

TERAPIA BIOLÓGICA

EN PACIENTES CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDEA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

BIOLOGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFUSE INTERSTITIAL LUNG DISEASE SECONDARY TO RHEUMATOID ARTHRITIS: LITERATURE REVIEW

Gabriela Estefanía Santafe-Quilligana¹

E-mail: gsantafe8179@uta.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7399-4098>

Jeaneth del Carmen Naranjo-Perugachi¹

E-mail: jdc.naranjo@uta.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4779-5886>

¹ Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Santafe-Quilligana, G. E., & Naranjo-Perugachi, J. C. (2025). Terapia biológica en pacientes con neumopatía intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea: Revisión bibliográfica. *Revista UGC*, 3(2), 157-162.

Fecha de presentación: 01/03/2025

Fecha de aceptación: 15/04/2025

Fecha de publicación: 01/05/2025

RESUMEN

Las neumopatías intersticiales difusas son enfermedades heterogéneas que se caracterizan por el daño al parénquima pulmonar en los espacios interfásicos, lo que produce lesiones pulmonares agudas, subagudas o crónicas, así como fibrosis pulmonar. Estas condiciones incluyen síndromes asociados a la artritis reumatoide (AR). El diagnóstico se fundamenta en la evaluación de signos, síntomas y parámetros funcionales. La AR, una enfermedad autoinmune que provoca inflamación y daños pulmonares, ha conducido a la evolución en los tratamientos, destacando las terapias biológicas que mejoran la calidad de vida y controlan la progresión de la enfermedad. Se realizó una búsqueda electrónica de artículos científicos en bases de datos como PubMed, Scopus, Scielo y Medline, abarcando publicaciones en inglés y español desde enero de 2018 hasta octubre de 2024. La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en pacientes con AR se caracteriza por la infiltración de células inmunitarias y daño al tejido pulmonar, siendo la fibrosis pulmonar intersticial uno de los patrones más comunes. Los pacientes suelen presentar síntomas como disnea y tos. La detección temprana de esta afección mejora el pronóstico, y un diagnóstico preciso debe establecer la AR como causa de la neumonitis. En conclusión, la terapia biológica, que incluye abatacept y rituximab, ha demostrado eficacia en la ralentización de la EPID-AR, actuando a través de la inhibición de mediadores inflamatorios, lo que estabiliza el estado de los pacientes y mejora tanto la función pulmonar como la calidad de vida.

Palabras clave:

Neumopatías intersticiales difusas, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, terapia biológica, enfermedad pulmonar intersticial difusa.

ABSTRACT

Diffuse interstitial lung diseases are heterogeneous diseases characterized by damage to the lung parenchyma in the interphase spaces, which produces acute, subacute or chronic lung lesions, as well as pulmonary fibrosis. These conditions include syndromes associated with rheumatoid arthritis (RA). The diagnosis is based on the evaluation of signs, symptoms and functional parameters. RA, an autoimmune disease that causes inflammation and lung damage, has led to evolution in treatments, highlighting biological therapies that improve quality of life and control disease progression. An electronic search of scientific articles was carried out in databases such as PubMed, Scopus, Scielo and Medline, covering publications in English and Spanish from January 2018 to October 2024. Diffuse interstitial lung disease (DILD) in patients with RA is characterized due to the infiltration of immune cells and damage to lung tissue, with interstitial pulmonary fibrosis being one of the most common patterns. Patients usually present with symptoms such as dyspnea and cough. Early detection of this condition improves the prognosis, and an accurate diagnosis should establish RA as the cause of pneumonitis. In conclusion, biological therapy, which includes abatacept and rituximab, has demonstrated effectiveness in slowing RA-ILD, acting through the inhibition of inflammatory mediators, which stabilizes the condition of patients and improves both lung function and the quality of life.

Keywords:

Diffuse interstitial lung disease, rheumatoid arthritis, pulmonary fibrosis, biological therapy, diffuse interstitial lung disease.

