



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

**EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA ENFERMEDAD PULMONAR  
INTERSTICIAL ASOCIADA A LA ARTRITIS REUMATOIDE (EPID-AR)  
EVALUADA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE ALTA  
RESOLUCIÓN.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:**

**NEUMOLOGIA**

**PRESENTA  
DR. GEOVANNI BENITEZ VALDEZ**

**TUTOR Y ASESOR:  
DR. JORGE ROJAS SERRANO**

Ciudad de México, Agosto de 2016





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”  
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA MARIA DEL CARMEN CANO SALAS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

---

**DR. JORGE ROJAS SERRANO  
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA  
MEDICO ADSCRITO A LA CLINICA DE ENFERMEDADES  
INTERSTICIALES**

---

## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

- Con todo mi cariño y amor a mi padre Fortunato Benítez Torres y a mi madre Amalia Valdez Rivera, a los cuales admiro y amo, quienes me han acompañado en este camino, por sus consejos y por su motivación constante.
- A mi hermana Berenice, que hemos compartidos muchos momentos juntos durante nuestra infancia, siendo parte importante de este proyecto con su motivación.
- A Mariana Moreno Ramírez que en ella encontré el amor y la felicidad. Eres una nueva motivación en todos mis proyectos.
- Al Dr. Rojas Serrano, amigo, maestro, por la confianza que ha depositado en mí en este trabajo, y su interés para seguir en el camino de la investigación. Mi más grande admiración.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias porque me dieron la oportunidad de formar parte de ellos.

*¡Gracias!*

## ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Planteamiento del problema	12
3. Justificación	13
4. Pregunta de Investigación	14
5. Hipótesis	15
6. Objetivos	16
7. Material y métodos	
a. Diseño del estudio	17
b. Población en estudio	17
c. Metodología	19
d. Procesamiento y análisis estadístico	20
8. Definición de variables	21
9. Implicaciones éticas	24
10. Resultados	25
11. Discusión	30
12. Conclusiones	32
13. Referencias Bibliográficas	33
14. Anexos	34

## 1. INTRODUCCION

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune, sistémica, caracterizada por una sinovitis crónica, progresiva generalmente discapacitante, especialmente sin tratamiento médico. El trastorno probablemente resulta de una activación inmune en respuesta a estímulos específicos ambientales (1). Afecta a 3 millones de personas adultas en los Estados Unidos, teniendo una prevalencia del 0.5- 1% en esta población, algunas poblaciones nativos americanos tienen mayor incidencia hasta del 3%. La historia familiar positiva aumenta el riesgo de 3 a 5 veces más para el desarrollo de AR, lo que implica factores genéticos en su patogénesis (2). En el estudio COPCORD se valoro la prevalencia de las enfermedades musculo esqueléticas, además de las variables predictoras de enfermedades reumáticas en la población mexicana, se estimo que la prevalencia de artritis reumatoide es de 1.6%.(3). La AR afecta predominantemente al sexo femenino con una relación 3:1, sin embargo en afectación extra articular tiene una predilección por el sexo masculino con una relación 2:1, con una media de edad entre los 50-60 años. La supervivencia por AR sigue siendo menor que la población adulta sana, sin cambios significativos en los últimos 40 años (4).

En la artritis reumatoide se pueden presentar manifestaciones extra articulares en un 50% de los pacientes, caracterizada por nódulos reumatoideos, afectación ocular, pericarditis, vasculitis, o afectación pleuropulmonar. Los nódulos reumatoideos subcutáneos son las manifestaciones extra articular más común reportándose en el 7% de los casos al momento del diagnostico, y en un 30% en el curso de la enfermedad (5).En estudios más recientes la afectación pulmonar se propone como la manifestación extra articular más común. La incidencia de afectación pulmonar varía significativamente en estudios epidemiológicos, desde un 10-70% dependiendo la población estudiada de AR, definición de la enfermedad pulmonar y la metodología para la detección. Las manifestaciones pulmonares contribuyen de manera significativa en la morbilidad y mortalidad en un 20%(6).

Las manifestaciones pulmonares asociadas a artritis reumatoide pueden afectar todos los componentes del aparato respiratorio desde el tracto superior hasta el inferior, predominando lesiones de tipo inflamatoria en el contexto de las bronquiectasias, bronquiolitis y el daño a nivel intersticial, sin embargo, la enfermedad pulmonar intersticial (EPID), es la manifestación más común (7). Los factores asociados a la presentación de la EPID, son el sexo masculino, la edad mayor a 60 años, el consumo de humo de tabaco con una Odds Ratio de 3.8 en la población adulta con Índice tabáquico mayor a 25 paquetes/año. Otro factor de riesgo para desarrollo de EPID-AR son los niveles elevados de Factor Reumatoide (8). Estudios recientes indican que la EPID es una manifestación temprana en la AR, que confiere peor pronóstico similar a lo reportado en la fibrosis pulmonar idiopática con una supervivencia de 2.6 años después del diagnóstico (9). El mecanismo fisiopatológico de la EPID-AR aun no se ha dilucidado pero puede implicar la formación de complejos inmunes circulantes. Los pacientes con AR tienen anticuerpos específicos circulantes, siendo el factor reumatoide el más común, y el anti péptido cíclico citrulinado, estos anticuerpos pueden estar presentes en suero años antes del inicio de la enfermedad clínica. Tanto el FR y el Anti-CCP se han relacionado con el desarrollo de la EPID, sobre todo cuando están presentes a títulos elevados (10). Existe evidencia sobre de que la AR inicia a nivel pulmonar, una teoría apoyada en pacientes con anti-CCP positivos y enfermedad pulmonar intersticial, sin afectación articular. Otra evidencia es el tejido linfoideo asociado al bronquio (BALT), se ha documentado en pacientes con EPID-AR, y se ha relacionado con niveles elevados de citocinas inflamatorias y anti-CCP. En otro revisión se hicieron biopsias de tejido pulmonar y tejido sinovial, y se han encontrados niveles de péptido de vimentina citrulinados en ambos sitios. El tabaquismo también juega un papel importante en el desarrollo de la EPID-AR, promoviendo la citrulinización de proteínas a nivel pulmonar, que conduce al desarrollo de anti-CCP. Esto también ha sido evaluado en un estudio de casos y controles en Suecia donde los pacientes con anti-CCP positivo y el gen de epítipo compartido tenían el riesgo de 21 veces más al desarrollo de EPID frente a los no fumadores con epítipo no compartido (11).

Se cree que la unión de los péptidos citrulinados al epítoto compartido HLA-DRB1, aumenta la inmunogenicidad a estas proteínas, sin embargo en otro estudio japonés se evaluó la asociación de la EPID-AR con el alelo HLA-DRB1, como conclusión en algunos casos había una asociación significativa, y en otros parecía haber protección en el desarrollo de la EPID, con esto se sugiere que el epítoto compartido está en relación con la patogénesis de la AR, y no así con la EPID (12).

