



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES
PLEUROPULMONARES EN PACIENTES MESTIZOS
MEXICANOS CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA :
RICARDO ARIEL SABIDO SAURI**

**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
ASESOR DE TESIS Y TITULAR DEL CURSO DE
REUMATOLOGÍA**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Julio 2017



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.

HOJA DE FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA

Dr. José Manuel Conde Mercado

TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA Y ASESOR

Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

DEDICATORIA

A mis padres, Eddy y Miriam, por su amor y apoyo incondicional.

A mis hermanos Roger, Regina y Rafael.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros: Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, Dra. Anna Sofía Vargas Avilés, Dra. Lizbeth Becerril Mendoza y Dr. Aarón Barrera Rodríguez, por todas sus enseñanzas.

CONTENIDO

1.	ABREVIATURAS	1
2.	RESUMEN.....	2
3.	INTRODUCCIÓN	4
-	Definición de artritis reumatoide	4
-	Epidemiología	4
-	Diagnóstico	4
-	Etiología	4
-	Fisiopatología	6
-	Manifestaciones clínicas	9
-	Tratamiento	10
-	Manifestaciones extra-articulares	11
-	Manifestaciones pleuropulmonares	12
-	Enfermedad pulmonar asociada a fármacos	18
-	Tratamiento de enfermedad pulmonar en AR	19
-	Otras manifestaciones pleuropulmonares en AR	20
4.	JUSTIFICACIÓN	23
5.	OBJETIVOS	24
6.	METODOLOGÍA	25
7.	RESULTADOS	28
8.	DISCUSIÓN	33
9.	CONCLUSIÓN	36
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
11.	ANEXOS	41

ABREVIATURAS

ACPA:	anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado
ACR:	american college of rheumatology
AR:	artritis reumatoide
BO:	bronquiolitis obliterante
CSF1R:	factor estimulante de colonias 1R
DHL:	deshidrogenasa láctica
DLCO:	difusión de monóxido de carbono
DNA:	ácido desoxirribonucleico
EULAR:	european league against rheumatism
EPI:	enfermedad pulmonar intersticial
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FARME:	fármacos modificadores de la enfermedad
FR:	factor reumatoide
HLA:	antígeno leucocitario humano
ICAM-1:	molécula de adhesión celular 1
Ig:	inmunoglobulina
IFN:	interferón
IL:	interleucina
LP:	líquido pleural
MexAr:	manifestaciones extra-articulares
MTX:	metotrexate
MMP-7:	metaloproteinasa de matriz 7
NID:	neumonía intersticial descamativa
NINE:	neumonía intersticial no específica
NIL:	neumonía intersticial linfocítica
NIU:	neumonía intersticial usual
NOC:	neumonía organizada
PAD:	peptidil arginil deaminasa
PH:	potencial de hidrógeno
RANK:	receptor activado de factor nuclear κ B
RANK-L:	ligando del receptor activado de factor nuclear κ B
RNA:	ácido ribonucleico
ROS:	especies reactivas de oxígeno
SNP:	polimorfismo de un solo nucleótido
STAT:	activador de señales de transcripción
TCAR:	tomografía computarizada de alta resolución
TNF:	factor de necrosis tumoral
TLR:	receptor toll like
VEGF:	factor de crecimiento endotelial

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica que afecta predominantemente a las articulaciones. Su relevancia en el contexto social está determinada por la incapacidad funcional que puede generar. La mayoría de las manifestaciones son articulares, siendo catalogadas en agudas, subagudas y crónicas, sin embargo un elevado porcentaje (40%) presentará manifestaciones extra-articulares. Presentar una manifestación extra-articular en el contexto de AR es importante ya que determina un incremento en la morbilidad y mortalidad. Dentro de las manifestaciones extra-articulares destaca la afectación del aparato respiratorio, ya que ocupa el segundo lugar en las causas de muerte en los pacientes con artritis reumatoide. No se sabe con certeza cuál es la patogénesis de las manifestaciones pulmonares de artritis reumatoide. A través de hallazgos de laboratorio, histopatológicos y de imagen se han dilucidado numerosas teorías que se abordan más adelante. Una de las teorías propone al pulmón como sitio donde se producen los factores desencadenantes para el desarrollo de la enfermedad.

Las manifestaciones pleuropulmonares de AR presentan un margen amplio de prevalencia e incidencia, esto puede estar ocasionado por los distintos métodos diagnósticos utilizados. Actualmente se ha establecido a la TCAR de tórax como el estudio ideal no invasivo para observar estos cambios. Se ha determinado también que alteraciones en el DLCO predice la aparición de enfermedad pulmonar intersticial, y alteraciones en las pruebas de función respiratoria con obstrucción de la vía aérea. El hallazgo más relevante del sistema respiratorio en artritis reumatoide es una enfermedad intersticial pulmonar, ya que disminuye la supervivencia hasta un 40% a los 5 años. Dentro de los diagnósticos diferenciales de EPI se encuentran las infecciones y la afectación intersticial por el uso de fármacos para el tratamiento de las manifestaciones articulares. El tratamiento para la EPI no está bien establecido, sin embargo se ha observado buena respuesta con glucocorticoides e inmunosupresores tales como azatioprina y ciclofosfamida. Existen también otras manifestaciones respiratorias, entre las que destacan las bronquiectasias y los nódulos reumatoides. En el presente estudio se documentaron los hallazgos tomográficos en 46 pacientes con AR del Hospital Juárez de México y se caracterizaron sus principales variables sociodemográficas, clínicas y bioquímicas. Destaca la presencia de enfermedad pulmonar

intersticial y bronquiectasias, presentando cifras mucho más elevadas respecto a las reportadas en la literatura mundial. Estos hallazgos hacen surgir nuevas dudas respecto a si en nuestra población con artritis reumatoide se presentan con mayor frecuencia alteraciones respiratorias, y si es así que factores están influyendo en esto. Es importante mencionar que la elevada cifra de bronquiectasias reportada en nuestro estudio se puede atribuir a otras causas, por lo que sería necesario realizar estudios a futuro para determinarlo. Se concluye que la frecuencia de manifestaciones pulmonares en nuestros pacientes con artritis reumatoide es elevada y que la mayoría de ellos cursa de forma asintomática, por lo que sería necesario establecer un protocolo de atención y vigilancia para estos pacientes y evitar complicaciones futuras que impacten en la mortalidad y morbilidad.