INTRODUCCIÓN

Las neumopatías intersticiales o neumopatía intersticial difusa son enfermedades heterogéneas definidas por la presencia de daño del parénquima pulmonar a nivel de los espacios interfásicos por lo que experimentan daño pulmonar agudo, subagudo o crónico (Serrano et al., 2022). La evolución fibrosante del tejido pulmonar es común tanto en las patologías meramente intersticiales como en las difusas; aunque son diversas las enfermedades que pertenecen a este grupo las investigaciones han intentado establecer un eje de identidad común entre todas.

Algunas de estas entidades incluyen el síndrome de sobreposición Artritis Reumatoide/esclerodermia (AR/ES), Artritis reumatoide-enfermedades pulmonares difusas (AR-UIP), artritis reumatoide- neumonía intersticial no específica (AR-NSIP) benigna o con inflamación linfoplasmocitaria fuerte, entre otras. El diagnóstico de las Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) se basa en un conjunto de signos y síntomas, antecedentes clínicos e historia natural con parámetros funcionales característicos. (Carrión et al., 2021). Las neumonías asociadas con artritis reumatoide se catalogan según criterios específicos como establecer la AR como causa probable de la neumonitis, calificar a la AR según su probabilidad de ser la causa de la neumonitis y, finalmente clasificar o nombrar cada paciente más específicamente (Huayanca Yupanqui, 2024; González, 2024).

La artritis reumatoide (AR) por su parte, es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza principalmente por la inflamación de las articulaciones, pero también puede asociarse con diversas manifestaciones extraarticulares, incluyendo neumopatías pulmonares intersticiales (NPI). La AR provoca una inflamación sistémica que puede afectar los tejidos pulmonares. Los pacientes con AR se caracteriza por la infiltración de células inmunitarias, fibrosis y daño al tejido pulmonar. Se pueden desarrollar diferentes patrones de afectación pulmonar, siendo la fibrosis pulmonar intersticial uno de los más comunes (Carballo Camaño et al., 2020). Actualmente para su tratamiento se utilizan diversos agentes para bloquear la cascada inflamatoria y así, la acción de las citocinas proinflamatorias (Pino Falconi et al., 2021).

La terapéutica de las neumopatías intersticiales difusas han cambiado durante los últimos años y hace muy difícil su tratamiento el no tener una guía de práctica clínica que oriente la terapéutica, pese al creciente número de casos de este tipo. Medicamentos como el nintedanib y el pifenidona han demostrado eficacia en la reducción de la progresión de la enfermedad y la mejora de la calidad de vida del paciente con este diagnóstico, permitiendo un manejo terapéutico más eficaz de estas patologías complejas (Raghu et al., 2018).

El objetivo de este trabajo de investigación es determinar la efectividad de los agentes biológicos para el manejo de los pacientes diagnosticados con enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a artritis reumatoide mediante la revisión exhaustiva de diferentes fuentes de información científica actualizadas, además comparar los beneficios de los fármacos biológicos como el rituximab y abatacept como parte del manejo terapéutico y mencionar sus beneficios y efectos secundarios con el fin de emitir recomendaciones de uso para los profesionales de salud.

METODOLOGÍA

Se trata de una revisión bibliográfica de cualitativa, descriptiva. Para la recolección y análisis de la información se utilizaron los lineamientos de la declaración PRISMA, garantizando la exhaustividad y relevancia de la investigación.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos científicos que brindaron resultados respecto a la terapia biológica en pacientes con neumopatía intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea.

Idioma: Inglés y español de los últimos 6 años.

Tipos de estudio: Estudios analíticos observacionales, de corte transversal y experimentales. Revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, casos clínicos, metaanálisis y tesis de grado y posgrado.

Se excluyeron los estudios que no brindaron resultados con el suficiente soporte científico o que no fueron concluyentes, al igual que comentarios científicos, cartas al editor o cartas de opinión científica.

Estrategias de búsqueda

La búsqueda se realizó mediante 3 pasos: La selección fue desarrollada en 3 etapas: selección en las bases de datos bibliográficas de acuerdo con las palabras claves determinadas y la combinación de ellas; selección mediante la lectura del título y resumen para identificar los artículos que tuvieran relación con el tema; y finalmente la elegibilidad de los artículos a partir de los criterios determinados. La búsqueda y selección se llevó a cabo por dos investigadores en forma independiente.

