clínica Engl Ed.* 2022; Feb;19(2):74-81
80. Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Current Rheumatology Reports.* 2017 Nov 9;19(12):79.

81. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2001 May;27(2):269–81.
82. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003 Aug;62(8):722–7.
83. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleki A, Lee JS, Bonella F, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):143–50.
84. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010;376(9746):1094–108.
85. Kronzer VL, Davis JM. Etiologies of Rheumatoid Arthritis: Update on Mucosal, Genetic, and Cellular Pathogenesis. *Curr Rheumatol Reports*. 2021;23(4):21.
86. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatology*. 2014;41(7):1282–9.
87. Wang JX, Du CG. A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015 Mar 7;21:708–15.
88. Schulte JJ, Husain AN. Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease. *Surg Pathol Clin*. 2020;13(1):165–88.
89. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Medicine*. 2019;8(12):2038.
90. Alsumrain M, Giacomi FD, Mirza S, Moua T. Utility of autoimmune serology testing in the assessment of uncharacterized interstitial lung disease: a large retrospective cohort review. *Respir Res*. 2017;18(1):161.

91. Solomon JJ, Brown KK. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Open Access Rheumatology Res Rev*. 2012;4:21–31.
92. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Uden JHV, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2010 Jun;35(6):1322–8.
93. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, Colby TV, Kang BH, Ryu JH, et al. Rheumatoid Arthritis–associated Interstitial Lung Disease: Radiologic Identification of Usual Interstitial Pneumonia Pattern. *Radiology*. 2014;270(2):583–8.
94. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017 Mar 1;56(3):344–50.
95. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1487.
96. Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K, Frits ML, Iannaccone CK, Hatabu H, et al. Functional Impact of a Spectrum of Interstitial Lung Abnormalities in Rheumatoid Arthritis. *Chest*. 2014;146(1):41–50.
97. Chang SH, Lee JS, Ha YJ, Kim MU, Park CH, Lee JS, et al. Lung function trajectory of rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. *Rheumatology*. 2023; Sep 1;62(9):3014-3024
98. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 Mar;69(3):542–9.
99. Garrote-Corral S, Silva-Fernández L, Seoane-Mato D, Guerra-Rodríguez M, Aburto M, Castañeda S, et al. Screening of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Reumatología Clínica Engl Ed*. 2022;18(10):587–96.

100. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *European Respir Rev.* 2021;30(160):210011.
101. Garcia JGN, Parhami N, Killam D, Garcia PL, Keogh BA. Bronchoalveolar Lavage Fluid Evaluation in Rheumatoid Arthritis^{1,2}. *The Am Rev Respir Dis.* 2015;133(3):450–4.
102. Black RJ, Lester S, Tieu J, Sinnathurai P, Barrett C, Buchbinder R, et al. Mortality estimates and excess mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2023; Nov 2;62(11):3576-3583
103. Farquhar H, Beckert N, Beckert L, Edwards A, Matteson E, Frampton C, et al. Survival of adults with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease - A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheu.* 2023;60:152187.
104. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Francisco E, Aguilar-Hurtado MC, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Prevalent Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *J Clin Medicine.* 2021;10(4):874.
105. Hyldgaard C, Ellingsen T, Hilberg O, Bendstrup E. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Clinical Characteristics and Predictors of Mortality. *Respiration.* 2019; 98(5):455-460
106. Narvárez J, Aburto M, Seoane-Mato D, Bonilla G, Acosta O, Candelas G, et al. Criterios de cribado de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide: propuesta de expertos basada en metodología Delphi. *Reumatología Clínica.* 2022; 19(2):74-81
107. Hozumi H, Kono M, Hasegawa H, Kato S, Inoue Y, Suzuki Y, et al. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: mortality and its prediction model. *Respir Res.* 2022;23(1):57.
108. Ng KH, Chen DY, Lin CH, Chao WC, Chen HH. Analysis of risk factors of mortality in rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: a

nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *Rmd Open*. 2022;8(2):e002343.

109. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003 Jun;48(6):1530–42.

110. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease–associated Mortality. *Am J Resp Crit Care*. 2011;183(3):372–8.

111. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, Jr. TEK, et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Medicine*. 2012;176(7):636–43.

112. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, Krisam J, Collard HR, Chaudhuri N, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901760.

113. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology*. 2016 Oct;35(10):2585–9.

114. Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):264–72.

115. Network IPFCR, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1968–77.

116. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Apr;66(4):803–12.

117. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, Salvarani C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Medicine*. 2020;9(4):1082.

118. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol*. 1987;14(6):1164–71.
119. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Serrano JR, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337.
120. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019 May 5;9(5):e028466.
121. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology*. 2009;48(9):1065–8.
122. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009;48(9):1069–72.
123. Ju JH, Kim S, Lee J, Lee S, Yoo W, Choe J, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2094–6.
124. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of rheumatology*. 2016 May;43(5):855–60.
125. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 Apr 5;71(9):art.40904.
126. Robles-Pérez A, Luburich P, Bolivar S, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):15640.

127. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clinical Rheumatology*. 2017 Jul;36(7):1493–500.
128. Narváez J, Fontecha PD del C, García NB, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 2: tratamiento. *Reumatología Clínica*. 2022; 18(9):501-512.
129. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis—Executive summary. *Rheumatology*. 2018;58(2):220–6.
130. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejias R, Ojeda-Garcia C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018 Aug;48(BMJ 352 2016):22–7.
131. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG, et al. Rituximab Therapy in Interstitial Lung Disease associated with Rheumatoid Arthritis. *Internal Medicine Journal*. 2019 Apr 9;imj.14306.
132. Yusof MYM, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017 Aug 1;56(8):1348–57.
133. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Östör AJK. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review. *Rheumatology*. 2011;50(12):2297–305.
134. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and Safety of Tocilizumab: Postmarketing Surveillance of 7901 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15–23.

135. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatology international*. 2016 Jun;36(6):881–9.
136. Khoo JK, Barnes H, Key S, Glaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2020;59(9):2217–25.
137. Fischer A, Brown KK, Bois RMD, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol*. 2013;40(5):640–6.
138. Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, Kolb M. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clin Rheumatol*. 2023; 42(9):2311-2319.
139. Yazdani A, Singer LG, Strand V, Gelber AC, Williams L, Mittoo S. Survival and quality of life in rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(5):514–20.
140. Churg A, Ryerson CJ. The Many Faces of Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017 Sep;152(3):458–60.
141. Cano-Jiménez E, Acuña A, Botana MI, Hermida T, González MG, Leiro V, et al. Farmer’s Lung Disease. A Review. *Archivos De Bronconeumología Engl Ed*. 2016;52(6):321–8.
142. Cano-Jiménez E, Rubal D, Llano LAP de, Mengual N, Castro-Añón O, Méndez L, et al. Farmer’s lung disease: Analysis of 75 cases. *Medicina Clínica Engl Ed*. 2017;149(10):429–35.
143. Liu S, Chen D, Fu S, Ren Y, Wang L, Zhang Y, et al. Prevalence and Risk Factors for Farmer’s Lung in Greenhouse Farmers: An Epidemiological Study of

5,880 Farmers from Northeast China. *Cell Biochem Biophys*. 2014 Oct 26;71(2):1–7.

144. Dalphin JC, Debievre D, Pernet D, Maheu MF, Polio JC, Toson B, et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *British journal of industrial medicine*. 1993 Oct;50(10):941–4.

145. Terho EO, Husman K, Vohlonen I. Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy, and smoking. *European journal of respiratory diseases Supplement*. 1987;152:19–28.

146. Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, Dubiez A, Faucompré C, Breton JL. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax*. 1988 Jun;43(6):429–35.

147. Pérez ERF, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):460–9.

148. J Campbell. Acute symptoms following work with hay. *BMJ*. 1932;2:1143.

149. Reed CE, Sosman A, Barbee RA. Pigeon-Breeders' Lung: A Newly Observed Interstitial Pulmonary Disease. *JAMA*. 1965;193(4):261–5.

150. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012 Aug 15;186(4):314–24.

151. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017 Sep 15;196(6):680–9.

152. Zakharova MYu, Belyanina TA, Sokolov AV, Kiselev IS, Mamedov AE. The Contribution of Major Histocompatibility Complex Class II Genes to an Association with Autoimmune Diseases. *Acta Naturae*. 2019;11(4):4–12.