INTRODUCCION

Definición de artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y sistémica, que afecta comúnmente a las articulaciones causando una destrucción erosiva, progresiva y simétrica del cartílago y hueso, usualmente está asociada a la producción de anticuerpos y tiene un fuerte impacto en la funcionalidad de las personas. ^(1,2)

Epidemiología

La incidencia y prevalencia precisa de esta enfermedad es todo un reto ante inconvenientes como el uso de diferentes métodos de diagnóstico, clasificación e índices de actividad. Otra problemática es la aplicación de estos instrumentos a poblaciones heterogéneas. ⁽³⁾ Se ha determinado que la prevalencia a nivel mundial de AR esta entre 0.2% y 5%. ⁽⁴⁾ En México se ha determinado una prevalencia promedio de 1.6%, siendo hasta 2.4% en algunas regiones. ⁽⁵⁾

Diagnóstico

En 1987 se establecieron los criterios diagnósticos ACR para AR, los cuales fueron diseñados con el fin de discernir entre los pacientes con AR establecida de pacientes con otra artropatía inflamatoria. Presentan una sensibilidad entre el 79 y 80%, con especificidad de 90 a 93%. En el año 2010 se establecieron nuevos criterios de clasificación para AR por ACR/EULAR. Surgieron al presentarse escenarios diferentes tanto en el tratamiento como en el diagnóstico. Entre estos escenarios destacan: la aparición de nuevos fármacos, cambios en la estrategia terapéutica y la aparición de nuevos biomarcadores. Si bien el objetivo de estos criterios no es hacer el diagnóstico de AR, se logran identificar a pacientes con mayor riesgo de presentar una enfermedad persistente y erosiva, beneficiándose de tratamiento temprano. ⁽⁶⁾

Etiología

La artritis reumatoide es una enfermedad que está influenciada por factores genéticos y ambientales. Existe una serie de eventos desencadenados en un contexto genético que induce sinovitis y en consecuencia artritis erosiva, afectándose también órganos extra-articulares. Estudios genómicos han llevado al conocimiento de que muchos alelos producen

susceptibilidad para artritis reumatoide. Desde hace algunas décadas, se ha asociado predominantemente a HLA-DRB1, alelo que contiene una molécula de aminoácidos común QKRAA, que confiere una susceptibilidad particular y que es nombrada epítoto compartido.

⁽⁷⁾ Estudios adicionales han identificado otros locus de HLA que contribuyen a riesgo o protección para padecer esta enfermedad. Por ejemplo en la población del sureste de la India se ha identificado que HLA-DRB1*01, *04, *10 y *14 son alelos relacionados con AR, mientras que HLA-DRB1*03, *07, *11 y *13 son protectores contra el desarrollo de esta enfermedad. El conocimiento de las asociaciones de HLA con manifestaciones articulares severas, extra-articulares o respuesta al tratamiento son importantes para identificar a los pacientes con dicho genotipo, tomar medidas terapéuticas adecuadas, minimizar el riesgo de efectos adversos, reducir la toxicidad y establecer un pronóstico certero.

Además de las asociaciones encontradas con locus HLA, se han documentado más de cien variantes en locus no-HLA y que están implicados en la susceptibilidad para AR. Entre estos se encuentran polimorfismos en el transductor y activador de señales de transcripción (STAT) -4, genes de interleucina 10 y SNP en PSORS1C1, PTPN2 y MIR146A. También se han encontrado asociaciones entre polimorfismos de K469E y G241R de la ICAM-1.

A pesar de todos estos hallazgos, la artritis reumatoide no puede ser explicada únicamente por susceptibilidad genética. Otros mecanismos que intervienen y que continúan bajo intensa investigación son la regulación epigenética, metilación de DNA, modificación de histonas y la regulación de RNA no codificante.

Se ha propuesto que muchos componentes ambientales (tabaquismo, hormonas, infecciones y microbiota) son críticos en la inducción de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. La exposición a tabaquismo es el factor de riesgo de mayor peso asociado a la enfermedad ⁽⁷⁾ El tabaquismo puede ejercer efectos moduladores en los sistemas inmune adaptativo e innato. En un estudio de Sparks *et al se* concluyó que el tabaquismo es un factor de riesgo modificable durante las fases transicionales preclínicas de artritis reumatoide. En adición, se documentó que los familiares de primer grado de pacientes con AR, que fuman más de 10 paquetes/año y con edad menor de 50 años representan el grupo con mayor riesgo de desarrollar una artropatía inflamatoria. El efecto del tabaquismo en la respuesta inmune se ha identificado en la función de linfocitos T colaboradores Th17.

La composición y función de microbiota en la mucosa está estrechamente relacionada con la artritis reumatoide. Numerosos estudios han corroborado disbiosis en pacientes con artritis reumatoide. Por ejemplo, Chen *et al* evidenció que los pacientes con artritis reumatoide presentaban decremento en la diversidad de microbios intestinales comparado con adultos sanos a través del análisis de muestras fecales, estos hallazgos se correlacionaban con la duración de la enfermedad y los niveles de anticuerpos. Estudios más específicos han demostrado la expansión de *Actinobacteria*, *Collinsella*, *Eggerthella* y *Faecalibacterium* en pacientes con artritis reumatoide. En estudios *in-vivo* y *ex-vivo*, se demuestra que la disbiosis incrementa la sensibilidad a artritis a través de la activación de células Th17 en el intestino. Se ha propuesto también que a través de los linfocitos CD4+ con la producción de citocinas inflamatorias como IL-2 e IL-14 promueven la activación y diferenciación de células B. ⁽⁸⁾ Los agentes infecciosos como virus Epstein-Barr, citomegalovirus, proteus, *Escherichia coli* y sus productos también se han vinculado por mucho tiempo con artritis reumatoide sin elucidar por completo sus mecanismos, se sugiere el mimetismo molecular ⁽⁷⁾

Fisiopatología

En los últimos años se ha involucrado a la NETosis. Esta es una primera línea de defensa de los neutrófilos que ocurre en una etapa temprana de la cascada inflamatoria. Las NETs contienen a los patógenos utilizando péptidos granulares microbicidas para destruir factores virulentos. Este proceso consiste en liberar componentes intracelulares (DNA, histonas, proteínas) creando una estructura similar a una red afuera de la célula.

En artritis reumatoide, los neutrófilos muestran un incremento espontáneo de NETosis y se asocia con el incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), elastasa, mieloperoxidasa, y alteraciones de la morfología nuclear. Dentro de los componentes de la NET se encuentran antígenos citrulinados bien establecidos para los ACPA. Se ha demostrado que células B diferenciadas dentro de estructuras linfoides ectópicas sinoviales frecuentemente atacan proteínas generadas durante la NETosis en neutrófilos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide. Con esto, se sugiere que la NETosis es una fuente de antígenos citrulinados. También se ha estudiado que la NET es capaz de promover las células Th1 para la producción de IFN-gamma modulando la actividad y maduración de células dendríticas.

Se ha propuesto a la autofagia como un mecanismo involucrado en la patogénesis de AR. Aquella es un proceso endógeno necesario para el reciclaje de organelos y mantener la homeostasis celular. Durante la autofagia partes del citoplasma y organelos son encapsulados en vacuolas llamadas autofagosomas, las cuales se fusionan con lisosomas para degradar el material incorporado. Se ha demostrado el rol de la autofagia en la generación de péptidos citrulinados. La tasa de autofagia esta significativamente incrementada en las células CD4+ de los pacientes con artritis reumatoide.