La prevalencia y la incidencia de la EPID-AR son dependientes de las herramientas diagnósticas seleccionadas. Los estudios originales utilizando radiografía de tórax estiman una prevalencia del 5%. Series de casos en autopsia han encontrado enfermedad pulmonar intersticial en un tercio de los casos (35%) en AR avanzada. En un estudio de cohorte en población australiana con diagnóstico de AR menor a 2 años de evolución, el 58% tenía un patrón de enfermedad intersticial en la TACAR, pruebas de función pulmonar (PFRs) y lavado bronquioloalveolar (LBA), de este grupo de pacientes el 76% tenía enfermedad clínicamente silente(4). En otro estudio donde se incluyeron 40 pacientes con enfermedad articular de 2 años de evolución, las anomalías en PFRs y TACAR se presentaron en un 45%, donde solo el 10% tenía enfermedad clínicamente significativa. El potencial de las medidas inexactas de la prevalencia e incidencia de la EPID-AR es evidente, dada la amplia gama de posibles modalidades de diagnóstico que están disponibles en la actualidad (13). Al considerar el diagnóstico de EPID-AR, el conocimiento del patrón histopatológico de la EPID por biopsia pulmonar quirúrgica proporciona información sobre el diagnóstico y pronóstico, y ha sido considerado el estándar de oro para este tipo de enfermedades. Los patrones histológicos de las neumopatías intersticiales asociados a enfermedades de la colágena son de valor diagnóstico y pronóstico a largo plazo, este conocimiento puede ser no esencial en el régimen de tratamiento, que generalmente es con tratamiento inmunosupresor.

Por lo tanto, en pacientes con artritis reumatoide conocida, y en ausencia de sospecha clínica de infecciones pulmonares, o de otras complicaciones, la tomografía axial

computada de alta resolución (TACAR), es indispensable para el diagnóstico de la neumopatía intersticial.

Una gran variedad de patrones tomográficos se observan en la EPID-AR, siendo el patrón de neumopatía intersticial usual (NIU) el más frecuentes, se ha reportado en un 42-60% de los casos. Esta diferencia es más notable en otras enfermedades autoinmunes donde el patrón de neumopatía intersticial no específica (NINE) se observa con mayor frecuencia. En la NIU, la TACAR muestra afectación reticular subpleural de predominio basal, anormalidades en panal de abeja, así como bronquiectasias por tracción, con poca afectación en vidrio deslustrado, histopatológicamente se observan patrón de focos de fibroblastos, con focos de tejido pulmonar sano, a diferencia del patrón de fibrosis pulmonar idiopática a menudo hay menor grado de fibroblastos y mayor número de centros germinales (14). Algunos estudios han demostrado que existe una buena correlación entre la TACAR y la biopsia pulmonar, por lo tanto los hallazgos clásicos de NIU demostrados en TACAR suelen ser suficientes en el diagnóstico de la EPID-AR. Esto fue sustentado en el estudio de Flaherty y colaboradores, donde demostraron una correlación entre la TACAR y el estudio histopatológico, 23 de los pacientes con patrón NIU en estudios histopatológicos, tenía un patrón tomográfico definitivo o probable de NIU, sin embargo 18/44 pacientes con NINE tenían esta correlación. Estos pacientes con TACAR patrón NIU definitivo o probable tenían una menor supervivencia con un HR 2.43, con una mediana de supervivencia de 2.08 años vs 5.6 años en relación con los pacientes con un patrón NIU no definitivo (15). En otro estudio más reciente, donde el objetivo fue demostrar si la mortalidad es diferente en los pacientes con diagnóstico de patrón definitivo de NIU por TACAR y en pacientes con TACAR no definitivo de NIU sometido a estudios histopatológicos. Fueron incluidos 55 pacientes, 26 con patrón definitivo de NIU por TACAR, y 19 pacientes con patrón NIU no definitivo por TACAR y confirmados por Biopsia pulmonar. La mediana de supervivencia fue igual para ambos grupos (35 meses), en el análisis de Kaplan Meyer no hubo diferencias significativas a los 5 años de seguimiento (16).

La NINE es el segundo patrón más común en AR, con una prevalencia del 11-32% de los pacientes. Se caracteriza por patrón en vidrio despulido de predominio basal, con ausencia de patrón en panal de abeja. Se pueden presentar otros patrones tomográficos, como la neumonía organizada, daño alveolar difusos y menos frecuentemente el patrón de neumonía linfocítica.

Aunque en la AR sin afección extra articular se ha estudiado ampliamente, hay pocos datos sobre el tratamiento de las manifestaciones extra articulares, especialmente en la EPID-AR. Actualmente la prevalencia de EPID-AR es mucho más frecuente, sin embargo por la falta de detección y directrices en el seguimiento de la enfermedad intersticial, el diagnóstico y tratamiento se retrasan hasta el final del curso de la enfermedad. Este retraso, combinado con la mayor frecuencia de NIU-AR, y la falta de ensayos clínicos, significa que la EPID-AR es tradicionalmente visto como no respondedora a tratamiento inmunosupresor. El tratamiento temprano con FARMES y la escalada a tratamiento biológico pueden disminuir la aparición de la enfermedad extra articular. Sin embargo, la preocupación por daño pulmonar inducido por fármacos, podrían inducir mayor daño intersticial, o mayor número eventos infecciones pulmonares que pueden disminuir la función pulmonar en esta población. En la EPID-AR, la piedra angular del tratamiento es con terapia antiinflamatoria y agentes inmunosupresores, sin diferencias significativas en los grados de fibrosis a nivel pulmonar. Esto en contraste con fibrosis pulmonar idiopática, donde la terapia inmunosupresora no ha demostrado beneficio en la evolución de la enfermedad. Hasta el momento no existen en la literatura ensayos clínicos aleatorizados que comparen los medicamentos inmunosupresores en la EPID-AR. Los corticosteroides son el pilar en el tratamiento en especial en la EPID-AR con patrón de neumonía organizada y la NINE, en los que pueden conducir a disminución de las áreas de consolidación y mejoría clínica. Algunos estudios pequeños han demostrado mejoría clínica, tomográfica y de función pulmonar en pacientes con EPID- enfermedad de tejido conectivo tratados con mofetil micofenolato (MMF)(17).

