

Manifestaciones pulmonares al diagnóstico de 170 pacientes con vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

Cohorte retrospectiva de un centro universitario

DANNETTE GUÍÑEZ F.**; MATÍAS TITELMAN W.***,
SEBASTIÁN CHÁVEZ A.** y PAMELA WURMANN K.*

Pulmonary manifestations at the diagnosis of 170 patients with vasculitis associated with anticytoplasmic neutrophil antibodies. Retrospective cohort of a university center

Introduction: Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) associated vasculitis (AAV) are uncommon, but of broad spectrum of presentation. Although the 2012 Chapel Hill classification consensus remains valid, the current trend is to classify them according to the immunological marker: anti-Proteinase 3 antibody (PR-3) or anti-Myeloperoxidase antibody (MPO). The classic pulmonary manifestations are alveolar hemorrhage and pulmonary nodules. Interstitial lung disease (ILD) has been described in the last 10 years. Epidemiological studies are scarce, and they usually represent mostly North American or European populations. The objective is to describe the characteristics of lung involvement upon debut in AAV in a university center. **Patients and Methods:** Of a total of 190 patients diagnosed with AAV, 170 were included in follow-up at our center. Clinical, demographic, laboratory and imaging aspects of the included patients were reviewed. **Results:** Of the 170 patients, 112 (65.88%) had lung involvement. 106 (94.64%) of the patients were ANCA (+); of these, 56 (53.27%) MPO (+) and 39 (36.45%) PR-3 (+). One third of the patients in both groups had alveolar hemorrhage. In MPO (+) patients, ILD predominates (53.5%) and in PR-3 (+) pulmonary nodules (69.23%). The low frequency of associated obstructive pathology stands out. **Conclusions:** Pulmonary manifestations in AAVs are frequent and heterogeneous. Locally, the association of ILD and AAV MPO (+) stands out, which highlights the importance of ANCA study in patients with diagnosis and follow-up by ILD.

Key words: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody; Lung diseases, interstitial, Humans.

Resumen

Introducción: Las Vasculitis Asociadas a Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (VAA) son infrecuentes, pero de amplio espectro de presentación. Si bien el consenso de clasificación de Chapel Hill del año 2012, sigue vigente, la tendencia actual es clasificarlas de acuerdo al marcador inmunológico: anti-Proteinasa 3 (PR3) o anti-mieloperoxidasa (MPO). Las manifestaciones pulmonares clásicas son la hemorragia alveolar y los nódulos pulmonares. En los últimos 10 años se ha descrito la enfermedad pulmonar difusa (EPD). Los estudios epidemiológicos son escasos, y suelen representar en su mayoría poblaciones norteamericanas o europeas. El objetivo es describir las características del compromiso pulmonar al debut en VAA en un centro universitario. **Pacientes y Método:** De un total de 190 pacientes con diagnóstico de VAA se incluyeron 170 en seguimiento en nuestro centro. Se revisaron aspectos clínicos, demográficos, laboratorio e imagenológicos de los pacientes incluidos. **Resultados:** De los 170 pacientes, 112 (65,88%) presentaron compromiso pulmonar. 106 (94,64%) de los pacientes fueron anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos; de estos, 56

* Sección Reumatología.

** Sección Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile.

*** Estudiante 4° año, Carrera de Medicina, Universidad Mayor.

(53,27%) MPO (+) y 39 (36,45%) PR-3 (+). Un tercio de los pacientes de ambos grupos presentó hemorragia alveolar. En los pacientes MPO (+) predomina la EPD (53,5%) y en PR-3 (+) los nódulos pulmonares (69,23%). Destaca la baja frecuencia de patología obstructiva asociada. **Conclusiones:** El compromiso pulmonar en las VAA es prevalente y heterogéneo. En nuestra serie, destaca la frecuencia de EPD en VAA MPO (+), lo que releva la importancia del estudio con ANCA en paciente con diagnóstico y seguimiento por EPD.

Palabras clave: Vasculitis asociadas a Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos; Enfermedades pulmonares intersticiales; Seres humanos.

Introducción

Las Vasculitis Asociadas a Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (VAA), son un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas caracterizadas por vasculitis necrotizante de vasos pequeños con amplio espectro de presentación, pudiendo comprometer prácticamente cualquier órgano o tejido incluyendo el pulmón¹. Se han definido tres síndromes clínico-patológicos principales: granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica (PAM) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)². La proporción de afectación pulmonar en estas diferentes entidades varía del 35 al 50% de los pacientes con PAM, del 70 al 90% en GPA y hasta el 60% en GEPA, siendo este último menos prevalente que PAM y GPA en general^{3,4}.