La inmunidad innata tiene participación en la fisiopatología de artritis reumatoide durante la inflamación crónica del sinovium. En este contexto, el factor estimulante de colonias (CSF1R) tiene una función esencial en la destrucción articular ya que promueve la supervivencia, proliferación y diferenciación de células mieloides. Es necesario también para la osteoclastogénesis y la osteolisis inducida por TNF. El enlace con la inmunidad innata se ha sugerido con la presencia de receptores TLR expresados en las articulaciones de los pacientes con RA.

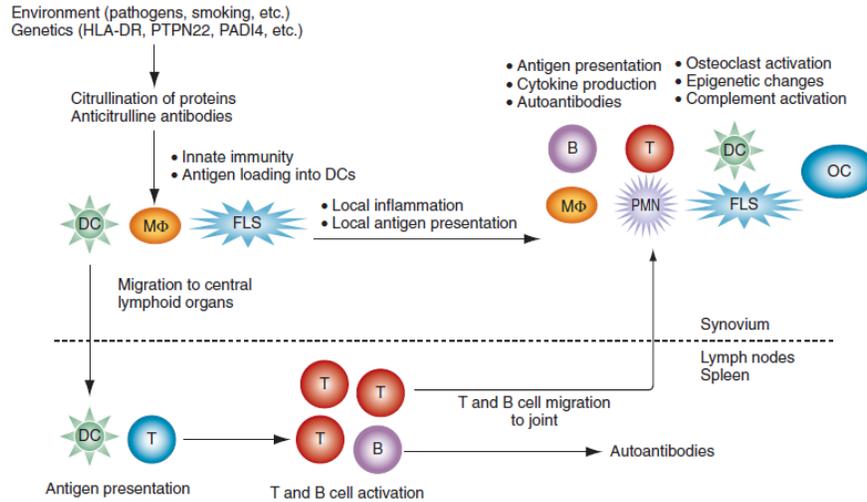
En el tejido sinovial, los sinoviocitos tipo B juegan un papel importante en la destrucción articular. Durante la inflamación crónica son estimulados a migrar desde el sinovium afectado al tejido sano contribuyendo a diseminar la inflamación a otras articulaciones. Otro de sus mecanismos patológicos en artritis reumatoide radica en la invasión la matriz extracelular y secreción de metaloproteinasas. La activación de estos sinoviocitos tipo B esta atribuida a: citocinas, interacción célula-célula o activación de TLR2, TLR4 y TLR3. Después de su activación estas células ejercen una actividad proinflamatoria sintetizando citocinas, quimiocinas, prostanoïdes y óxido nítrico. Junto con los sinoviocitos y los osteoclastos, los mastocitos juegan un papel relevante en la fisiopatogenia de la AR. Tiene un rol en la inflamación, fibrosis y angiogénesis. Los estudios recientes los involucran en las fases preclínicas de la enfermedad.

En la inmunidad adaptativa, una alteración en el balance efector y regulador de los linfocitos lleva a una respuesta autoinmune aberrante. EL rol de Th17 en la inducción y mantenimiento de la inflamación está bien establecido. La IL-23, una citocina clave para las células Th17 se

encuentra incrementada en la circulación de paciente con artritis reumatoide. A través de IL-17, IL-21 e IL-22 se establecen una red compleja de señales intracelulares. Otra subpoblación de células T involucrada en la patogénesis de AR está representada por los linfocitos T colaboradores, que se encuentran fisiológicamente en las estructuras linfoides secundarias y centros germinales. Estas células son capaces de producir CXCL13 que es una quimiocina que organiza la neogénesis linfoide ectópica.

El principal rol patogénico de los linfocitos B es la producción de anticuerpos, principalmente dirigidos hacia proteínas propias citrulinadas. Los anticuerpos ACPA muestran un residuo aminoácido glucosilado en su dominio variable que mejora su afinidad a antígenos citrulinados. Los ACPA pueden presentarse muchos años antes del inicio de artritis y los pacientes con estos anticuerpos tienen un pronóstico menos favorable comparado con los pacientes que no lo tienen. ⁽⁷⁾ Se ha determinado que los sinoviocitos tipo B pueden producir cinco diferentes isotipos de PAD. Esta es una enzima que produce una modificación postraduccional, específicamente la citrulinización de proteínas. Dentro de ellas PAD2 esta incrementada y se correlaciona con la actividad de la enfermedad y los ACPA. En este contexto, destaca la capacidad de *Porphyromonasgingivalis* para inducir citrulinización vía PAD4 en la patogénesis de artritis reumatoide, un ejemplo de mimetismo molecular entre antígenos microbianos y autoantígenos.

Muchos mediadores solubles a diferentes niveles regulan las respuestas de inmunidad innata y adaptativa durante la artritis reumatoide. De estos mediadores, el factor de necrosis tumoral es la principal citocina involucrada. Otras citocinas involucradas en la destrucción articular y del cartílago son la IL-1 e IL-6. Estas citocinas son producidas por una gran cantidad de células, pero principalmente por macrófagos activados y sinoviocitos tipo B. Una de sus principales funciones es que inducen la generación de células Th17 desde células T naive. La IL-6 está involucrada en la patogenia al actuar en los neutrófilos y osteoclastos en los cuales promueve la diferenciación por mecanismos dependientes y no dependientes de RANK-L. También actúa en sinergia con IL-1B y TNF para producir VEGF. Dentro de la familia IL-6, IL-12, IL27, esta última induce a los monocitos liberar IL-1B, TNF-a, IL-8 e IL-12 que puede contribuir a la diferenciación de Th1 naive en CDT4+ para secretar IL-10 e IL-17. ⁽⁸⁾



Tomado de: Firestein GS, Budd RC, Gabriel S E, McInnes IB, O'Dell R. Kelley textbook of rheumatology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/daunders2013.

El estado de inflamación crónica previamente comentado está asociado a un incremento en las tasas de enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide (tasa de mortalidad de 1.5), sin estar explicado por los factores de riesgo tradicionales. Las citocinas, reactantes de fase aguda, complejos inmunes y lípidos alterados pueden incrementar la activación endotelial, inestabilizar la placa de ateroma e inducir una resistencia a la insulina, resultando en un síndrome metabólico inflamatorio. El efecto inflamatorio en artritis reumatoide también afecta al cerebro, hígado, pulmones, glándulas exocrinas, músculos y huesos. ⁽⁷⁾

Manifestaciones clínicas

El inicio de las manifestaciones clínicas puede ser súbito, gradual o de evolución intermedia entre estos extremos. El inicio gradual es el más común hasta en un 50% de los casos, y el inicio súbito se registra entre un 10 a 25%. La artritis reumatoide se presenta principalmente como una enfermedad articular, donde una o más articulaciones pueden estar afectadas. La afectación articular abarca desde un espectro agudo donde se pueden englobar; derrame articular, sinovitis y proliferación sinovial, siendo la manos (articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) las más comúnmente afectadas. Ejemplos de manifestaciones articulares subagudas son tenosinovitis y dedos en gatillo. Si la