Se utilizaron términos MeSH utilizando las siguientes combinaciones y operadores booleanos: terapia biológica, neumopatía intersticial difusa, artritis reumatoidea; "biological therapy", "diffuse interstitial lung disease", "rheumatoid arthritis"; "biological therapy" OR "diffuse interstitial lung disease", "biological therapy" AND "rheumatoid arthritis", "biological therapy" AND "diffuse interstitial lung disease"

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda en bases de datos: PubMed, Scopus, Scielo y Medline. Se consideraron los artículos en inglés y español publicados entre los meses de enero 2018 a octubre 2024.

Selección de estudios y evaluación de calidad

Se eligieron artículos científicos como revisiones bibliográficas y artículos originales, los cuales proporcionan el cociente de riesgo instantáneo (HR), intervalo de confianza (IC) y nivel de significancia (p) de la terapia biológica, neumopatía intersticial difusa, artritis reumatoidea.

La evaluación de calidad de basó según el tipo de estudio seleccionado utilizando las siguientes escalas:

- Newcastle- Ottawa (NOS)17: para estudios transversales y de cohortes, que se utilizan habitualmente para evaluar la investigación no aleatorizada. Se utilizó los siguientes criterios: selección, comparabilidad y resultado. Las evaluaciones de calidad se interpretaron en función de las siguientes categorías: riesgo muy alto de sesgo (0-3 puntos), alto riesgo de sesgo (4-6 puntos) y bajo riesgo de sesgo (≥ 7 puntos).
- Guía de STROBE18: guía para evaluación del desarrollo de estudios observacionales. Cuenta con 22 ítems considerando título, resumen, introducción, métodos, resultados y discusión de los artículos. Cuenta con ítems de evaluación específico en el caso de estudios caso-control, de cohorte o estudios transversales.

La evaluación de calidad para cada estudio fue realizada por dos autores por separado.

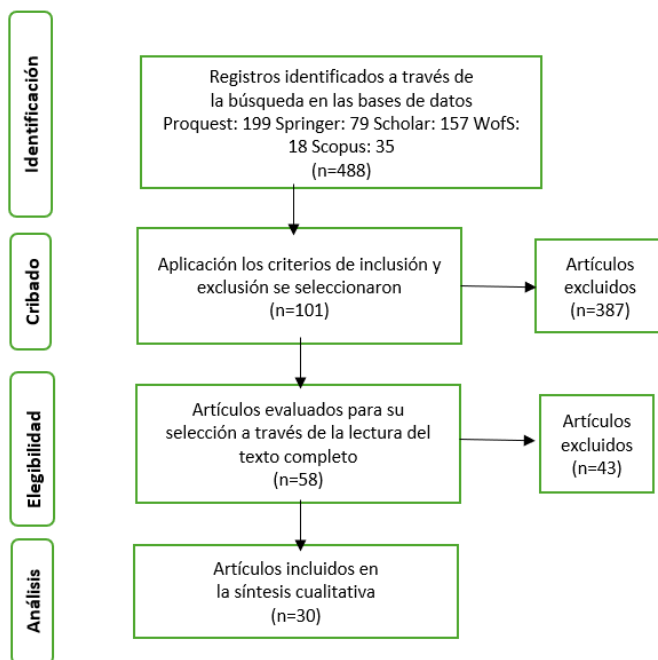


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA.

DESARROLLO

Las enfermedades autoinmunes son trastornos en los cuales el sistema inmunológico del cuerpo en lugar de protegerlo contra infecciones y enfermedades, comienza a atacar sus propios tejidos sanos. Provoca síntomas característicos como inflamación, daño a órganos y disfunción sistémica. Existen más de 80 tipos diferentes de enfermedades autoinmunes, que pueden afectar diversos sistemas y órganos del cuerpo, incluyendo articulaciones, piel, glándulas y órganos internos (Pisetsky et al., 2023). El mecanismo subyacente de estas enfermedades varía, pero generalmente involucra una combinación de factores genéticos, ambientales y hormonales que desencadenan la autoagresión. Las células del sistema inmunológico, como linfocitos T y B, así como anticuerpos, juegan un papel crucial en esta respuesta inapropiada (Yasmeen, 2024).

La artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que se desarrolla en las articulaciones, aunque puede asociarse a diversas manifestaciones extraarticulares, incluyendo neumopatías pulmonares intersticiales (EPID) (Sparks et al., 2019). Es característico de la AR la inflamación sistémica, que puede afectar los tejidos pulmonares mediante las citocinas inflamatorias que están elevadas, al igual que el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas, influyendo en el desarrollo de enfermedades pulmonares, como la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), que subraya la naturaleza compleja y envolvente de esta enfermedad autoinmune (Sociedad Española de Reumatología, 2018; Andronache et al., 2023).

Varias patologías se han catalogado como neumopatías intersticiales, entre ellas la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía intersticial no específica y la granulomatosis de Wegener (Maher, 2024). Los síntomas comunes incluyen dificultad para respirar, tos persistente y fatiga, el diagnóstico suele requerir una combinación de historia clínica, pruebas de imagen y, en algunos casos, una biopsia pulmonar (Matsuo et al., 2019). El tratamiento depende de la causa subyacente y puede incluir corticosteroides, inmunosupresores, oxigenoterapia y, en casos graves, trasplante pulmonar (Podolanczuk et al., 2021).

La neumopatía intersticial difusa se refiere a un grupo de enfermedades pulmonares que afectan al intersticio, es decir, el tejido que rodea y separa los alvéolos. Estas enfermedades se caracterizan por la inflamación y posterior fibrosis del tejido intersticial, causando una disminución de la capacidad pulmonar y dificultades respiratorias (Rodríguez et al., 2022). El diagnóstico de las Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) se basa en un conjunto de signos y síntomas, antecedentes clínicos e historia natural con parámetros funcionales característicos, uso de imágenes radiológicas de tórax y el análisis anatomopatológico, e inmunológico si es

necesario, del tejido comprometido (Carrión et al., 2021; Althobiani et al., 2024).

La EPID en pacientes con AR se caracteriza por la infiltración de células inmunitarias, fibrosis y daño al tejido pulmonar. Se pueden desarrollar diferentes patrones de afectación pulmonar, siendo la fibrosis pulmonar intersticial uno de los más comunes. Los pacientes con AR pueden presentar síntomas respiratorios como disnea y tos, que pueden ser indicativos de NPI. La detección temprana es crucial, ya que puede mejorar el pronóstico. Determinar si un paciente con reumatismo desarrolla neumonitis intersticial asociada con una enfermedad autoinmune reumática, tipo CTD o "absoluta" se halla en el núcleo del diagnóstico actual de las neumonías intersticiales (Harrington et al., 2023). Adicionalmente, para establecer un diagnóstico certero de las neumonías asociadas con artritis reumatoide consideramos que deben seguirse las siguientes recomendaciones: 1) establecer la AR como causa probable de la neumonitis, 2) calificar a la AR según su probabilidad de ser la causa de la neumonitis y, 3) clasificar o nombrar cada paciente más específicamente (Laria et al., 2022; Huayanca Yupanqui, 2024; González, 2024).

Actualmente, la terapia biológica es de gran importancia en AR, con una amplia evidencia científica que permite su seguridad y eficacia en pacientes que tienen mala respuesta a la terapia clásica. (Alonso et al., 2018). El inicio de la terapia biológica conlleva un riesgo teórico de empeoramiento de la enfermedad neumológica intersticial; pese a que se ha observado en formas localizadas, su evolución es variable dependiendo del tipo de terapia utilizada. Es por esto que es de gran importancia saber si se debería hacer una pausa o suspender dicha terapia previo a cualquier intervención quirúrgica (Jadán García, 2023).