En el estudio más grande de Fisher y colaboradores, examinaron la tolerabilidad del MMF y los cambios fisiológicos de función pulmonar en una cohorte longitudinal con EPID-ETC tratados con mofetil micofenolato. Se incluyeron 125 pacientes con EPID-ETC, se observó una mejoría de la Capacidad Vital Forzada (FVC) a las 52, 104, 156 semanas de uso ( $4,9\% \pm 1,9\%$ ,  $p = 0,01$ ;  $6,1\% \pm 1,8\%$ ,  $p = 0,0008$ ; y  $7,3\% \pm 2,6\%$ ,  $p = 0,004$ , respectivamente); y en porcentaje de la capacidad de difusión (DLCO%) a partir de la iniciación MMF a 52 y 104 semanas ( $6,3\% \pm 2,8\%$ ,  $p = 0,02$ ;  $7,1\% \pm 2,8\%$ ,  $p = 0,01$ ). En el subgrupo sin patrón de neumonía intersticial usual (NIU), MMF mejoró significativamente FVC% y DLCO%, y en el subgrupo con patrón NIU, MMF se asoció con la estabilidad en FVC% y DLCO% (16). El metotrexato fármaco inmunosupresor de primera línea en el tratamiento de AR con actividad articular, es conocido por el daño pulmonar inducido (neumonitis), pero afortunadamente es rara esta complicación reportado en menos del 0.3%. No hay evidencia de que este medicamento este asociado a progresión de la EPID-AR. En un estudio en 2012, se observó que el uso del metotrexate no está asociado a peores resultados que otros fármacos modificadores de la enfermedad. En este estudio del Dr. Rojas. Se evaluó la evolución de la función pulmonar en una cohorte retrospectiva con pacientes con EPID-AR. Se hizo una evaluación de la función pulmonar basal (FVC, DLCO), y posteriormente a los 4 meses se realizó una nueva evaluación de la función pulmonar. Estos pacientes fueron tratados con dosis altas de corticoesteroides (1 mg/kg) y dosis de reducción hasta 10 mgs/día, Metotrexate 45%, Leflunamida y/o Azatioprina en el 55% de los pacientes. Se identificaron cuarenta pacientes. Un patrón inflamatorio (50%) fue el patrón más frecuente en la TACAR. En un mínimo de 4 meses de seguimiento, se observó una mejora en los valores basales de FVC (mediana (IQR)) 1,47 Lts. (0,99-1,91) vs 1,66 Lts. (1,37-2,1),  $P < 0,004$ . Los pacientes con puntuaciones más bajas Kazerooni para fibrosis ( $< 0,47$ ) tuvieron una mayor mejoría en los valores de la FVC. Los pacientes con EPID-AR tienen una mejoría después del tratamiento con corticoesteroides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (17).

Leflunamida otro fármaco modificador de la enfermedad en el tratamiento de la AR, se ha utilizado en el tratamiento de la EPID-AR. En el estudio de Conway, se evaluó el riesgo relativo de daño pulmonar en pacientes con AR tratados con LFN. LFN no se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos respiratorios (RR 0,99; IC del 95%: 0,56 a 1,78) o eventos adversos respiratorios infecciosos (RR 1,02, IC del 95% 0,58-1,82). LEF se asoció con una disminución del riesgo de eventos adversos respiratorios no infecciosos (RR 0,64; IC del 95%: 0,41-0,97) (18).

La tomografía de tórax de alta resolución en inspiración y espiración es la piedra angular para evaluar el intersticio del pulmón. Cuando es evaluada por un experto, tiene excelente correlación con el diagnóstico histológico y permite evaluar la extensión del daño pulmonar tanto en su componente de daño fibrótico como inflamatorio. Lo que no se sabe es que comportamiento tiene en el tiempo la lesión pulmonar y si existe una asociación con el tratamiento, la actividad de la enfermedad y si el patrón inflamatorio de una NINE puede evolucionar con el tiempo hacia NIU, esto es de importancia ya que la supervivencia de estos pacientes es similar a los pacientes con FPI. En reportes previos, tanto nuestro grupo como otros han informado de que las lesiones inflamatorias pueden ser reversibles, con una menor disminución de la función pulmonar tanto en la FVC, DLCO, lo que potencialmente indica que pudiera haber cambios en la manera de clasificar el daño pulmonar. Al momento existe controversia en cómo tratar a los pacientes con EPID-AR. La piedra angular del tratamiento, el metotrexato, su uso ha sido cuestionada por algunos para tratar a los pacientes con EPID-AR, sin embargo, otros grupos han descrito una mejoría en la supervivencia asociada con su uso. Tampoco queda claro el papel de la actividad de la AR, que se puede medir mediante índices clinimétricos validados con respecto a la evolución y progresión de la lesión pulmonar. En estudios previos hemos descrito que la actividad pulmonar se asocia a mayor extensión del daño inflamatorio, por lo que es probable que los pacientes que persistentemente tengan actividad de la AR tengan mayor progresión de la enfermedad pulmonar, y ésta se pueda cuantificar en la TACAR.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La evaluación de la progresión de la EPID-AR se ha determinado a través de índices clinimétricos, de función pulmonar y TCAR. Se ha descrito que la actividad en AR se asocia a mayor extensión de daño pulmonar. No es claro el papel de la actividad de la AR, con respecto a la evolución y progresión de la lesión pulmonar. Existe la probabilidad que los pacientes con EPID-AR con mayor actividad, tengan una mayor progresión de inflamación/fibrosis a nivel pulmonar, y que esta se pueda evaluar a través de TACAR.

### **3. JUSTIFICACION**

La EPID-AR es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad. La TCAR permite evaluar el daño intersticial tanto en su componente de fibrosis como de inflamación, sin ser una técnica invasiva. Hasta el momento, el conocimiento de los factores asociados a progresión en la EPID-AR es deficiente. La cohorte de EPID-AR evaluada en el INER, cuyos pacientes tienen seguimientos con TCAR debido a que es parte de su evaluación clínica habitual, nos ofrece la oportunidad de evaluar cómo se comporta en el tiempo la EPID-AR y que factores se asocian a progresión de la fibrosis y de la inflamación.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la evolución temporal de los pacientes con enfermedad intersticial pulmonar asociado a la artritis reumatoide evaluada por tomografía computarizada de alta resolución?

## 5. HIPÓTESIS

H0- Los pacientes con EPID patrón NINE asociada a Artritis reumatoide, mantienen el mismo tipo de patrón de daño pulmonar evaluado mediante TCAR, durante todo el tiempo de seguimiento.

H1: Los pacientes con EPID patrón tipo NINE asociada a AR, no mantienen el mismo tipo de patrón de daño pulmonar evaluado mediante TCAR, durante todo el tiempo de seguimiento.

H0b- No existe una asociación entre el tratamiento y la actividad de la enfermedad, en la evolución en el tiempo de la EPID-AR.

H1b- Existe una asociación importante entre el tratamiento y la actividad de la enfermedad en la evolución en el tiempo de la EPID-AR.

## **6. OBJETIVOS**

### **- GENERAL**

- Describir el comportamiento en el tiempo de la EPID-AR, evaluada mediante TACAR.
- Identificar factores de riesgo asociados con la progresión de la extensión del daño pulmonar, tanto en su componente de fibrosis como inflamatorio.

### **- ESPECIFICOS**

-Describir si los pacientes con patrón tipo NINE, pueden evolucionar con el tiempo a un patrón tipo NIU.

-describir si la actividad de la AR se asocia a la evolución de la extensión del daño pulmonar en los pacientes con EPID-AR.

## 7. MATERIAL Y METODOS:

### a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de Cohorte: estudio de investigación clínica, observacional, longitudinal, retrospectivo.

### b. POBLACIÓN DE ESTUDIO

#### • CRITERIOS DE INCLUSIÓN

○ Pacientes con AR que cumplieron con los criterios de clasificación del ARA/87:

☐ Al menos 4 de los 7 siguientes criterios, por un tiempo de al menos 6 semanas:

- Rigidez articular matutina de más de 1hs de duración
- Artritis de >3 articulaciones observados por un médico de las siguientes áreas posibles (interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas (MTF)).
- Artritis de las articulaciones de las manos
- Artritis simétrica de las siguientes áreas: IFP, MCF o MTF.
- Nódulos reumatoides subcutáneos, sobre prominencias óseas o superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
- Factor reumatoide (FR) sérico positivo
- Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas (erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada en las articulaciones afectas)

o o pacientes con AR que cumplieron con los criterios de clasificación del ACR/2010.