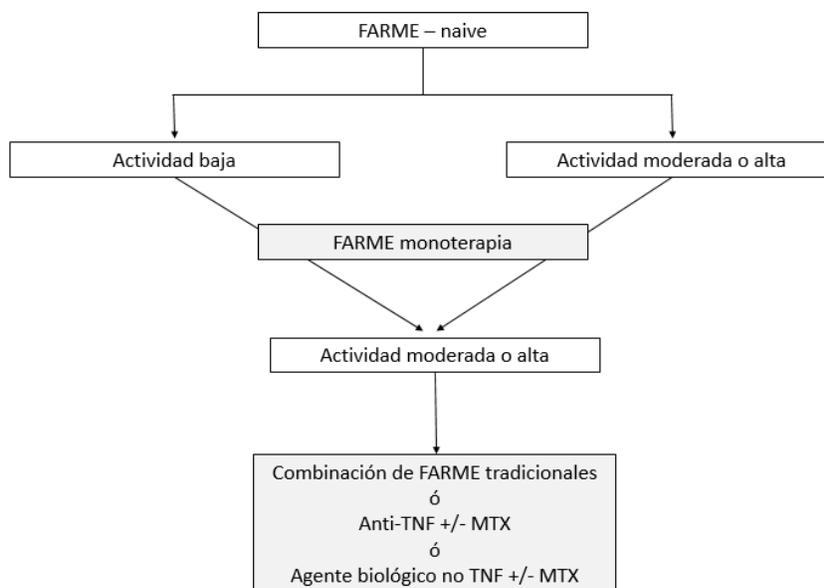
enfermedad progresa con daño articular repetido por inflamación se presentaran daños crónicos que condicionaran secuelas como deformidades, alteraciones en la marcha con osteoartritis secundaria, compromiso de tejidos blandos o neurológico subyacente. ⁽³⁾

Tratamiento

El tratamiento de las manifestaciones articulares de AR está basado en objetivos (*treat to target*), en donde la meta es tener al paciente en actividad baja o remisión. Son cuatro principios generales y diez recomendaciones ⁽⁹⁾

Principios generales	
1	El tratamiento de artritis reumatoide debe ser basado en decisiones compartidas entre el paciente y el reumatólogo
2	El objetivo primario del tratamiento del paciente con artritis reumatoide es maximizar la calidad de vida a largo plazo a través del control de los síntomas, prevención del daño estructural y normalización de la función y participación social
3	Eliminar la inflamación es la vía más importante para alcanzar estas metas
4	El tratamiento dirigido a objetivos es a través de la medición de la actividad y el ajuste de la terapia para optimizar los resultados
Recomendaciones en el tratamiento de AR basando en evidencia y opinión de expertos	
1	El objetivo primario de tratamiento en artritis reumatoide debe ser el estado de remisión clínica
2	La remisión clínica está definida como la ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria de la enfermedad
3	Mientras la remisión sea un objetivo claro, basándose en la evidencia disponible la actividad baja de la enfermedad puede ser una alternativa terapéutica aceptable
4	Hasta que el tratamiento deseado se alcance, la terapia farmacológica debe ser ajustada al menos cada 3 meses
5	La medición de la actividad de la enfermedad debe ser obtenida y documentada regularmente, tan frecuente como una vez al mes para los pacientes con alta/moderada actividad.
6	El uso de instrumentos validados para medir la actividad de la enfermedad, que incluye la valoración articular, se necesitan en la práctica clínica diaria para guiar el tratamiento.
7	Los cambios estructurales y funcionales deben ser considerados cuando se haga una decisión clínica además de utilizar los índices de actividad.
8	El objetivo del tratamiento deseado deberá mantenerse en el curso de la enfermedad
9	La elección de instrumentos de medición de actividad de la enfermedad y el nivel de objetivos deben ser influenciados por las comorbilidades y los factores relacionados al paciente así como los riesgos asociados a fármacos.
10	Los pacientes deben estar informados apropiadamente sobre el objetivo de tratamiento y la estrategia planeada para alcanzar este objetivo bajo la supervisión de un reumatólogo.

Los fármacos actualmente recomendados para el tratamiento de AR son: FARME (metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), agentes no anti-TNF (abatacept, rituximab y tocilizumab) y glucocorticoides. Es importante mencionar que el metotrexate es el tratamiento de primera línea de no existir contraindicaciones.



Tomado de Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA Treatment Recommendations. Arthritis Care & Research. Enero de 2016; 68 (1):1-25

A la hora de elegir el tratamiento farmacológico es importante categorizar al paciente en: a) artritis reumatoide temprana y b) artritis reumatoide establecida. Situación que es relevante al elegir tofacitinib dentro de las opciones terapéuticas posterior a la falla terapéutica con un FARME no biológico ⁽¹⁰⁾

Manifestaciones extra-articulares

En artritis reumatoide, a pesar de que las manifestaciones articulares (daño e inflamación articular) son las más frecuentes, es importante saber que las manifestaciones extra-articulares (MexAr) se presentan entre un 17.8% a 50.1%, y la relevancia de este hecho es que se asocia con peor pronóstico en la evolución. En otras series se ha documentado que

hasta un 40% de los pacientes con AR presentaran manifestaciones extra-articulares en algún momento de la evolución de la enfermedad. Entre estas manifestaciones destacan: nódulos reumatoides, enfermedad intersticial pulmonar, escleritis, epiescleritis, derrame pleural, pioderma gangrenoso, miocarditis, derrame pericárdico, amiloidosis, vasculitis y síndrome de Felty. Se reporta que estas MexAr (excluyendo los nódulos reumatoides) se presentan en 1 de 100 pacientes con artritis reumatoide establecida. Se han identificado algunos factores predictivos como: tabaquismo, factor reumatoide, ACPA y HLA-DRB1*04^(3, 11) La MexAr más común son los nódulos reumatoides subcutáneos (31%), seguido de síndrome de Sjögren secundario (9.6%), enfermedad intersticial pulmonar (5.0%), pericarditis (2.6%) y pleuritis (1.9%).⁽²⁾

Manifestaciones pleuropulmonares

Destaca la presencia manifestaciones pleuropulmonares como parte de actividad extra-articular ya que se ha documentado que hasta un 18% de la mortalidad en AR es secundaria a causas respiratorias.⁽¹²⁾ En 1903, Toyosima *et al* reportaron el resultado de un estudio basado en 1246 necropsias de pacientes con artritis reumatoide encontrando que el pulmón es la segunda causa de muerte (18%) solo después de las causas infecciosas (27%).