Desde hace varios años se han estudiado los fármacos biológicos, que han demostrado una eficacia prometedora para ralentizar o detener la progresión de la EPID-AR; uno de estos es el abatacept (ABA), y el rituximab. Estos fármacos actúan a través de la inhibición de mediadores inflamatorios que contribuyen al daño pulmonar. Estudios recientes han demostrado que el uso de estos agentes presentan efectos beneficiosos en la función pulmonar demostrando gran efectividad (Manfredi et al., 2020).

El mecanismo de acción del Abatacept es inhibir la activación de linfocitos T, lo que ha demostrado efectividad al estabilizar el estado de los pacientes con este diagnóstico alcanzando tasas de éxito entre el 85% y el 91% de los casos, además de haberse evaluado con diversas pruebas que avalan su funcionalidad como las pruebas de función respiratoria (PFR) y tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) (Cassone et al., 2020). El rituximab por su parte es un medicamento que produce depleción de las células B CD20+, produciendo una mejoría o estabilización en su defecto de la EPID-AR, eficacia medida

con la utilización de PFR y de TCAR, logrando un tasas de eficacia de entre el 68% y el 90% de los casos tratados (Narváez et al., 2020).

Si bien, los fármacos biológicos han demostrado muchos beneficios, se recomienda el uso monitorizado debido al riesgo de infecciones y otros efectos adversos, se indica que la monitorización regular y la personalización de las dosis puede optimizar los resultados en estos pacientes.

La terapia con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, también ha demostrado eficacia, especialmente en pacientes con AR que muestran una respuesta insuficiente a otros tratamientos. Un metaanálisis reciente resaltó que los pacientes tratados con rituximab tenían una reducción significativa en el deterioro de la función pulmonar en comparación con aquellos que continuaron con terapias convencionales (Prosser et al., 2021).

Algunos estudios sugieren que la combinación de agentes biológicos con terapia convencional puede mejorar aún más los resultados, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial más avanzada (Jiang et al., 2022). La combinación estratégica puede ofrecer un enfoque terapéutico más robusto y amplio para la EPID secundaria a AR.

Recientemente, se ha publicado el estudio más amplio hasta la fecha que evalúa la respuesta al tratamiento con abatacept en pacientes con EPID-AR, que incluye a 263 individuos. Los resultados de este trabajo muestran que, tras un seguimiento de 12 meses, no se observó progresión en los siguientes parámetros: disnea (91.9%), afectación en la TCAR (76.6%), capacidad vital forzada (FVC) (87.7%) y capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) (90.6%) (Fernández et al., 2020).

Un estudio reciente que incluyó a 31 pacientes con EPID-AR fibrosante y progresiva, quienes mostraban un deterioro en el año anterior al inicio del tratamiento, reveló mejoras significativas en la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Tras un año de tratamiento con rituximab, la FVC aumentó entre un 8% y un 11.2%, mientras que la DLCO mostró un incremento del 12.7% al 14.8% al cabo de dos años. Además, durante los primeros 12 meses de tratamiento, un notable 94% de los pacientes experimentó una ausencia de progresión de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La eficacia de rituximab y abatacept en el manejo de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a la artritis reumatoide se ha evidenciado en múltiples estudios clínicos, destacando su papel en la modificación del curso de estas condiciones complejas. Rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra las células B CD20+, ha demostrado una capacidad notable para reducir la actividad inflamatoria, lo que se traduce en una mejora de los síntomas respiratorios y de los parámetros funcionales

en pacientes con artritis reumatoide y patrones intersticiales pulmonares mientras que abatacept, un inhibidor de la activación de linfocitos T, también ha mostrado resultados prometedores en la gestión de estas afecciones. Su capacidad para disminuir la inflamación sistémica y mejorar los resultados clínicos ha sido corroborada por estudios que indican que hasta un 90% de los pacientes bajo tratamiento con abatacept presentan una estabilización o mejora en su función pulmonar, proporcionando una alternativa valiosa para los pacientes que pueden no responder adecuadamente a otros tratamientos, sin embargo, es crucial señalar que la elección entre rituximab y abatacept debe basarse en consideraciones individuales del paciente, incluyendo la comorbilidad, el patrón de la enfermedad y la respuesta a tratamientos previos.