Su clasificación y nominación ha variado con el tiempo desde el consenso de Chapel Hill del año 2012, si bien, este sigue vigente². Actualmente hay una tendencia que sugiere clasificarlas de acuerdo con el marcador inmunológico: VAA asociado a anti-Proteinasa 3 (PR-3) y VAA asociado a anti-mieloperoxidasa (MPO). Esto surge del concepto que un sistema de clasificación no debe limitarse a proporcionar definiciones o descripciones de la enfermedad, sino que también debe servir como una herramienta práctica para el reconocimiento de la enfermedad, las decisiones terapéuticas y la predicción del pronóstico en la práctica clínica⁵. La evidencia acumulada sugiere que la clasificación de los pacientes según la especificidad de ANCA podría ser más útil que un diagnóstico basado únicamente en las características clínicas. Un ejemplo de esto es que se ha reportado que los pacientes PR-3 (+) logran mayor tasa de respuesta a Rituximab, pero también tienen recaídas más frecuentes^{5,6}.

Podemos distinguir cinco presentaciones principales del compromiso pulmonar: 1) inflamación granulomatosa necrotizante (nódulos pulmonares), propio de la GPA; 2) inflamación traqueo-bronquial, más frecuente en GPA; 3) Hemorragia alveolar difusa (HAD) secundaria a capilaritis, imagen confirmada posteriormente con lavado

bronquioalveolar; 4) asma, propio de GEPA; 5) enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPD) y 6) Otros: tromboembolismo pulmonar (TEP) y derrame pleural³ (Figura 1).

Cabe mencionar que la EPD se ha descrito progresivamente en los últimos 10 años como una manifestación de las VAA particularmente asociada a PAM con MPO (+) y con mayor frecuencia en población asiática⁷. Esta manifestación puede presentarse concomitante o varios años antes del diagnóstico de la vasculitis⁸. Los estudios a la fecha muestran que los pacientes con PAM y EPD tendrían un peor pronóstico, y más aún, el patrón de compromiso, UIP *versus* no UIP, también tendría implicancias pronósticas⁹. Los estudios epidemiológicos son escasos, y suelen representar en su mayoría poblaciones norteamericanas o europeas.

El objetivo de este trabajo es describir las características del compromiso pulmonar al debut en VAA en un centro universitario Latinoamericano entre 2001 y 2020, y visualizar las diferencias según el marcador inmunológico asociado.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, esta es la cohorte retrospectiva más grande en nuestra región a la fecha.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio descriptivo en una cohorte retrospectiva, en el que se evaluaron los registros médicos de pacientes con diagnóstico de VAA realizado por médicos experimentados del servicio de reumatología y nefrología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre los años 2001 y 2020. Del total de 190 pacientes con diagnóstico de VAA, se incluyeron 170 que contaban con registros del debut y posterior seguimiento.

Los pacientes fueron clasificados según los criterios de clasificación diagnóstica del Consenso de Chapel Hill 2012.

El compromiso pulmonar en pacientes con VAA se definió según la presencia de síntomas y alteraciones imagenológicas características en