Las complicaciones pulmonares de la artritis reumatoide fueron inicialmente descritas en 1948 por Ellmon y Ball. Ellos describieron tres pacientes con poliartritis y neumonía intersticial. Dos de ellos tuvieron un desenlace fatal secundario al compromiso pulmonar.⁽¹³⁾

La AR puede afectar al sistema respiratorio manifestándose como: enfermedad pulmonar intersticial, pleuritis, derrame pleural, nódulos reumatoides, síndrome de Caplan, bronquiectasias, vasculitis, hipertensión pulmonar, afección de la pared torácica y músculos respiratorios.^(12, 14)

Estos hallazgos son variables de acuerdo a la población estudiada y los métodos estudiados. Por ejemplo, en estudios con TCAR como método diagnóstico, Jardin *et al* reportaron anormalidades en la mitad de la población con artritis reumatoide, en contraste con Cortet y McDonagh quien documentan hasta un 80.8% (75% de estos sin síntomas) y Nadiah *et al* que reporta un 30%.⁽¹⁵⁾

En la era antes de la TCAR o pruebas de función respiratoria la prevalencia de EPI asociada a AR basada en los exámenes de telerradiografía de tórax era de solo 1 a 5%. En contraste, el reporte de análisis histológico de biopsias pulmonares de pacientes con artritis reumatoide encontraba anormalidades en el 80% de los casos. Hasta le fecha, muchos pacientes con alteraciones pulmonares no se diagnostican y la prevalencia se considera esta infraestimada. En el aspecto costo-beneficio, se ha utilizado la TCAR para el diagnóstico de EPI en AR. Actualmente se han establecido encontrar anormalidades pleuropulmonares entre un 40 a 70%.⁽¹⁶⁾

En la mayoría de los pacientes con EPI asociado a AR las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo con capacidad vital forzada disminuido. El DLCO se ha descrito disminuido en más de un 40% de los pacientes con artritis reumatoide sin síntomas pulmonares y se ha reportado como la prueba más sensible para predecir la presencia de EPI en la TCAR.

En otro estudio se encontraron anormalidades pulmonares por TCAR en más de la mitad de los pacientes (71.4%), de los cuales el 67.4% no tenían síntomas respiratorios. Se encontró un 45% con EPI y 8.3% con enfermedad obstructiva⁽¹⁵⁾

La TCAR se ha establecido como como método estándar no invasivo para diagnosticar EPI asociada a AR. Los resultados de la TCAR han mostrado correlación estrecha con las biopsias. Si bien se ha demostrado que la biopsia de pulmón es la mejor forma de establecer el diagnóstico de certeza, sus riesgos potenciales no la hacen el método preferido. Es importante destacar que las biopsias transbronquiales no son útiles para el diagnóstico.

La enfermedad pulmonar intersticial es la manifestación pulmonar más frecuente en artritis reumatoide y su forma de presentación es parecida a las neumonías intersticiales idiopáticas. En un estudio se estableció que la actividad de la AR se asocia a la presencia de vidrio despulido en la TCAR de pacientes con enfermedad intersticial pulmonar y AR.⁽¹⁴⁾ Los patrones histológicos de EPI que se pueden encontrar en AR son: a) neumonía intersticial usual (NIU; reticulación y patrón en panal de predominio en las bases y zonas periféricas),

b) neumonía intersticial no específica (NINE; predomina vidrio delustrado y reticulación en zonas periféricas y basales, pudiendo aparecer también bronquiectasias de tracción y muy escaso panal), c) neumonía organizada (NOC; consolidaciones del espacio aéreo con vidrio delustrado y pueden existir nódulos centrolobulillares), d) neumonía intersticial descamativa (NID), e) bronquiolitis obliterante (BR) f) neumonía intersticial linfocítica (NIL).⁽¹²⁾ El patrón histológico más frecuente es NIU, ⁽¹⁷⁾ seguida de NINE y después NOC. Como se ha mencionado previamente, la prevalencia de EPI cambia de acuerdo a los criterios e instrumentos utilizados para hacer el diagnóstico, por ejemplo en autopsias se demuestra hasta un 35% de prevalencia mientras que en cribados por TCAR se encuentra casi en el 20% y en radiografía de tórax solo un 3.7%. ⁽¹²⁾ La supervivencia de estos pacientes se ve afectada principalmente por la edad al diagnóstico, siendo los de peor pronóstico los mayores de 65 años con NIU. ⁽¹⁷⁾

La importancia de las EPI en artritis reumatoide radica en el pronóstico, ya que los pacientes presentan una supervivencia media entre 2.6 y 8.2 años después del diagnóstico. Otros datos mencionan que la supervivencia media de los pacientes con EPI y artritis reumatoide es menor al 40% en 5 años

En general la prevalencia reportada de EPI es muy variada y está entre el 4 al 50%. Esto probablemente por la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y los pacientes subdiagnosticados con síntomas leves o moderados. Se ha establecido que entre un 33 a 67% de los pacientes con AR y EPI se encuentran asintomáticos.

No todas las manifestaciones respiratorias en pacientes con AR son atribuibles a la enfermedad, por lo que el diagnóstico diferencial es muy importante, y puede ser difícil considerando que el involucro pulmonar no es exclusivo de la AR, también es una complicación severa de otras enfermedades reumáticas. Los diferenciales más importantes son las infecciones oportunistas que están conectadas con los tratamientos inmunosupresores, que pueden simular EPI. Los patógenos que puede mimetizar una EPI son *pneumocystis jirovecii*, hongos e infecciones virales como Epstein-Barr y citomegalovirus. ⁽¹⁸⁾

Se han realizado un creciente número de estudios que han sugerido que el inicio de la enfermedad puede ocurrir en sitios diferentes a las articulaciones. Específicamente se habla de que el desencadenante de la enfermedad puede estar ocurriendo en el pulmón.

Se han encontrado otros factores de riesgo para EPI asociada a AR, y algunos de ellos podrían tener un rol patogénico importante. Por ejemplo, los niveles séricos de la metaloproteinasa de matriz 7 (MMP-7) e interferón gamma inducen una quimiocina llamada CXCL10, la cual parece ser muy específica de EPI asociada a AR. La proteína 16 inducible por interferón (IFI16) se encontró incrementada en el suero de pacientes con artritis reumatoide comparados con controles sanos, y su positividad se asoció a la presencia de EPI. Se ha identificado una proteína citrulinada de choque térmico 90 (Hsp90), y los ACPA dirigidos contra ella parecen ser muy específicos de enfermedad pulmonar en artritis reumatoide comparado con enfermedad mixta del tejido conectivo. Se reporta que los anticuerpos citrulinados contra HsP90 tienen una especificidad de al menos 96% para EPI asociada a AR. Existen pacientes con anticuerpos específicos para AR sin evidencia de compromiso articular y alteraciones en las vías aéreas, así como pacientes con manifestaciones pulmonares como presentación de la enfermedad. Lo anteriormente mencionado ha llevado a pensar que el desencadenante de los eventos patogénicos en AR puede ocurrir en el pulmón.