La evidencia sugiere que los agentes biológicos son efectivos en el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a la artritis reumatoide, ofreciendo beneficios significativos en la función pulmonar y la calidad de vida. Sin embargo, se requiere una evaluación continua de su eficacia, seguridad y sus potenciales interacciones con tratamientos convencionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alonso, T., Castañeda, S., & Ancochea, J. (2018). Biologics in the treatment of diffuse interstitial lung disease associated with connective tissue disease. Tratamiento biológico en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a las enfermedades del tejido conectivo. *Archivos de Bronconeumología*, 54(11), 549–550. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.06.008>

Althobiani, M. A., Russell, A. M., Jacob, J., Ranjan, Y., Folarin, A. A., Hurst, J. R., & Porter, J. C. (2024). Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Frontiers in medicine*, 11, 1296890. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1296890>

Andronache, I. T., Șuța, V. C., Șuța, M., Ciocodei, S. L., Vladareanu, L., Nicoara, A. D., & Arghir, O. C. (2023). Better Safe than Sorry: Rheumatoid Arthritis, Interstitial Lung Disease, and Medication—A Narrative Review. *Biomedicines*, 11(6), 1755. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061755>

Carballo Camaño, L., Pimienta Concepción, I., & Martínez Martínez, R. (2020). Afectación bucal en pacientes con artritis reumatoide. *Revista Cubana de Reumatología*, 22(2), e136. <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/783>

Carrión Merino, S. T., Jumbo Jiménez, A. P., Dajaro Castro, L. A., Jaramillo Loaiza, E. F., Quelal Fernández, J. A., & Montenegro Mayorga, S. E. (2021). Enfermedad intersticial pulmonar secundaria a infección por SARS-CoV-2 en paciente con artritis reumatoide. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*: 8(2), 120-128. <https://doi.org/10.18004/rvsp-mi/2312-3893/2021.08.02.120>

Cassone, G., Manfredi, A., Atzeni, F., Venerito, V., Vacchi, C., Picerno, V., Furini, F., Erre, G. L., Tomietto, P., Fedele, A. L., Della Casa, G., Nucera, V., Giannitti, C., Salvarani, C., & Sebastiani, M. (2020). Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of clinical medicine*, 9(1), 277. <https://doi.org/10.3390/jcm9010277>

Fernández-Díaz, C., Castañeda, S., Melero-González, R. B., Ortiz-Sanjuán, F., Juan-Mas, A., Carrasco-Cubero, C., Casafont-Solé, I., Olivé, A., Rodríguez-Muguruza, S., Almodóvar-González, R., Castellanos-Moreira, R., Rodríguez-García, S. C., Aguilera-Cros, C., Villa, I., Ordóñez-Palau, S., Raya-Alvarez, E., Morales-Garrido, P., Ojeda-García, C., Moreno-Ramos, M. J., Bonilla Hernán, M. G., ... Blanco, R. (2020). Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(12), 3906–3916. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa621>

González Parra, L.G. (2024). Caracterización clínica de pacientes con enfermedades del tejido conectivo en una clínica de reumatología del estado de Chihuahua. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Chihuahua.

Harrington, R., Harkins, P., & Conway, R. (2023). Targeted Therapy in Rheumatoid-Arthritis-Related Interstitial Lung Disease. *J of clinical medicine*. 12(20), 6657. <https://doi.org/10.3390/jcm12206657>

Huayanca Yupanqui, J. M. (2024). Perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática atendidos en el Hospital Regional de Ica 2023. (Tesis para obtención de médico cirujano). Universidad Nacional "San Luis Gonzaga".

Jadán García, G. G. (2023). Terapia biológica con el uso de anticuerpos monoclonales para artritis reumatoide. (Tesis para la obtención del título de médico). Universidad Católica de Cuenca.