☐ Presencia de sinovitis en al menos una articulación en ausencia de un diagnóstico que lo justifique

☐ Puntuación de 6 (de un total de 10) en cuatro dominios:

- Número y lugar de afectación articular (0-5)

1. 1 articulación grande	0
2. 2-10 articulaciones	1
3. 1-3 articulaciones	2
4. 4-10 articulaciones	3
5. > 10 articulaciones	5

Anormalidades serológicas (0-3)	
1. FR (-) y anti CCP (-)	0
2. FR (débil +) y anti CCP (débil +)	2
3. FR (+) y anti CCP (+)	3
• Elevación de reactantes de fase (0-1)	
1. PCR normal y VSG normal	0
2. PCR anormal y VSG anormal	1
• Duración de la sintomatología (0-1)	
o 1. < 6 semanas	0
o 2. ≥ 6 semanas	1

o Con EPID-AR que cumplieron al menos dos de los siguientes criterios:

☐☐ Afección en las PFR

1. VEF1/CVF normal o menor de 70
3. CVF menor del 80% del valor teórico y/o
4. DLCO disminuida (<80%)

☐☐ TCAR con evidencia de afección intersticial de acuerdo con criterios de ATS/ERS 2013, valorada por médico neumólogo con experiencia en neumopatías intersticiales

☐☐ Histopatología compatible con Neumonía Intersticial según los criterios del consenso ATS/ERS.

- Pacientes con seguimiento con pruebas de función pulmonar basal y de seguimiento de acuerdo a criterio medico.
- 
- Pacientes con TACAR basal y de seguimiento, evaluada por medico neumólogo con experiencia en neumopatías intersticiales.

• **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con artritis reumatoide con enfermedad de la vía aérea pequeña.
- Enfermedades Pulmonares de sobreposición (EPOC, SAOS, Asma.)
- Enfermedades intersticiales pulmonares indiferenciadas.
- Pacientes que no cuenten con TACAR en el seguimiento en el tiempo de evolución de la enfermedad.

### **c. METODOLOGIA**

Se solicitó al servicio de bioestadística una lista de los pacientes con diagnóstico de AR y enfermedad pulmonar en seguimiento por la clínica de enfermedades intersticiales en un periodo comprendido desde el 2009 hasta el 2015. Se revisaron todos los expedientes para recabar toda la información necesaria. Se registró el tiempo desde el inicio de los síntomas articulares y pulmonares en una hoja estructurada de recolección de datos. Se registró el diagnóstico de AR según criterios por ACR/EULAR 2010, tiempo de evolución y tratamiento previos. Se hizo registro de índices de actividad por CDAI en promedio, al inicio y durante el seguimiento. Se registraron los niveles de ANAs, Anti-DNA, Factor reumatoide y Anti CCP al momento del diagnóstico. Se registró las primeras pruebas de función pulmonar por espirometría tomando como basal las pruebas al momento del diagnóstico de AR, de ahí fueron evaluadas al año y en el seguimiento. Se registraron pruebas de difusión de monóxido de carbono al inicio y en el seguimiento. Se realizó evaluación de la TACAR basal y de seguimiento por médico neumólogo experto en clínica de intersticiales valorando el patrón tomográfico, índice inflamación y fibrosis por Kazerooni, así como grado de extensión, extensión de fibrosis e inflamación por Gho.

Se registró finalmente los pacientes que contaban con LBA y Biopsia Pulmonar en la evaluación de la neumopatía intersticial. Se documentó el tratamiento durante la evolución de la EPID-AR, con dosis promedio administrada de corticoesteroide, metotrexate, leflunamida y ácido micofenólico, todos estos datos fueron registrados en hojas registradas.

#### **d. PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes, y las numéricas como medias  $\pm$  DE o bien medianas e intervalo intercuartil (IIC) de acuerdo a su distribución. Se realizaron comparaciones de los estudios basales de la TCAR con los de la evolución, de los puntajes de Goh y Kazerooni, utilizando las pruebas de rangos señalados de Wilcoxon o la T pareada de acuerdo a la distribución de las variables. Se evaluó la fuerza de asociación entre la actividad de la AR y la extensión del daño pulmonar tanto en su componente inflamatorio como de fibrosis, utilizando tanto métodos de regresión lineal, estimando el coeficiente de regresión ( $\beta$ ) para estimar si el promedio de la actividad de la AR evaluada mediante CDAI se asocia con el puntaje final de la extensión de daño pulmonar, y también se utilizaron métodos de correlación paramétrica y no paramétrico (Pearson y Spearman) para evaluar la fuerza de asociación entre la actividad y la extensión del daño pulmonar en la tomografía basal de los pacientes. Todas las hipótesis son a dos colas y el valor de significancia es a un 5%.

## 8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

### • INDEPENDIENTES

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
VARIABLES DEL PACIENTE	Edad	Años transcurridos desde el nacimiento a la fecha del estudio	Númerica discreta	Años cumplidos
	Sexo	Sexo del individuo	Nominal dicotómica	0 )Femenino 1) Masculino
	Escolaridad	Grado de estudio completo de la persona al momento del estudio	Númerica discreta	Ninguno Alfabeto Primaria Secundaria Bachillerato o técnico Licenciatura o más
	Nivel socioeconomico	Status que posee el paciente y su familia, su estilo de vida y el ambiente en el que se desenvuelve y el perfil educativo.	Númerico discreto	1 2 3 4
	Tabaquismo	Fumadores activos y pasivos, independiente del tiempo y de la cantidad	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0
	Índice tabáquico	<u>(# cigarros) (# años fumando)</u> 20	Númerica continua	Cajetillas/año
	Tabaquismo actual	Consumo crónico de tabaco por adicción al mismo	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0
	Exposición a humo de leña	(# años de exposcion a humo de leña) (horas/día de exposición)	Númerica continua	IEHL
	Comorbilidades	Padecimientos concomitantes a EPI-AR	Nominal	Diabetes mellitus Alcoholismo Cáncer
EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD	Artritis Reumatoide	Definido por los criterios del ACR 2010 o ARA-1987.	Nominal dicotómica	Ausente : 0 Presente : 1
	CDAI	Escala de la actividad de la AR, es la suma de: numero de articulaciones dolorosas (0-28), articulaciones tumefactas (0-28), valoracion de la actividad por el medico (0-10) y la valoración por la actividad del paciente (0-10).	Númerica discreta	Calificacion CDAI del 0-72
	Síntomas al ingreso	Manifestaciones clínicas subjetivas referidas por el paciente en la primera visita: dolor articular, rigidez matutina, disnea, tos y expectoración.	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0
	Exploración física	Manifestaciones clínicas documentadas de manera objetiva en la primera visita por médico: estertores deformidad articular, estertores crepitantes, acropaquias.	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0
	Tiempo de los síntomas respiratorios	Semanas transcurridas desde el inicio de los síntomas hasta la fecha del estudio.	Númerica discontinua	Semanas
	Tiempo de los síntomas articulares	Semanas transcurridas desde el inicio de los síntomas hasta la fecha del estudio.	Númerica discontinua	Semanas
SEROLOGIA	Anticuerpos antinucleares	Inmunoglobulinas IgG especificas contra antígenos del núcleo celular, medidas por inmunofluorescencia indirecta, determinando su patrón y dilución.	Patrón: Cualitativa nominal politómica	Homogeneo Periferico Moterado Nucleolar Centromerico UI/dl
	Anticuerpos anti-ADN	Inmunoglobulinas IgG especificas contra ADN de doble cadena, medidas por inmunofluorescencia indirecta, por técnica de Farr y por ELISA	Cuantitativa discreta	UI/dl