También existe la hipótesis de inflamación crónica de la mucosa respiratoria, se refiere a que es un desencadenante potencial para la autoinmunidad en artritis reumatoide, esto basándose en el incremento de la prevalencia de ACPA IgG e IgA así como FR IgG e IgA, independientemente del tabaquismo, género y edad en pacientes con bronquiectasias comparados con controles sanos. Se ha observado que los pacientes con bronquiectasias y doble positividad de anticuerpos para AR tienen una mayor tasa de desarrollo de la enfermedad comparada con controles sanos. También mantiene la hipótesis de que los péptidos citrulinados son expuestos a células inmunes como consecuencia de apoptosis seguida de NETosis.

Se ha establecido una hipótesis de como es el proceso de esparcimiento hacia las articulaciones que lleva a la inflamación sinovial crónica. Destacan cuatro aspectos: a)

mimetismo molecular (se ha demostrado que el pulmón y las articulaciones comparte proteínas citrulinadas como péptidos de vimentina), b) esparcimiento del epítotope, c) migración de linfocitos T a las articulaciones y d) depósito de complejos inmunes (son capaces de producir TNF-a por macrófagos)

El tabaquismo puede estar directamente asociado al dañar el epitelio respiratorio y las células endoteliales vasculares, estimulando la citrulinización a través de enzimas PAD. Sin embargo existen pacientes con afectación pulmonar y no fumadores, lo que sugiere otros factores involucrados.

El infiltrado celular en EPI asociado a AR esta frecuentemente organizado en agregados nodulares linfoides similares a los que se encuentran en el tejido sinovial. Estas estructuras linfoides están involucradas en la presentación de antígenos y son capaces de montar una respuesta inmunológica adaptativa. Interesantemente un número incrementado de folículos peribronquiales de células B se han correlacionado con el tabaquismo. Las estructuras foliculares están generalmente acompañadas de infiltración difusa en el intersticio pulmonar por células plasmáticas que pueden contribuir a una respuesta humoral inmune a través de la producción de ACPA. Estos complejos antígeno-anticuerpos en células presentadoras de antígeno llevan a la producción de citocinas inflamatorias que incluye TNF alfa. Los linfocitos T son esenciales para apoyar a la activación de las células y la subsecuente diferenciación después de la exposición de antígenos. En contra de alguna de estas hipótesis se menciona que existen pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial que no presentan anticuerpos en el suero. Se han establecido algunas explicaciones para este escenario. Entre ellas se han mencionada que muchos anticuerpos ACPA no son detectados por los kit de laboratorio, por lo que no se debe dar por hecho la ausencia de anticuerpos contra proteínas citrulinadas. También es importante investigar sobre moléculas no citrulinadas involucradas en la patogénesis de EPI, ya sea de forma consecuente o independiente de la autoinmunidad. (16, 19, 20)

Otros autores han sugerido que los linfocitos T CD8 también son importantes en el desarrollo de fibrosis pulmonar en artritis reumatoide. Esto está sustentado en un reporte en el que el tabaquismo incrementa el número de estas células en el pulmón. ⁽¹⁹⁾

Se tiene evidencia de que los pulmones de pacientes que desarrollan EPI asociado a AR son profibróticos y presentan concentraciones elevadas de factor de crecimiento derivado de plaquetas, transformando el factor de crecimiento beta y el interferón gamma. Otras investigaciones sugieren el rol de IL-33, que se ha encontrado elevado en el suero de pacientes con EPI asociada a AR. Se ha mencionado que puede actuar regulando células T mediando la respuesta inmune y la expresión de citocinas derivadas de células T cooperadoras. ⁽¹⁶⁾

Los hallazgos radiológicos e histopatológicos de las manifestaciones pulmonares en artritis reumatoides apoyan un intenso remodelado tisular muy seguramente secundario a inflamación local. Se ha investigado a IL-4, quien es capaz de estimular la proliferación y diferenciación de fibroblastos y células epiteliales, estando también involucrada en el cambio de Th1 a Th2 dentro de la respuesta inmunitaria. Se reportó un estudio donde pacientes con EPI asociada a AR mostraban niveles más altos de IL-4 en el lavado bronco-alveolar comparados con los que no presentaban compromiso pulmonar. ^(19, 21)

A pesar que la mayoría de las características histopatológicas de las manifestaciones pleuropulmonares de AR son inespecíficas, dos manifestaciones primarias sobresalen en las nuevas revisiones. La primera de ellas es la elevada frecuencia de agregados linfoides y folículos con centros germinales en la biopsia de pulmón (asociado a alteraciones en vías aéreas, pleura y fibrosis) y la segunda es que muchas biopsias pulmonares de pacientes con AR muestran cambios histológicos agudos, subagudos y crónicos de forma concurrente. Al encontrar estas características histológicas es importante descartar una enfermedad pleuropulmonar en el contexto de artritis reumatoide. ⁽²²⁾

Enfermedad pulmonar asociada a fármacos

Existe evidencia sobre casos de EPI causado por medicación utilizada para el tratamiento de las manifestaciones articulares. Destaca el metotrexate, que está considerado como el tratamiento de primera línea en la mayoría de las regiones del mundo. Existen numerosos reportes que indican que se relaciona al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial. Se describe esta EPI asociada a MTX como infiltrados bilaterales con un patrón tanto alveolar como intersticial, de predominio basal. Esta entidad clínica, ocurre predominantemente en pacientes con una enfermedad pulmonar pre-existente. Autores sugieren que los pacientes japoneses son más susceptibles y que existen factores de riesgo como HLA-A*31:01.

El rol del MTX en el desarrollo de EPI en pacientes con AR permanece en debate porque los estudios que han demostrado asociación, no son capaces de demostrar causalidad. Una posibilidad es que la severidad de la AR sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPI. También existen estudios que ha fallado en demostrar la asociación entre MTX y EPI en AR.

La EPI asociada a MTX es muy difícil diferenciar de infecciones atípicas y virales, predominantemente en fases iniciales, y la suspensión del FARME con el tratamiento antimicrobiano suelen ser concurrentes, por lo que es difícil también determinar la verdadera causa de infiltrados pulmonares.

Leflunomide también se ha asociado al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial, la cual se describe típicamente con un patrón NINE. Sawada *et al* encontraron que hasta un 61% de los pacientes que recibieron leflunomide desarrollaron EPI o una exacerbación de esta, siendo el tabaquismo o dosis de carga factores independientes. De igual forma se mantiene la controversia, ya que leflunomide es generalmente un fármaco de segunda línea, y se usa principalmente en pacientes con actividad moderada y alta que ya han recibido metotrexate. Por tal motivo en muchas series resulta difícil distinguir la asociación de causalidad de EPI inducida por leflunomide.