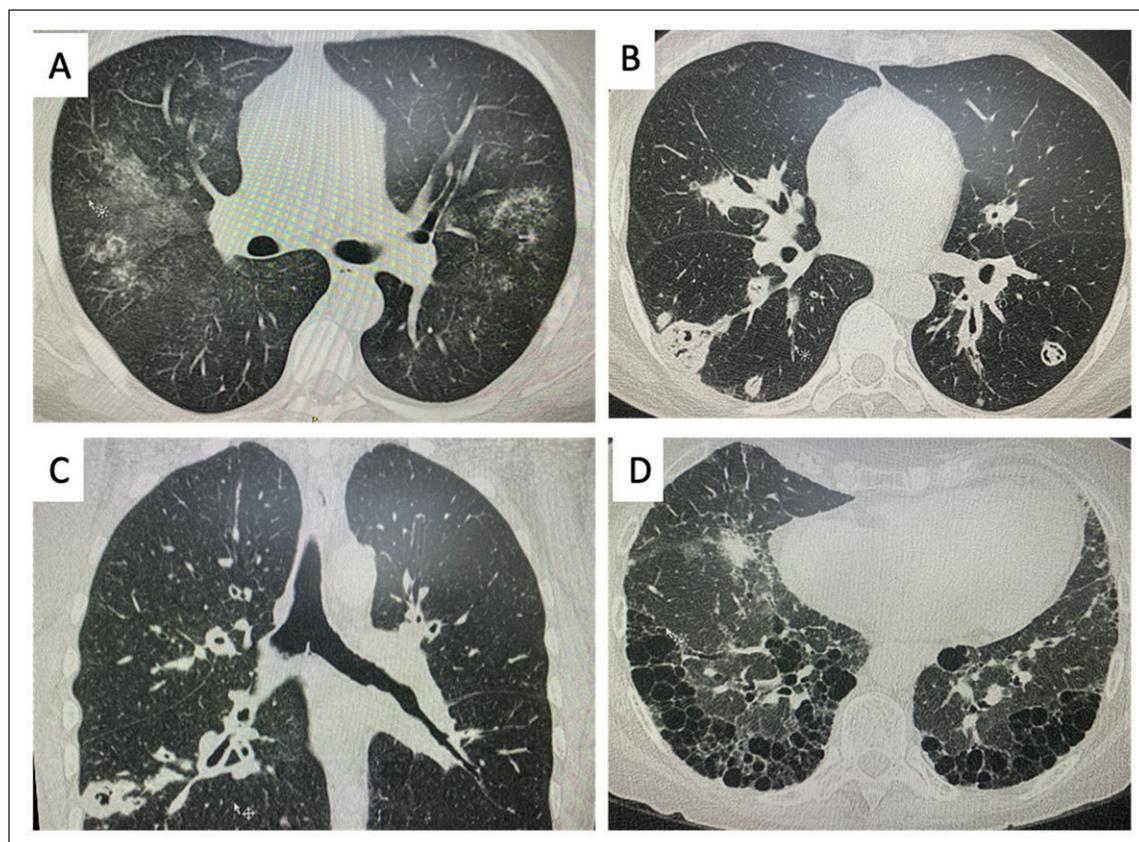


Figura 1. Imágenes de los diferentes tipos de compromiso pulmonar evidenciados en vasculitis asociadas a ANCA. **A:** Hemorragia alveolar; **B:** Nódulos sólidos y algunos cavitados en paciente con granulomatosis con poliangeítis (GPA); **C:** Nódulos cavitados y estenosis bronquial en paciente con GPA; **D:** Enfermedad Pulmonar Difusa en paciente con poliangeítis microscópica.

la tomografía computada de tórax de alta resolución, evaluada por equipo de radiología experto en patología pulmonar, habiendo excluido otras causas etiológicas alternativas. Los hallazgos positivos se mencionan a continuación: EPD, HAD, nódulos pulmonares, estenosis bronquial/traqueal, derrame pleural, patología obstructiva/asma y tromboembolismo pulmonar (TEP).

Se registraron las variables obtenidas de los registros médicos: demográficos, clínicos, laboratorio e imagenológicos de los pacientes incluidos. Los resultados fueron expresados como medianas y rangos intercuartiles [RIC] o frecuencias absolutas y relativas (%).

Este estudio cuenta con la aprobación del comité de ética de investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (certificado N° 46 del 5/11/2019).

Resultados

De los 170 pacientes con diagnóstico de VAA, 77 pacientes (45%) fueron clasificados

como GPA sistémico, 69 (40,5%) como PAM, 3 (1,76%) como GEPA, 8 (4,7%) como glomerulonefritis ANCA aislada y 10 (5,85%) como GPA localizada, según Chapel Hill 2012. Tres pacientes no pudieron ser clasificados. De acuerdo al marcador asociado, 88 (51,7%) son MPO (+) y 53 (31,2%) PR-3 (+). Del resto, 17 (10%) fueron doble negativos (MPO y PR3), y 12 no contaban con la información necesaria.

Ciento doce de los 170 pacientes (66,08%) presentaron compromiso pulmonar con una razón femenino/masculino de 1,34 (65/48 respectivamente). La mediana de edad fue de 57 [IQ25-75% 49-68] años al momento del diagnóstico, similar a los pacientes sin este compromiso.