	Anticuerpos anti-Ro	Inmunoglobulina específica contra el complejo de ribonucleoproteínas Ro-RNP	Cuantitativa discreta	UI/dl
	Anticuerpos anti-LA	Inmunoglobulina específica contra el complejo de ribonucleoproteínas La-RNP	Cuantitativa discreta	UI/dl
	Inmunoglobulinas IgG	Anticuerpo más abundante en el suero, su síntesis es controlada por la presencia de antígenos	Cuantitativa discreta	UI/dl
	Inmunoglobulinas IgM	Forma el 6% de los anticuerpos en suero, es el primero en ser sintetizado en respuesta a la infección.	Cuantitativa discreta	UI/dl
	Factor reumatoide	Inmunoglobulina IgM contra la FC de la IgG determinado por nefelemetría	Cuantitativa discreta	UI/dl
	Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados	Anticuerpos dirigidos contra los residuos citrulinados originados por el rompimiento de filagrina, determina por ELISA de 2ª generación	Cuantitativa discreta Nominal dicotómica	UI/dl Negativo : 0 Positivo : 1
<b>HISTOPATOLOGIA</b>	Lavado bronco alveolar	Realizado con broncoscopio del INER. Se determinará Linfocitos, Neutrófilos, Macrófagos, Monocitos	Variable cuantitativa	Porcentaje
	Biopsia pulmonar según los diferentes daños histológicos,	Muestra pulmonar obtenida por cirugía, se describe diferentes daños histológicos: - Neumopatía intersticial no específica - Neumopatía intersticial usual - Neumopatía intersticial linfocítica - Bronquiolitis obliterante y neumonía organizada - Neumonitis. Intersticial Aguda - Daño alveolar Difuso	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0
<b>FARMACOS</b>	Fármacos: FARME utilizado para el control de la AR	Fármacos: Metotrexate Azatioprina Leflunomide Antimaláricos	Nominal, dicotómica	Si : 1 No : 0
		Dosis: Cantidad del fármaco utilizado para la AR.	Cuantitativa discreta	Miligramos
		Tiempo: Periodo transcurrido desde que inicio el consumo hasta la actualidad.	Cuantitativa discreta	Semanas
		Efectos adversos Suspensión	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0
		Previo o posterior al ingreso al INER Fecha en que fue suspendido	Cuantitativa discreta	Día / mes / año
	Uso previo de esteroides	Si el paciente había utilizado corticosteroides previo a la primera visita. Dosis:	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0

• **DEPENDIENTES**

DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
FEV1/FVC	Proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Valorar si existe una obstrucción, y en condiciones normales ha de ser mayor del 80%.	Cuantitativa discreta	Porcentaje
FEV1	Volumen espirado en el primer segundo.	Cuantitativa discreta	Litros
FVC	Capacidad vital forzada.	Cuantitativa discreta	Litros
TLC	Capacidad pulmonar total Suma de la capacidad vital y volumen residual.	Cuantitativa discreta	Litros
VR	Volumen residual cantidad de aire en vías aéreas no movilizable	Cuantitativa discreta	
<b>DLCO</b>	Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.	Cuantitativa discreta	Porcentaje
pH:	Potencial de hidrogeniones.	Cuantitativa discreta	Escala 1-14
pCO2:	Presión parcial de bióxido de carbono arterial	Cuantitativa discreta	milímetros de mercurio (mmHg)
Po2:	Presión parcial de oxígeno arterial.	Cuantitativa discreta	milímetros de mercurio (mmHg)
SatO2:	Saturación arterial de oxígeno	Cuantitativa discreta	Porcentaje
Ga-AO2	Gradiente de oxígeno alveolo-arterial. Mide la diferencia entre la concentración de oxígeno alveolar y la concentración de oxígeno arterial	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio (mmHg)
<b>TACAR</b>	Tomografía de alta resolución: definir patrón tomográficos: BASAL y de SEGUIMIENTO. Escala de Kazerooni puntos Escala de Gho por extensión total de la neumopatía Porcentaje de extensión de la fibrosis. Porcentaje de extensión por vidrio despulido	Nominal dicotómica	Si : 1 No :0

## **9. IMPLICACIONES ÉTICAS**

El estudio no interfiere con el abordaje diagnóstico, ni terapéutico de los pacientes con diagnóstico de EPID-AR. El estudio fue sometido para su evaluación y aprobado por el comité de bioética e investigación clínica del INER.

## 10. RESULTADOS

Se revisaron un total de 76 expedientes de pacientes con diagnósticos de enfermedad pulmonar asociado a artritis reumatoide, fueron excluidos 56 pacientes, los cuales no tenía diagnóstico de enfermedad intersticial por patrón tomográfico, pruebas de función pulmonar en el seguimiento del estudio, ni contaban con TACAR de seguimiento, por lo que este trabajo incluye a 20 pacientes restantes. El 75% de los pacientes eran de sexo femenino (n=15). La media de edad al ingreso fue de 63.1 años  $\pm$  9.78. Cuadro 1.

Respecto a las características demográficas basales el 30% (n=6) de los pacientes tenía historia de tabaquismo al momento del diagnóstico. De estos ninguno tenía tabaquismo activo al ingreso. El índice tabáquico era menos del 1% en nuestra población. El 10% de nuestra población estuvo expuesto a humo de biomasa con IEH no significativo. Solo el 10% (n=2) tenía historia de hipertensión arterial sistémica, 15% (n=3) antecedente de diabetes mellitus tipo 2. El tiempo de evolución de los síntomas articulares en la evaluación inicial fue de 18.5 meses (IIC 12-84 meses), en relación al tiempo de evolución de los síntomas respiratorios en la evaluación basal fue de 12.5 meses (IIC 5.5- 55 meses). La presencia de disnea estaba presente en el 90% de los casos (n= 18), el 100% de los pacientes presentaban tos.

En la evaluación inicial se observó una mediana de puntuación clinimétrica por CDAI de 31.5 puntos (5-55 puntos), reflejándose una actividad alta de la enfermedad articular, no se determinaron estudios radiológicos en búsqueda de artritis erosiva en este estudio. En la determinación de anticuerpos al ingreso el Factor Reumatoide fue positivo en 14 de 20 pacientes en los que se determinó (75%); los anticuerpos anti-CCP fueron positivos en 13 de 20 pacientes (65%), con una mediana de 92.9 UI/dl (IIC 9-200) Cuadro 1.

Cuadro 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EPID-AR.