Los anti-TNF como etanercept, infliximab, certoizumab y adalimumab se han asociado con el desarrollo de EPI en pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Los hallazgos han sido granulomatosis sarcoidosis-like, neumonía organizada y exacerbaciones de EPI pre-existentes. Sin embargo, la mayoría de la evidencia relacionada con los anti-TNF proviene de reportes de caso o series de caso pequeñas en las cuales la causalidad no puede ser determinada y los procesos infecciosos no pueden ser siempre descartados.

Se han asociado otras drogas con EPI en AR con baja evidencia. Entre ellas destacan las sales de oro y los AINE con los cuales se ha documentado neumonía organizada. La pencilamina se ha asociado a bronquiolitis constrictiva y la bucilamina con opacidades difusas en vidrio despolido. El tacrolimus y la azatioprina se han asociado a exacerbación de EPI preexistente.

(16)

Tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial en artritis reumatoide

No existe un consenso o guías internacionales para el tratamiento de la EPI asociada a AR. Se toman las bases terapéuticas del tratamiento de la EPI idiopáticas. El tratamiento se basa en el tipo histológico y las características del paciente, siendo las NINE más que las NIU las que obtienen una mejor respuesta terapéutica. Pacientes con síntomas severos, reserva pulmonar limitada, síntomas rápidamente progresivos o disminución de la función pulmonar requiere tratamiento a la brevedad. Tradicionalmente el tratamiento ha sido con altas dosis de glucocorticoides con o sin fármacos ahorradores de corticoides. Después de al menos 4 meses de tratamiento, se ha observado mejoría acumulada en la capacidad vital forzada. El uso de anti-TNF continúa siendo controversial, su eficacia en mejorar la función pulmonar continúa siendo indeterminada.

Algunos autores sugieren el uso de ciclofosfamida combinado con metilprednisolona en casos de enfermedad extensa y rápidamente progresiva. En este esquema se sugiere continuar con mantenimiento a base de azatioprina y dosis bajas de prednisona hasta que se obtenga una respuesta.

Debido a los datos que asocian MTX y los anti-TNF con EPI asociada a AR no se recomienda el uso de dichos agentes cuando exista una enfermedad pulmonar pre-existente en pacientes con artritis reumatoide

Otras manifestaciones pleuropulmonares en artritis reumatoide

Los nódulos pulmonares reumatoides, los cuales que pueden observarse hasta en el 22% de las TCAR, aumentando su prevalencia en las autopsias. Se encuentran generalmente en pacientes con enfermedad de larga evolución, fumadores y títulos elevados de factor reumatoide. Suelen ser asintomáticos y se localizan principalmente en los lóbulos superiores y en situación subpleural. Pueden aparecer de forma solitaria o en racimos, siendo su diámetro desde algunos milímetros hasta varios centímetros. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con una neoplasia, metástasis o enfermedades granulomatosas. Su pronóstico es bueno y no es frecuente la presencia de complicaciones como neumotórax, pnoneumotórax o fistula broncopleurale. El diagnóstico de certeza es el histológico. Los nódulos reumatoides son considerados la forma más específica de involucro pulmonar en AR y son más comunes en pacientes con nódulos en la piel. Las causas infecciosas deben ser excluidas con las tinciones apropiadas y cultivos correspondientes. ^(22, 23)

El derrame pleural estima una prevalencia entre el 5 y 20% durante algún punto en la evolución de la enfermedad. La prevalencia en estudios posmortem varía entre un 40 a 70%. Puede aparecer como dolor pleurítico, fiebre o disnea de esfuerzo. Suele ser unilateral afectando con más frecuencia al lado derecho y es bilateral en el 25% de los casos. El líquido pleural contiene habitualmente glucosa baja o normal, pH y proteínas bajas, y DHL elevada. El FR en el LP es positivo habitualmente y de forma aguda existen polimofronucleares y en las crónicas linfocitos. ⁽²³⁾

La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con artritis reumatoide es variable y oscila entre 0 a 30%. Las bronquiectasias son un desorden pulmonar originado por la dilatación irreversible segmentaria y subsegmentaria de las vías aéreas. Estas vías aéreas dañadas dan lugar a infecciones bacterianas recurrentes que pueden convertirse en crónicas. La respuesta inflamatoria lleva a mayor daño tisular que ocasiona un círculo vicioso. En la población

mundial, la incidencia anual de bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística se ha reportado entre 1.3/ 1000 y tiende a ser más elevada en regiones con bajo nivel socioeconómico. ⁽²⁴⁾

Las bronquiectasias representan una enfermedad con un amplio grupo de factores etiológicos, con pacientes compartiendo diferentes manifestaciones clínicas, respuestas al tratamiento y evolución clínica. Las etiologías más comunes incluyen infecciones respiratorias (neumonía bacteriana o tuberculosis), aspergilosis broncopulmonar, alteraciones en el aclaramiento ciliar (discinesia biliar primaria), inmunodeficiencias y otras enfermedades (enfermedades autoinmunes). Siendo la causa idiopática junto con la posinfecciosa las que abarcan un 50 a 70%. Hasta el momento no existe consenso sobre el mínimo de estudios a realizar para identificar bronquiectasias y su etiología. De acuerdo a un reciente meta-análisis respecto a la etiología de las bronquiectasias se encontró lo siguiente: a) idiopático 44.8%, pos infecciosos 29.9%, inmunodeficiencia 5%, EPOC 3.9% y enfermedades del tejido conectivo 3.8%. ⁽²⁵⁾

De acuerdo a otro metanálisis publicado por Gao *et al* la identificación de la etiología de las bronquiectasias cambia el manejo y tratamiento solo en un 18% de los casos. Sin embargo en el caso de las enfermedades reumáticas, específicamente artritis reumatoide, la colonización por ciertos organismos es causa de infecciones respiratorias de repetición, lo que es importante si se tiene en cuenta el tratamiento inmunosupresor en la enfermedad de base. ⁽²⁶⁾

En pacientes con artritis reumatoide, se encontraron manifestaciones obstructivas como bronquiectasias en un 28.5% por TCAR. En dos estudios, de Perez y Cortet, se encontró que las tasas de enfermedad de vía área pequeña fueron de 8% y 13% respectivamente, y que se asociaban a bronquiectasias. ⁽¹⁵⁾

El síndrome de Caplan representa una asociación de nódulos pulmonares y pneumoconiosis en pacientes con artritis reumatoide. Los nódulos que no presentan un compromiso pulmonar funcional no necesitan ser tratados a menos que se encuentren infectados o con una fistula ⁽²³⁾.