El compromiso pulmonar estaba presente en 56 (72,7%), 52 (75,4%) y 3 (100%) de los pacientes con diagnóstico de GPA, PAM y GEPA respectivamente. Sólo uno de los 3 pacientes no clasificables tenía compromiso pulmonar. Al realizar el mismo análisis por marcador serológico vemos que el universo de pacientes con VAA PR-3 (+) 39 de 53 (73,6%) presentan compromi-

Tabla 1. Caracterización del compromiso pulmonar en Vasculitis asociadas a ANCA

Compromiso pulmonar	Vasculitis asociada a ANCA					
	Clasificación según marcador inmunológico			Clasificación según Chapel-Hill		
	MPO (+) (n/%) n = 56	PR3 (+) (n/%) n = 39	ANCA (-) (n/%) n = 5	GPA (n/%) n = 56	PAM (n/%) n = 52	EGPA (n/%) n = 3
Hemorragia Alveolar	18 32,1%	15 38,5%	3 60,0%	25 44,6%	18 34,6%	1 33,3%
Nódulos Pulmonares	13 23,2%	27 69,2%	2 40,0%	36 64,3%	10 19,2%	1 33,3%
Enfermedad pulmonar difusa	30 53,6%	0 0,0%	1 20,0%	0 0,0%	31 59,6%	1 33,3%
NSIP	8/30 14,3%	0 0,0%	1/1 100,0%	0 0,0%	8/31 25,80%	1/1 100,0%
UIP	20/30 35,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	21/31 67,70%	0 0,0%
COP	2/30 3,6%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2/31 6,5%	0 0,0%
Derrame pleural	7 12,5%	8 20,5%	2 40,0%	11 19,6%	7 13,5%	1 33,3%
Estenosis Bronquial o traqueal	1 1,8%	3 7,7%	0 0,0%	4 7,1%	0 0,0%	0 0,0%
Tromboembolismo pulmonar	2 3,6%	1 2,6%	0 0,0%	1 1,8%	2 3,8%	0 0,0%
Patología obstructiva/asma	2 3,6%	0 0,0%	1 20,0%	1 1,8%	1 1,9%	1 33,3%

ANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos; MPO: Ac anti mieloperoxidasa; PR3: anticuerpo anti proteinasa 3; GPA: granulomatosis con poliangeitis; PAM: poliangeitis Microscópica; EGPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeitis; NINE: Neumonía intersticial no específica; NIU: Neumonía intersticial usual; NO: Neumonía organizada (NO).

so pulmonar y de los pacientes con VAA MPO (+) 56 de 88 (63,6%) presentan este compromiso.

Al analizar exclusivamente aquellos con afectación pulmonar encontramos que 106 (94,64%) pacientes fueron ANCA positivos, de los cuales 56 (53,27%) eran MPO (+) y 39 (36,45%) PR-3 (+), los 11 pacientes restantes tenían ANCA positivo por inmunofluorescencia indirecta exclusivamente. Los pacientes con VAA con EPD promediaban 65 años de edad, el 71% eran mujeres, el 83% se asoció a síntomas sistémicos, 58% tuvo afectación del área musculoesquelética, 48 % compromiso renal y 45% cutáneo. Un tercio de los pacientes tanto del grupo MPO (+) como PR-3 (+) presentó HAD. En los pacientes PR-3 (+) predominan los nódulos pulmonares (69,23%), seguidos de la HAD. No hubo casos de EPD en este grupo. En los pacientes MPO (+) predomina la EPD (53,5%) siendo el patrón más frecuente la Neumonía Intersticial Usual (NIU) (35,7%). Destaca la baja frecuencia de patología obstructiva asociada. El detalle y las diferencias del compromiso pulmonar según clasificación por marcador inmunológico y por clasificación clínica se encuentran en la Tabla 1.

Discusión

La prevalencia de las VAA varía según la región estudiada. Siendo la PAM menos frecuente en el norte de Europa y Norteamérica y más prevalente en el Sur de Europa, Asia y América Latina¹⁰⁻¹³. Esta información es relevante considerando diferencias étnicas y genéticas relacionadas⁵, destacando la importancia de conocer el

comportamiento de la enfermedad localmente.

Como se ha demostrado en este estudio y en la literatura internacional, el compromiso pulmonar en VAA es frecuente y clínicamente muy relevante^{1,3,8,9}.