Variable	N: 20
Sexo femenino	15 (75%)
Edad	63.1 ± 9.78
Historia de tabaquismo	6 (30%)
Tabaquismo activo al momento del diagnóstico de EPID-AR	0 (0%)
Índice tabáquico	0 (0 – 1)
Historia de exposición a biomasa	2 (10%)
Historia de diabetes mellitus	3 (15%)
Tiempo de evolución de síntomas articulares al momento de la evaluación basal	18.5 (12 – 84)
Tiempo de la evolución de los síntomas respiratorios al momento de la evaluación basal	12.5 (5.5 – 55)
Presencia de disnea en la evaluación basal	18 (90%)
Presencia de tos en la evaluación basal	20 (100%)
CDAI en la evaluación basal	31.5 (5 – 55)
Pacientes factor reumatoide positivo	14 (70%)
Pacientes anti péptidos cíclicos citrulinados positivos	13 (65%)
% de la capacidad vital forzada basal	67.95 ± 24.36
Patrón de la primera TCAR de tórax	14 patrón tipo NINE (70%) 5 patrón tipo NIU (25%) 1 patrón tipo NO (5%) 1 patrón tipo neumonía descamativa (5%)
Patrón de la TCAR al seguimiento	10 patrón tipo NINE (50%) 9 patrón tipo NIU (45%) 1 patrón NO (5%)

El porcentaje de capacidad vital forzada fue de 67.95 ± 24.36. El patrón tomográfico en la primera evaluación el 70% presentaba un patrón de neumatía intersticial no específica (n=14), patrón de neumatía intersticial usual en un 25% (n=5), 5% con patrón de neumonía organizada, 5% con patrón de neumatía intersticial descamativa. En el seguimiento el patrón tomográfico cambia, observándose patrón de neumatía intersticial usual en un 45% (n=9), aunque sigue predominando el patrón de neumonía intersticial no específica en un 50% (n= 10).

Todos los pacientes en este estudio fueron tratados con corticoesteroides, el 85% de los pacientes fueron tratados con metotrexato, el 45% de los pacientes fueron tratados con tratamiento combinado con metotrexato y leflunomida, solo el 10% fueron tratados con leflunomida como monoterapia, un solo paciente fue tratado con mofetil micofenolato. La descripción detalla se muestra en el cuadro 2.

Cuadro 2. *Tratamiento con FARMES durante el seguimiento*

<b>FARMES</b>	<b>PACIENTES</b>
	<b>N= 20</b>
<b>Metotrexate, n (%)</b>	17 (85%)
<b>MTX/LFN, n (%)</b>	9(45%)
<b>Leflunomida, n (%)</b>	2 (10%)
<b>Micofenolato,n(%)</b>	1 (5%)

Se evaluó la asociación entre el índice de actividad articular de la enfermedad durante todo el seguimiento (promedio de CDAI en el seguimiento) con los grados de extensión del daño pulmonar, utilizando regresión lineal según los diferentes métodos de evaluación utilizados en este estudio. Se observó que no existe correlación entre el índice de actividad medido por CDAI y el grado inflamación tanto evaluado por Kazerooni coeficiente  $\beta$  de 0.005 (IC 95% -0.02- 0.03) y por método de Gho, con un coeficiente  $\beta$  de 0.10 ( IC 95% -0.65- 0.87). No hubo correlación entre la extensión de fibrosis evaluado por Kazerooni y el CDAI promedio con un coeficiente  $\beta$  0.03 IC 95% -0.01-0.07. Existe una tendencia entre el grado de extensión total en la última TACAR de seguimiento y el índice de actividad por CDAI  $\beta$  0.477 (IC 95% 0.52-1.47). Cuadro 3.

*Cuadro 3. Evaluación de la asociación entre el CDAI y grado de inflamación/fibrosis por Kazerooni y Gho.*

<b>Variable</b>	<b>β [ IC 95%]</b>
Gho extensión total en la última TCAR de seguimiento	0.477 (0.52 -1.47)
Extensión de vidrio deslustrado por Kazerooni	0.005 (-0.02 -0.03)
Extensión de fibrosis por Kazerooni	0.03 (-0.01 -0.07)
Gho extensión de vidrio deslustrado	0.10 (-0.65 – 0.87)
Goh extensión de fibrosis	0.36 (-0.34 – 1.07)

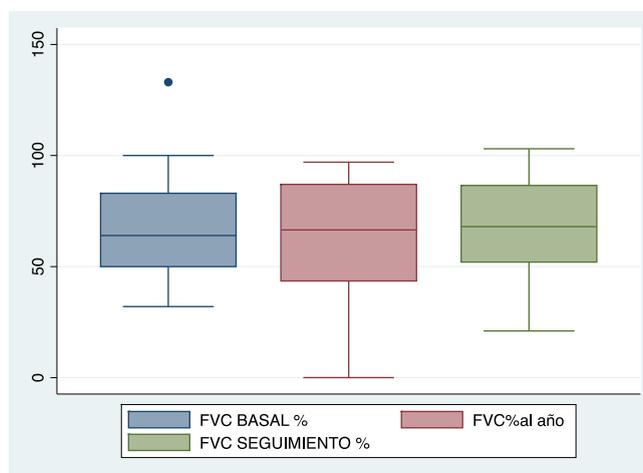
Se compararon los puntajes de Kazerooni y Gho basal y al final del seguimiento. Se observó una tendencia de disminución en el grado de inflamación por vidrio deslustrado en el puntaje de Kazerooni ( $2.33 \pm 1.08$  vs  $2.005 \pm 0.64$  P 0.07), para el puntaje de Gho se observó una disminución del grado de inflamación en el seguimiento, sin embargo esta no fue estadísticamente significativa ( $42.1 \pm 26.05$  vs  $33.9 \pm 14.92$  P 0.067). Hubo un aumento en el puntaje de fibrosis tanto evaluado por Kazerooni como por método de Gho, lo cual fue estadísticamente significativo. Cuadro 4.

*Cuadro 4. Comparación de los puntajes de Kazerooni y Goh basal y al final del seguimiento.*

<b>Variable</b>	<b>Basal</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>p</b>
Puntaje de Kazerooni para vidrio deslustrado	$2.33 \pm 1.08$	$2.005 \pm 0.64$	0.07
Puntaje de Kazerooni para fibrosis	$1.27 \pm 0.95$	$1.67 \pm 0.94$	0.005
Porcentaje de afección total según el método de Gho	$55.65 \pm 20.54$	$53.2 \pm 20.05$	0.54
Extensión de inflamación según el puntaje de Gho	$42.1 \pm 26.05$	$33.9 \pm 14.92$	0.067
Extensión de la fibrosis según el puntaje de Goh	7.5 (4.5 -26.5)	20 (7- 31.5)	0.04

La evolución de la % de la CVF, basal, al año de seguimiento y al final del mismo, no hay diferencias entre ellas. Los pacientes fueron seguidos con una mediana de 30.5 meses (IIC: 15 – 42) con un valor mínimo de 6 meses a un máximo de 50 meses. El último mes de seguimiento de cada paciente corresponde al tiempo transcurrido entre la tomografía basal y la de seguimiento. Grafico 1.