153. Gandhi CK, Chen C, Amatya S, Yang L, Fu C, Zhou S, et al. SNP and Haplotype Interaction Models Reveal Association of Surfactant Protein Gene Polymorphisms With Hypersensitivity Pneumonitis of Mexican Population. *Front Med*. 2021;5:7:588404.
154. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1710–20.
155. Okamoto T, Miyazaki Y, Tomita M, Tamaoka M, Inase N. A Familial History of Pulmonary Fibrosis in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Respiration*. 2013;85(5):384–90.
156. Selman M, Pardo A, Barrera L, Estrada A, Watson SR, Wilson K, et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006 Jan 15;173(2):188–98.
157. Planté-Bordeneuve T, Gilbert O, Latinne D, Bruffaerts N, Ghaye B, Froidure A. Familial hypersensitivity pneumonitis triggered by *Cladosporium herbarum* exposure during carpooling. *Erj Open Res*. 2020;6(3):00233–2020.
158. Barrera L, Mendoza F, Zúñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Jan 1;177(1):44–55.
159. Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Resp Crit Care*. 2019;200(3):301–8.
160. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *International archives of allergy and immunology*. 2009;149(2):161–6.
161. Yang SR, Beasley MB, Churg A, Colby TV, Pérez ERF, Lynch D, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis: Review and Summary of American

College of Chest Physicians Statement. *Am J Surg Pathol*. 2022; 1;46(4):e71-e93

162. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1997 Mar;111(3):534–6.

163. Richerson H, Bernstein I, Fink J, Hunninghake G, Novey H, Reed C, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(5 Pt 2):839-44.

164. Cormier Y, Bélanger J, Durand P. Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax*. 1985 Feb;40(2):138–42.

165. Terho EO. Diagnostic criteria for farmer's lung disease. *Am J Ind Med*. 1986;10(3):329–329.

166. Cano-Jiménez E, Acuña A, Botana MI, Hermida T, González MG, Leiro V, et al. Farmer's Lung Disease. A Review. *Archivos de bronconeumologia*. 2016 Jun;52(6):321–8.

167. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016 Jul;4(7):557–65.

168. Marinescu DC, Raghu G, Remy-Jardin M, Travis WD, Adegunsoye A, Beasley MB, et al. Integration and application of clinical practice guidelines for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2022;162(3):614–29.

169. Shen Y, Shan W, Wu CE, Tao BG, Chen GX, Hong ZR. Etiological investigation of farmer's lung disease: a serological study. *Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 1991;5(3):245–8.

170. Reboux G, Piarroux R, Mauny F, Madroszyk A, Millon L, Bardonnnet K, et al. Role of molds in farmer's lung disease in Eastern France. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1534–9.
171. Petnak T, Moua T. Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire. *Erj Open Res*. 2020;6(3):00230–2020.
172. Morell F, Villar A, Montero MÁ, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013 Nov;1(9):685–94.
173. Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM. The inspiratory “squawk” in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax*. 1982;37(12):923.
174. Gaxiola M, Buendía-Roldán I, Mejía M, Carrillo G, Estrada A, Navarro MC, et al. Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: clinical features and survival. *Respiratory medicine*. 2011 Apr;105(4):608–14.
175. Chelala L, Adegunsoye A, Cody BA, Husain AN, Chung JH. Updated Imaging Classification of Hypersensitivity Pneumonitis. *Radiol Clin N Am*. 2022;60(6):901–13.
176. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900531.
177. Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *Am J Roentgenol*. 2007;188(2):334–44.
178. Hapke EJ, Seal RM, Thomas GO, Hayes M, Meek JC. Farmer's lung. A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages. *Thorax*. 1968 Sep;23(5):451–68.