Kadura, S., & Raghu, G. (2021). Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur. Resp. Rev.* 30. 210011. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2021>

- Laria, A., Lurati, A. M., Zizzo, G., Zaccara, E., Mazzocchi, D., Re, K. A., Marrazza, M., Faggioli, P., & Mazzone, A. (2022). Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. *Frontiers in medicine*, 9, 837133. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837133>
- Maher, T.M. (2024). Interstitial Lung Disease. A Review *JAMA*, 331, 1655-1665. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3669>
- Manfredi, A., Cassone, G., Furini, F., Gremese, E., Venerito, V., Atzeni, F., Arrigoni, E., Della Casa, G., Cerri, S., Govoni, M., Petricca, L., Iannone, F., Salvarani, C., & Sebastiani, M. (2020). Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Internal medicine journal*, 50(9), 1085–1090. <https://doi.org/10.1111/imj.14670>
- Matsuo, T., Hashimoto, M., Ito, I., Kubo, T., Uozumi, R., Furu, M., Ito, H., Fujii, T., Tanaka, M., Terao, C., Kono, H., Mori, M., Hamaguchi, M., Yamamoto, W., Ohmura, K., Morita, S., & Mimori, T. (2019). Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 48(2), 87–94. <https://doi.org/10.1080/03009742.2018.1477989>
- Narváez, J., Robles-Pérez, A., Molina-Molina, M., Vicens-Zygmunt, V., Luburich, P., Yañez, M. A., Alegre, J. J., & Nolla, J. M. (2020). Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 50(5), 902–910. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.008>
- Pino Falconi, P. E., Moya Romero, K.S., Ramos Veintimilla, W.Y., & Guevara Acurio, A. L. (2021). Patogenia de la artritis reumatoide, manejo terapéutico actual y perspectivas futuras. *Revista Cubana de Reumatología*: 23(3), e181. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962021000300010&lng=es&tlng=es.
- Pisetsky D. S. (2023). Pathogenesis of autoimmune disease. *Nature reviews. Nephrology*, 19(8), 509–524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>
- Podolanczuk, A. J., Wong, A. W., Saito, S., Lasky, J. A., Ryerson, C. J., & Eickelberg, O. (2021). Update in Interstitial Lung Disease 2020. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(11), 1343–1352. <https://doi.org/10.1164/rccm.202103-0559UP>
- Raghu, G., & Richeldi, L. (2017). Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*, 129, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.017>
- Rodríguez Portal, J.A., Brito García, N., Díaz del Campo Fontecha, N., Valenzuela, C., Ortiz, A.M., Nieto, A., Mena-Vázquez, N., Cano Jiménez, E., Castellví, I., Aburto, M., Bonilla, G., Hernández Hernández, M.V., Hernández, F. M., Correyero Plaza, M., Castrejón, I., Abad Hernández, M.A., & Narváez, J. (2022). Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 1: epidemiología, factores de riesgo y pronóstico. *J. Reumatología Clínica*, 18(8), 443-52. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.02.009>
- Serrano Ponte, M., Bobillo Rigual, J., & Oriol Jaureguizar, A. (2022). Enfermedades pulmonares intersticiales. *J Medicine-Programa de Formación Médica Continua Acreditado*, 13(64). 3759-3768. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.09.010>
- Sociedad Española de Reumatología. (2018). Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
- Sparks, J. A., He, X., Huang, J., Fletcher, E. A., Zaccardelli, A., Friedlander, H. M., Gill, R. R., Hatabu, H., Nishino, M., Murphy, D. J., Iannaccone, C. K., Mahmoud, T. G., Frits, M. L., Lu, B., Rosas, I. O., Dellaripa, P. F., Weinblatt, M. E., Karlson, E. W., Shadick, N. A., & Doyle, T. J. (2019). Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71(9), 1472–1482. <https://doi.org/10.1002/art.40904>
- Yasmeen, F., Pirzada, R. H., Ahmad, B., Choi, B., & Choi, S. (2024). Understanding Autoimmunity: Mechanisms, Predisposing Factors, and Cytokine Therapies. *International journal of molecular sciences*, 25(14), 7666. <https://doi.org/10.3390/ijms25147666>