**Gráfico 1. La evolución de la % de la CVF, basal, al año de seguimiento y al final del mismo.**



Variable	N	Mean	SD
FVC Basal	20	67.95	24.36234
FVC al año	20	60.15	29.18052
FVC Final	20	67.5	23.2775

## 11. DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica inflamatoria, de carácter autoinmune, progresiva generalmente discapacitante, especialmente sin tratamiento inmunosupresor. Las manifestaciones extra-articulares generalmente tienen impacto en la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. Las manifestaciones pulmonares se presentan generalmente en la población masculina, en nuestro estudio, se observó con mayor frecuencia en el sexo femenino en un 75%, con una relación 3:1, con una mediana de edad 63 años  $\pm$  9.78.

El tabaquismo solo se presentó en un tercio de los pacientes, por lo que en esta cohorte no parece influir en la progresión de la enfermedad intersticial, al igual que factores exposicionales como el humo de leña.

Los síntomas respiratorios caracterizados por tos, expectoración y disnea se presentaron de manera significativa en nuestro estudio, con una mediana de presentación de 12.5 meses vs 18.5 meses de los síntomas articulares, que corrobora lo publicado en relación a que las manifestaciones pulmonares pueden preceder hasta en un 60-70% en los pacientes con AR con un tiempo de evolución menor de 2 años.

El grado de actividad articular en nuestra población estudiada calificada por CDAI, tuvo una mediana de 35 puntos en la evaluación inicial (IIC 5-55 puntos). En este estudio evaluamos la asociación entre el promedio de índices de actividad articular (CDAI) con el grado de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial asociado a artritis reumatoide, observamos que existe una tendencia en la asociación en el grado de extensión total y el grado de extensión de fibrosis con el índice de actividad articular en promedio por CDAI, el grado de inflamación por Kazerooni y Gho no hubo correlación positiva con la actividad articular en el seguimiento. Esto es diferente a lo publicado previamente, en el estudio de Rojas- Serrano donde evaluaron la asociación de entre el CDAI y el grado de inflamación y fibrosis en una primera evaluación en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar- AR. Fueron incluidos 33 pacientes, observándose una correlación positiva entre el CDAI y el grado de vidrio deslustrado ( $r_s = 0.3767$ ,  $P <$

0.028). No hubo una correlación positiva entre el CDAI y el grado de fibrosis por Kazerooni ( $r_s = -0.0747$ ,  $P < 0.6745$ ).

La mayoría de la población se les realizó la determinación perfiles autoinmunes al inicio y en el seguimiento de la enfermedad, 70% tenían un factor reumatoide positivo, mientras que el 65% tenía un anti- CCP positivo. Se encontró que 2 pacientes en el seguimiento tenían anticuerpos SCL-70 positivos, que al final tuvieron como desenlace necesidad de VMI y en una paciente variable de defunción.

En nuestro estudio observamos que los pacientes fueron tratados con metotrexate en un 85% de los casos, en un 45% con terapia combinada con leflunomida y solo el 10% con leflunomida como monoterapia, no se presentaron eventos adversos graves durante el seguimiento de nuestra población. En el estudio previo del Rojas-Serrano y colaboradores, se describió que el uso de esteroides sistémicos a dosis altas, en combinación con terapia FARME, se caracterizó con mejoría y mantenimiento de la función pulmonar evaluada por FVC a los 6 meses de la evaluación. En nuestro estudio observamos que la FVC%, al inicio, al año y al final del seguimiento no hubo diferencias significativas en nuestra población. Esto podría estar justificado por el menor grado de vidrio deslustrado evaluado por TACAR en el seguimiento.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la progresión de la EPID-AR, nosotros logramos hacer la observación que el patrón predominante en el estudio basal de la TACAR es un patrón más inflamatorio (NINE), pero también observamos un cambio en el patrón tomográfico en el seguimiento de nuestra población a un patrón con mayor fibrosis pero con menor extensión de la enfermedad. Esta observación es de importancia que nosotros somos un centro de referencia y que probablemente evaluamos pacientes con mayor grado inflamatorio, sin embargo no hay un cambio en la progresión de la fibrosis a pesar de tratamiento inmunosupresor.

Consideramos que nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, como el tamaño de nuestra muestra, aunque es un grupo homogéneo de enfermedad intersticial asociado a AR, podría ser que nuestra muestra no represente el comportamiento total de la enfermedad intersticial asociado a AR.

## **12. CONCLUSIONES:**

En este estudio concluimos, que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociado a Artritis Reumatoide, en nuestro centro de referencia tienen un patrón inicial más inflamatorio (NINE), que durante su seguimiento hay una disminución de la inflamación y menor extensión de la enfermedad, con un daño residual con mayor fibrosis. La función pulmonar medida por FVC en los pacientes a pesar de la extensión de la fibrosis se mantiene estable. También se concluye en este estudio que no existe asociación entre los índices clinimetricos de actividad articular con el daño pulmonar medido por TACAR.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Smolen J. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2016; 6736; (16):30173-8
- 2- Tracy J, et al. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis. *CHEST* 2014; 146(1):41- 50
- 3- Peláez- Ballestas I et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011; 86:3-8.
- 4- Turesson C. Extra-Articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:360–366.
- 5- Young A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:350–357.
- 6- Aikaterini C. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28:76–82
- 7- David N. et al. Rheumatoid Arthritis associated interstitial lung disease. *European Journal of Internal Medicine.* 2013; 24: 597–603.
- 8- Doyle T. et al. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid Arthritis-associated interstitial lung disease. *CHEST.* 2014; 145: 454–463.
- 9- Fischer A, Solomon J, et al. Lung disease with Anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med.* 2012; 106: 1040–1047.
- 10- Rangel-Moreno, et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2006; 116: 3183–3194.
- 11- Habib H, et al. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2011; 30: 217–221.
- 12- Raghu G, Collard H, Egan J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788–824.
- 13- Flaherty K. et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax.* 2003. 58(2):143-8.
- 14- Quadrelli S, Molinari I, Ciallella I, Spina JC, Sobrina E, Chertcoff J. radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference?. *Respiration.* 2010; 79 (1):32-7.
- 15- Fisher A, et al. mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013; 40(5): 640–646.
- 16- Rojas-Serrano J. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Reumatol Clin.* 2012; 8(2):68-71.
- 17- Conway, et al .Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43;855-860
- 18- 14. C Salliot and D van der Heijde. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1100–1104.