Clásicamente se describe según el fenotipo clínico, que la hemorragia alveolar difusa es el compromiso más frecuente en PAM y los Nódulos pulmonares la manifestación más frecuente de la GPA¹⁴. Sin embargo, desde el reconocimiento en la última década de la EPD como manifestación de VAA, los reportes han ido cambiando siendo esta última la manifestación pulmonar más frecuente en PAM con reportes de hasta un 45% de prevalencia³.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el estudio más grande disponible hasta la fecha para definir la frecuencia y el patrón del compromiso pulmonar en las VAA en Chile y América Latina. Entre 170 pacientes con VAA 65,88% presentaron compromiso pulmonar cuyas características varían con diferencias en la frecuencia y tipo de afectación predominando los nódulos en GPA y PR-3 (+) y la EPD en PAM y MPO (+). Cabe destacar la completa descripción del compromiso pulmonar presente en nuestra serie y el número de pacientes analizados. No encontramos importantes diferencias en los hallazgos al clasificarlas por fenotipo clínico *versus* el serotipo de ANCA. En cuanto al análisis, ningún paciente VAA PR-3 (+) o clasificado como GPA presentó EPD.

Queda pendiente analizar si surgen diferencias en cuanto a respuesta a tratamiento y pronóstico según este mismo tipo de análisis. Podemos evi-

denciar además que el GEPA es de baja frecuencia en nuestro medio o está subdiagnosticada y en otras series latinoamericanas¹² a diferencias de estudios europeos, asiáticos y australianos, siendo este último el país con mayor prevalencia reportada de hasta 22,3 casos por millón de habitantes^{1,15}.

En nuestra serie la EPD solo se asoció a MPO (+) (53%) y PAM 59(%), similar a lo descrito en la literatura internacional, siendo frecuente la asociación con MPO (+) entre un 46% - 71% y menos frecuente la asociación con PR-3 (+) 0% a 29% (3,6,14,16-20), predominando el patrón NIU^{14,16}. En nuestra serie, NIU sobre la Neumonía Intersticial No Específica (NINE), 35,71% *versus* 14,29 % respectivamente. Se ha planteado como hipótesis que los ANCA-MPO podrían tener un papel en la patogenia del compromiso fibrótico pulmonar, no así los ANCA-PR-3²⁰. Al comparar con otras series latinoamericanas de EPD en PAM podemos observar que tenemos mayor frecuencia de mujeres afectadas, con una edad promedio de presentación similar \pm 5 años. Los síntomas sistémicos son frecuentes en todos los grupos. Nuestra serie presenta menor frecuencia de compromiso neurológico y renal respecto a lo reportado en series latinoamericanas^{21,22}.

Se estima que la prevalencia de anticuerpos ANCA en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) aislada es del 8 al 36%¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, la EPD asociada a MPO (+) no es suficiente para diagnosticar PAM. El diagnóstico requiere otras características clínicas que demuestren vasculitis. Está ampliamente reportado que la EPD puede preceder a otras manifestaciones de la enfermedad o presentarse concomitante al debut de la VAA^{8,16}.

Anteriormente hemos descrito en una serie de 17 pacientes chilenos con EPD y PAM que en el 41% de los pacientes la EPD precedió el diagnóstico de VAA entre 0,5 y 14 años y en un 69% el diagnóstico fue concomitante²³. Hasta la fecha, las características clínicas y patológicas de la EPD asociada a ANCA no permiten diferenciarla de la FPI. Si bien se describe como un factor de mal pronóstico en VAA, un estudio japonés mostró que los pacientes con EPD relacionada a ANCA tuvieron mejores tasas de supervivencia en comparación con aquellos con FPI²⁴.

Dada la alta frecuencia de EPD reportada nos permitimos recomendar la incorporación de los ANCA (anti-MPO y anti-PR3) en el estudio de las EPD en cualquiera de sus variantes en la población chilena.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debemos mencionar que es retrospectivo, que analiza

pacientes de un único centro de referencia de patologías de alta complejidad y que no necesariamente representa a toda la población chilena. Otra limitación es que este estudio carece de datos respecto a pruebas de función pulmonar, respuesta a tratamiento y sobrevida de los pacientes incluidos.

Conclusión

Aunque las VAA son enfermedades infrecuentes, el compromiso pulmonar en ellas es prevalente y heterogéneo. La comunidad médica debe estar atenta a realizar un seguimiento de los pacientes con EPD y MPO (+) por la posibilidad del desarrollo de una VAA. Se requieren estudios prospectivos para determinar la mejor terapia indicada para este grupo de compromiso.