179. Adler BD, Padley SP, Müller NL, Remy-Jardin M, Remy J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology*. 1992 Oct;185(1):91–5.
180. Cormier Y, Bélanger J, Tardif A, Leblanc P, Laviolette M. Relationships between radiographic change, pulmonary function, and bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes in farmer's lung disease. *Thorax*. 1986 Jan;41(1):28–33.
181. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017 Sep 15;196(6):690–9.
182. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clinic proceedings*. 2007 Jul;82(7):812–6.
183. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clinics in chest medicine*. 2012 Mar;33(1):151–63.
184. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *European Respiratory Review*. 2010 Aug 31;19(117):237–41.
185. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine*. 2008 Mar;87(2):110–30.
186. Woge MJ, Ryu JH, Moua T. Diagnostic implications of positive avian serology in suspected hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 2017;129:173–8.
187. Hill M, Petnak T, Moua T. Bronchoalveolar lavage lymphocytosis in hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort analysis with elimination of incorporation bias. *Bmc Pulm Med*. 2022;22(1):49.
188. Botelho AB, Ferreira RG, Coletta ENAM, Cerezoli MT, Martins RB, Gomes PS, et al. Transbronchial biopsy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38(2):e2021018.

189. Mooney JJ, Koth LL. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014 Feb 1;189(3):371–2.
190. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *The American journal of surgical pathology*. 2009 Dec;33(12):1765–70.
191. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johannson KA, et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017 Sep;152(3):502–9.
192. Churg A, Tazelaar H, Matej R, Vasakova MK, Stewart B, Patel D, et al. Pathologic Criteria for the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia vs Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Transbronchial Cryobiopsies. *Mod Pathol*. 2023; 36(9):100221.
193. Oh JH, Kang J, Song JW. Fibrosis score predicts mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Frontiers Medicine*. 2023;10:1131070.
194. Churg A, Ryerson CJ, Wright JL. Fibroblast Foci and Patchy Fibrosis Do Not Separate Usual Interstitial Pneumonia From Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Transbronchial Cryobiopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(11):1325–6.
195. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical Predictors and Histologic Appearance of Acute Exacerbations in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2008;134(6):1265–70.
196. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2014 Aug;19(6):900–6.
197. Zhan X, Du Y, Luo J, Que Y, Hu C, Xu L, et al. Features of transbronchial lung cryobiopsy-diagnosed fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Respir J*. 2022; 17(1):50-58

198. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *The American journal of surgical pathology*. 1988 Jul;12(7):514–8.
199. Morell F, Curull V, Orriols R, Gracia JD. Skin tests in bird breeder's disease. *Thorax*. 1986 Jul;41(7):538–41.
200. Morell F, Orriols R, Molina C. Usefulness of skin test in Farmer's lung. *Chest*. 1985 Feb;87(2):202–5.
201. Muñoz X, Sánchez-Ortiz M, Torres F, Villar A, Morell F, Cruz MJ. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal*. 2014 Dec;44(6):1658–65.
202. Prior TS, Wälscher J, Gross B, Bendstrup E, Kreuter M. Clusters of comorbidities in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res*. 2022;23(1):368.
203. Ojanguren I, Morell F, Ramón M, Villar A, Romero C, Cruz MJ, et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. 2019;74(5):944–52.
204. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: The ILD-GAP model. *Chest*. 2014; 145(4):723-728
205. Adegunsoye A, Oldham JM, Demchuk C, Montner S, Vij R, Streck ME. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features. *Resp Med*. 2016; 114:53-60.
206. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2017;73(4):391–2.
207. Wälscher J, Gross B, Morisset J, Johansson KA, Vasakova M, Bruhwyler J, et al. Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res*. 2020;21(1):12.

208. Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res.* 2021;22(1):152.
209. Cano-Jiménez E, Rubal D, Llano LAP de, Mengual N, Castro-Añón O, Méndez L, et al. Farmer's lung disease: Analysis of 75 cases. *Medicina clínica.* 2017 Nov 22;149(10):429–35.
210. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jan;145(1):3–5.
211. Sadeleer LJD, Hermans F, Dycker ED, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *J Clin Medicine.* 2018;8(1):14.
212. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4):237–50; quiz follow 250.
213. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *Bmc Pulm Med.* 2021;21(1):243.
214. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2016;151(3):619–25.
215. Adegunsoye A, Oldham JM, Pérez ERF, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Erj Open Res.* 2017;3(3):00016–2017.
216. Morell F, Ojanguren I, Villar A, Ramon MA, Muñoz X, Cruz MJ. Addition of Rituximab to Oral Corticosteroids in the Treatment of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Archivos de bronconeumología.* 2020; 56(4):254-256.

217. Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Resp Med*. 2020;172:106146.
218. Lota HK, Keir GJ, Hansell DM, Nicholson AG, Maher TM, Wells AU, et al. Novel use of rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment. *Thorax*. 2013 Aug;68(8):780–1.
219. Pérez ERF, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Thorax*. 2023; 78(11):1097-1104
220. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung Transplantation for Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2015; 147(6):1558-1565.
221. Sathi N, Chikura B, Kaushik VV, Wiswell R, Dawson JK. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clinical rheumatology*. 2012 Jan;31(1):79–83.
222. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2008 Jun 15;59(6):762–84.
223. Xu J, Xiao L, Zhu J, Qin Q, Fang Y, Zhang J an. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheu*. 2022;55:152031.
224. Kim K, Woo A, Park Y, Yong SH, Lee SH, Lee SH, et al. Protective effect of methotrexate on lung function and mortality in rheumatoid arthritis–related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221135314.

225. Sugano E, Tanaka E, Inoue E, Honda S, Abe M, Saka K, et al. Impact of interstitial lung disease on clinical remission and unfavourable events of rheumatoid arthritis: results from the IORRA cohort. *Rheumatology*. 2023; 28:kead317.
226. Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Pugashetti JV, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;2101396.
227. Sadeleer LJD, Hermans F, Dycker ED, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: a retrospective cohort study. *European Respir J*. 2020; 23;55(4):1901983.
228. Choe J, Chae EJ, Kim YJ, Do KH, Song JS, Song JW. Serial changes of CT findings in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: imaging trajectories and predictors of fibrotic progression and acute exacerbation. *Eur Radiol*. 2021; 31(6):3993-4003.
229. Bordas-Martínez J, Gavaldà R, Shull JG, Vicens-Zygmunt V, Planas-Cerezales L, Bermudo-Peloché G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis cluster analysis highlights diagnostic delay and cardiovascular comorbidity association with outcome. *Erj Open Res*. 2021;7(2):00897–2020.
230. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, Philip N, Arcasoy SM, Lederer DJ. Delayed Access and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 Oct 1;184(7):842–7.
231. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*. 2019 May 24;20(1):103.
232. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, Ley B, Premji ZA, Johansson KA. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2000206.

233. Walsh SLF, Wells AU, Sverzellati N, Devaraj A, Thüsen J von der, Yousem SA, et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. *Bmc Med.* 2015;13(1):241.
234. Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, Montner S, Churpek MM, Noth I, et al. Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(5):580–8.
235. Brown KK, Inoue Y, Flaherty KR, Martinez FJ, Cottin V, Bonella F, et al. Predictors of mortality in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respirology.* 2022;27(4):294–300.
236. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2021;22(1):264.
237. Fu Q, Wang L, Li L, Li Y, Liu R, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clinical Rheumatology.* 2019 Apr;38(4):1109–16.
238. Yang JA, Lee JS, Park JK, Lee EB, Song YW, Lee EY. Clinical characteristics associated with occurrence and poor prognosis of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *The Korean journal of internal medicine.* 2019; 34(2):434-441
239. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014 May;19(4):493–500.
240. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 17;183(6):788–824.

241. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Annals of internal medicine*. 2012 May 15;156(10):684–91.
242. Almeida LM, Fernandes AL, Cardoso CG, Lima B, Neves I, Novais-Bastos H, et al. Mortality risk prediction with ILD-GAP index in a fibrotic hypersensitivity pneumonitis cohort. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221135316.
243. Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Kettunen HP, Selander TA, Kaarteenaho RL. Are risk predicting models useful for estimating survival of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease? *BMC Pulmonary Medicine*. 2017 Jan 13;17(1):16.
244. Morisset J, Vittinghoff E, Lee BY, Tonelli R, Hu X, Elicker BM, et al. The performance of the GAP model in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*. 2017 Jun;127(Rheum. Dis. Clin. North Am. 27 2 2001):51–6.
245. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2016 Feb;47(2):588–96.
246. Yamakawa H, Sato S, Tsumiyama E, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5247–57.
247. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):60–8.
248. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, et al. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(6):1030–9.

249. Tzilas V, Tzouvelekis A, Bouros E, Karampitsakos T, Ntassiou M, Avdoula E, et al. Clinical experience with antifibrotics in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a 3-year real-life observational study. *Erj Open Res.* 2020;6(4):00152–2020.