## 14. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS																											
EVOLUCIÓN DE LA NEUMOPATÍA INTERSTICIAL ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE (NIAR).																											
Seguimiento de la función pulmonar y supervivencia de una cohorte de pacientes con NIAR.																											
Registro INER _____																											
Fecha actual: ____/____/____																											
Nombre: _____																											
<b>AL INGRESO:</b>																											
Ingreso INER: ____/____/____	Sexo <input type="checkbox"/> 0:F <input type="checkbox"/> 1:M	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: center;">Años de escolaridad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">6<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">11<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">17<input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">7<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">12<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">18<input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">8<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">13<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">19<input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">9<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">14<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">20<input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">10<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">15<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">Más <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Años de escolaridad				1 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	17 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	18 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>	19 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	14 <input type="checkbox"/>	20 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	15 <input type="checkbox"/>	Más <input type="checkbox"/>
Años de escolaridad																											
1 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>			11 <input type="checkbox"/>	17 <input type="checkbox"/>																						
2 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	18 <input type="checkbox"/>																								
3 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>	19 <input type="checkbox"/>																								
4 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	14 <input type="checkbox"/>	20 <input type="checkbox"/>																								
5 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	15 <input type="checkbox"/>	Más <input type="checkbox"/>																								
Nacimiento: ____/____/____	Peso ____ kg																										
Edad ____ años	Talla ____ cm																										
<b>ANTECEDENTES :</b>																											
	<u>Sí: 1</u> <u>No: 0</u>	DESCRIBA (fecha complicaciones, tratamiento, etc.)																									
Tabaquismo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Inicio ____/____/____ Abandono ____/____/____ Evolución: _____ IT: _____																									
Alcoholismo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Inicio ____/____/____ Abandono ____/____/____ Evolución: _____																									
Humo de leña	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Inicio ____/____/____ Abandono ____/____/____ Hs/año: _____																									
Alergias	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Asma	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
EPOC	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
DM 2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
HTA	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Cáncer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Quirúrgicos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Tuberculosis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Neumonía	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Otros:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
<b>EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD</b>																											
	Inicio (dd/mm/aa)	Semanas																									
Síntomas respiratorios																											
Síntomas articulares																											
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Síntomas al ingreso</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Sí: 1 No: 0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Disnea</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Tos</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Expectoración</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dolor articular</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Síntomas al ingreso		Sí: 1 No: 0		Disnea	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Expectoración	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Dolor articular	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>												
Síntomas al ingreso																											
Sí: 1 No: 0																											
Disnea	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Tos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Expectoración	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Dolor articular	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Hallazgos a la EF</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Sí: 1 No: 0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Crepitantes</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Acropaquias</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Deformidad articular</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Hallazgos a la EF		Sí: 1 No: 0		Crepitantes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Acropaquias	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Deformidad articular	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>														
Hallazgos a la EF																											
Sí: 1 No: 0																											
Crepitantes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Acropaquias	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										
Deformidad articular	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																										

**ARTRITIS REUMATOIDE:**

Fecha de diagnostico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

< 1 año de evolución

> 1 año de evolución

¿Cumplió criterios de ACR/2010 para AR?

SI: 1     NO: 0

¿Cumplió criterios de ARA 1987 para AR?

SI: 1     NO: 0

*La suma de los 4 dominios tiene que ser ≥6 puntos para ser diagnóstica*

*Al menos 4 criterios de 7 deben estar presentes por lo menos 6 semanas*

CRITERIO	Sí: 1	No: 0	PUNTUACION
¿Sinovitis en ≥1 articulación y ausencia de diagnóstico alternativo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
<b>a) Número y lugar de afectación articular:</b>			
1 articulación grande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
2-10 articulaciones grandes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
3 articulaciones pequeñas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
4-10 articulaciones pequeñas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
> 10 articulaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
<b>b) Anormalidades serológicas</b>			
FR (-) y anti CCP (-)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
FR (débil +) y anti CCP (débil +)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
FR (+) y anti CCP (+)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
<b>c) Elevación de reactantes de fase</b>			
PCR normal y VSG normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
PCR anormal y VSG anormal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
<b>d) Duración de la sintomatología</b>			
< 6 semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
≥ 6 semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1

CRITERIO	Sí: 1	No: 0
1.- Rigidez matutina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.- Artritis de ≥3 grupos articulares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.- Artritis de las manos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.- Artritis simétrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.- Nódulos reumatoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.- FR elevado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.- Alteraciones radiológicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**TRATAMIENTO PREVIO**

FARMACO	Sí: 1	No: 0	PERIODO DE ADMINISTRACION	DOSIS
Corticoesteroides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Metrotexate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Azatioprina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Leflunomida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
AINES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Otros:				

**SEROLOGIA**

PRUEBA	PATRON	DILUCIÓN	VALOR	FECHA	REFERENCIA NORMAL/ALTO
ANA					
ANTI ADN	NA	NA			
ANTI RO	NA	NA			
ANTI LA	NA	NA			
FR	NA	NA			
ANTI CCP	NA	NA			

**LABORATORIOS DE INGRESO:**

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Leucos	Creat	FA
PMN (%)	BUN	Bilit
Linfos (%)	Ac. Urico	
Eo (%)	DHL	EGO:
Hb	Albúmina	Proteínas
Hto	TGO	Hb
Plaquetas	TGP	Leucos

**SEGUIMIENTO POR LA CONSULTA DE REUMATOLOGIA**

Fecha	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
CDAI	Puntos						
<b># articulaciones:</b>							
Dolorosas							
Tumefactas							
<b>Valoración global por EVA:</b>							
Por el paciente							
Por el medico							
<b>SUMA</b>							
<b>ACTIVIDAD</b>							
Grave	≥ 23						
Moderada	11-22						
Leve	≤ 10						

**PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO RESPIRATORIO: BASAL Y SEGUIMIENTO**

		BASAL:			Fecha:			Fecha:			Fecha:			Fecha:		
		Predicho	Valor	%												
<b>ESPIROMETRIA</b>	FEV1/FVC															
	FEV1															
	FVC															
	FEF 25-75															

		Predicho	Valor	%												
<b>PLETISMO- GRAFIA</b>	TLC															
	VR															
	CFR															
			Valor	%												

DLCO2																

**GASOMETRIA ARTERIAL: BASAL Y SEGUIMIENTO**

	BASAL:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:
pH							
pCO2							
pO2							
EB							
HCO3							
SaO2							
Ga-AO2							

IMAGEN										
	Fecha: ___/___/___		Fecha: ___/___/___		Fecha: ___/___/___		Fecha: ___/___/___		Fecha: ___/___/___	
	Sí: 1	No: 0								
Normal	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
Vidrio despulido	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
Reticular	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
Nodular	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
Reticulo-nodular	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
Panal de abejas	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
Bronquiectasias	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
Kazerooni:										
Comentario de experto										

LAVADO BRONQUIAL Y BIOPSIA PULMONAR					
LBA			BIOPSIA		
	BASAL:	FECHA:		BASAL:	FECHA:
LINFOCITOS (%)			NIU		
NEUTROFILOS (%)			NINE		
MACROFAGOS (%)			BOOP		
MONOCIOS (%)			NIA		
			DAD		

**TRATAMIENTO ACTUAL**

<b>FARMACO</b>	<b>Sí: 1</b>	<b>No: 0</b>	<b>PERIODO DE ADMINISTRACION (inicio, suspensión, regularidad)</b>	<b>DOSIS</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
<b>Corticoesteroides</b>	!	!			
<b>Metrotexate</b>	!	!			
<b>Azatioprina</b>	!	!			
<b>Leflunomida</b>	!	!			
<b>AINES</b>	!	!			
<b>Hidroxicloroquina</b>	!	!			
<b>Otros:</b>					

**FIN DEL SEGUIMIENTO**

<b>CAUSA</b>	<b>FECHA</b>	<b>SEMANAS AL DESENLACE</b>
<b>! TERMINO DE ESTUDIO</b> Última evaluación Última encuesta		
<b>! NO ACUDIO</b>		
<b>! MUERTE</b>		