Referencias

- 1.- SALVADOR F. ANCA associated vasculitis. *Eur J Intern Med.* 2020; 74: 18-29.
- 2.- JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA, BASU N, CID MC, FERRARIO F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- 3.- SACOTO G, BOUKHLAL S, SPECKS U, FLORES-SUÁREZ LF, CORNEC D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med.* 2020; 49: 104039.
- 4.- ALBA MA, JENNETTE JC, FALK RJ. Pathogenesis of ANCA-Associated Pulmonary Vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39: 413-24.
- 5.- CORNEC D, GALL EC LE, FERVENZA FC, SPECKS U. ANCA-associated vasculitis-clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12: 570-9.
- 6.- LIONAKI S, BLYTH ER, HOGAN SL, HU Y, SENIOR BA, JENNETTE CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3452-62.
- 7.- SADA K EI, YAMAMURA M, HARIGAI M, FUJII T, DOBASHI H, TAKASAKI Y, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16: 1-10.
- 8.- Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 722-9.
- 9.- MATSUDA S, KOTANI T, SUZUKA T, KIBOSHI T,

- FUKUI K, WAKAMA M, et al. Evaluation of poor prognostic factors of respiratory related death in microscopic polyangiitis complicated by interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2021; 11: 1-11.
- 10.- MOHAMMAD AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol*. 2020 ; 59 (3): 42-50
 - 11.- MOHAMMAD AJ, MORTENSEN KH, BABAR J, SMITH R, JONES RB, NAKAGOMI D, et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: The influence of ANCA subtype. *J Rheumatol* 2017; 44: 1458-67.
 - 12.- PIMENTEL-QUIROZ VR, SÁNCHEZ-TORRES A, ACEVEDO-VÁSQUEZ E, GAMBOA-CÁRDENAS RV, REÁTEGUI-SOKOLOVA C, MEDINA-CHINCHÓN M, et al. Demographic and Clinical Features of ANCA-Associated Vasculitides in a Peruvian Tertiary Center. *J Clin Rheumatol*. 2021; 27: S246-51.
 - 13.- PIERINI FS, SCOLNIK M, SCAGLIONI V, MOLLE-RACH F, SORIANO ER. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clin Rheumatol*. 2019; 38: 1935-40.
 - 14.- HOMMA S, SUZUKI A, SATO K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17: 667-71.
 - 15.- SADA K-E, AMANO K, UEHARA R, YAMAMURA M, ARIMURA Y, NAKAMURA Y, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol*. 2014; 24 (2): 640-4.
 - 16.- COMARMOND C, CRESTANI B, TAZI A, HERVIER B, ADAM-MARCHAND S, NUNES H, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: A series of 49 patients and review of the literature. *Med. (United States)* 2014; 93: 340-9.
 - 17.- FOULON G, DELAVAL P, VALEYRE D, WALLAERT B, DEBRAY MP, BRAUNER M, et al. ANCA-associated lung fibrosis: Analysis of 17 patients. *Respir Med*. 2008; 102: 1392-8.
 - 18.- NOZU T, KONDO M, SUZUKI K, TAMAOKI J, NAGAI A. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2009; 77: 407-15.
 - 19.- ARULKUMARAN N, PERISELNERIS N, GASKIN G, STRICKLAND N, IND PW, PUSEY CD, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatol*. 2011; 50: 2035-43.
 - 20.- SEBASTIANI M, MANFREDI A, VACCHI C, CASSONE G, FAVERIO P, CAVAZZA A, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38 (2): 221-31.
 - 21.- FERNANDEZ M, GONZALEZ A, FIELLI M, CAPUTO F, BOTTINELLI Y, ZAMBONI M. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis. *Clinical Rheumatology* 2015; 34 (7): 1273-7.
 - 22.- FLORES-SUÁREZ LF, RUIZ N, RIVERA LMS, PEN-SADO L. Reduced survival in microscopic polyangiitis patients with pulmonary fibrosis in a respiratory referral centre. *Clinical Rheumatology* 2015; 34 (9): 1653-4.
 - 23.- WURMANN P, SABUGO F, ELGUETA F, MAC-NAMARA M, VERGARA K, VARGAS D, et al. Interstitial lung disease and microscopic polyangiitis in Chilean patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020; 37: 37-42.
 - 24.- HOSODA C, BABA T, HAGIWARA E, ITO H, MATSUO N, KITAMURA H, et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016; 21: 920-6.

Correspondencia a:

Dra. Pamela Wurmman Kiblsky
 Sección Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.
 Email: pwurmman@hcuch.cl