Otras alteraciones menos frecuentes son: a) vasculares (hemorragia alveolar difusa) la cual están generalmente asociadas a una patología del parénquima y b) bronquiolitis obliterante, que es poco frecuente pero grave, caracterizado por obstrucción de la vía aérea pequeña, con sintomatología de tos no productiva y disnea progresiva. ⁽¹²⁾

JUSTIFICACION

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, sistémica y crónica que afecta comúnmente a las articulaciones. Tiene un fuerte impacto en la funcionalidad de las personas. En México se ha determinado una prevalencia promedio de 1.6%. Las manifestaciones extra-articulares (MexAr) se presentan entre un 17.8% a 50.1% durante la evolución de la enfermedad y conlleva un peor pronóstico. La tercera manifestación extra-articular más común son las pulmonares, caracterizada por enfermedad pulmonar intersticial hasta en un 5%. El resto de las manifestaciones pleuropulmonares presenta una frecuencia muy variable de acuerdo a las series. La evidencia señala hasta que hasta un 18% de la mortalidad en AR es secundaria a causas pleuropulmonares. En diversos estudios alrededor del mundo se han establecido la frecuencia de las principales manifestaciones pleuropulmonares en artritis reumatoide, sin embargo existe poca evidencia en Latinoamérica y específicamente en nuestro país. Determinar estas manifestaciones extra-articulares llevaría a una mejora en la búsqueda intencionada de estas alteraciones, con un mejor protocolo de atención y vigilancia para evitar un incremento en la mortalidad y morbilidad. Este estudio descriptivo puede servir como base para futuros proyectos analíticos y experimentales, en búsqueda de asociaciones con factores ambientales o genéticos, que posteriormente puedan ser aplicados y llevados a blancos terapéuticos y de tamiz para tratamiento temprano. En el aspecto económico, las aplicaciones futuras de estos hallazgos ayudarían a disminuir, a través de acciones preventivas, los costos por medicación, hospitalización e incapacidad funcional. Por estos motivos consideramos necesario identificar la presencia de manifestaciones pleuropulmonares en los pacientes con artritis reumatoide del Hospital Juárez de México, así como la identificación de sus principales características demográficas, clínicas y bioquímicas.

OBJETIVOS

- Objetivo primario:
 - Determinar la frecuencia de manifestaciones pleuropulmonares en pacientes mestizos mexicanos con artritis reumatoide

- Objetivos secundarios:
 - Identificar el tipo de manifestaciones pleuropulmonares de pacientes mestizos mexicanos con artritis reumatoide del Hospital Juárez de México

 - Describir las características sociodemográficas de pacientes mestizos mexicanos con artritis reumatoide del Hospital Juárez de México

 - Describir otras características clínicas y bioquímicas de pacientes mestizos mexicanos con artritis reumatoide del Hospital Juárez de México

 - Describir el tratamiento farmacológico de pacientes mestizos mexicanos con artritis reumatoide del Hospital Juárez de México

METODOLOGIA

Diseño de investigación

1. Observacional, descriptivo, prospectivo y transversal

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años de edad
2. Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios ACR 1987

Criterios de exclusión

1. Otra morbilidad autoinmune, excepto síndrome de Sjögren
2. Otra morbilidad causante de neumopatía

Definición de variables

<i>Variable</i>	<i>Tipo</i>	<i>Unidad de medida</i>	<i>Definición</i>
Artritis reumatoide	Cualitativa nominal dicotómica	a) Diagnóstico de artritis reumatoide b) Sin diagnóstico de artritis reumatoide	Artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación ACR 1987
Edad	Cuantitativa discreta	Años	Número de años de vida
Sexo	Cualitativa nominal	a) Masculino b) Femenino	Sexo establecido fenotípicamente
Tabaquismo	Cuantitativa continua	Índice tabáquico	Numero de cigarrillos consumidos al día multiplicado por los años durante los cuales se ha fumado. Este resultado se divide entre 20
Duración de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Años	Número de años desde el inicio de los síntomas hasta la entrevista
FR	Cuantitativa continua	Unidades internacionales	Ultimo registro de FR hasta la entrevista
ACPA	Cuantitativa continua	Unidades internacionales	Ultimo registro ACPA hasta la entrevista
Índice de actividad DAS28VSG	Cuantitativa discreta	Puntaje DAS28VSG	Registro del índice de actividad DAS28VSG al momento de la entrevista
FARME	Cualitativa nominal	Nombre genérico de fármacos modificadores de la enfermedad: metotrexate, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomide o prednisona	Consumo de fármacos modificadores de la enfermedad: metotrexate, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomide y prednisona
Nódulos reumatoides	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico clínico

Fenómeno de Raynaud	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico clínico
Vasculitis	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico clínico e histopatológico
Epiescleritis	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico por el servicio oftalmología
Escleritis	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico por el servicio oftalmología
Queratitis ulcerativa periférica	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico por el servicio oftalmología
Anemia normocítica	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico por biometría hemática
Mononeuritis	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico por electromiografía
Polineuritis	Cualitativa nominal	a) Presencia b) Ausencia	Diagnóstico por electromiografía
Manifestaciones pleuropulmonares	Cualitativa nominal	a) Presencia de manifestaciones pleuropulmonares b) Ausencia de manifestaciones pleuropulmonares	Diagnóstico por TCAR de: --NINE --NIU --BFOL --NIL - DAD. - NOC - Pleuritis - Derrame pleural - Nódulos pulmonares - Bronquiectasias - Síndrome de Caplan

RESULTADOS

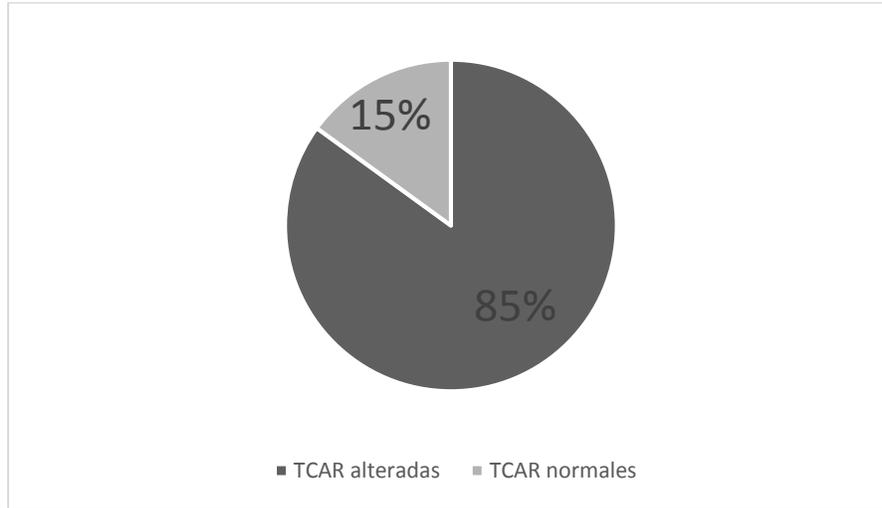
Se incluyeron para el estudio 98 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios ACR 1987, los cuales son mayores de 18 años y tratados en el servicio de reumatología del Hospital Juárez de México. De estos pacientes, 46 se efectuaron la tomografía computarizada de alta resolución de tórax. Se encontraron 39 TCAR con alteraciones y 7 sin alteraciones.

La estadística descriptiva de los 46 pacientes se encuentra en la tabla 1, gráfica 1 y 2.

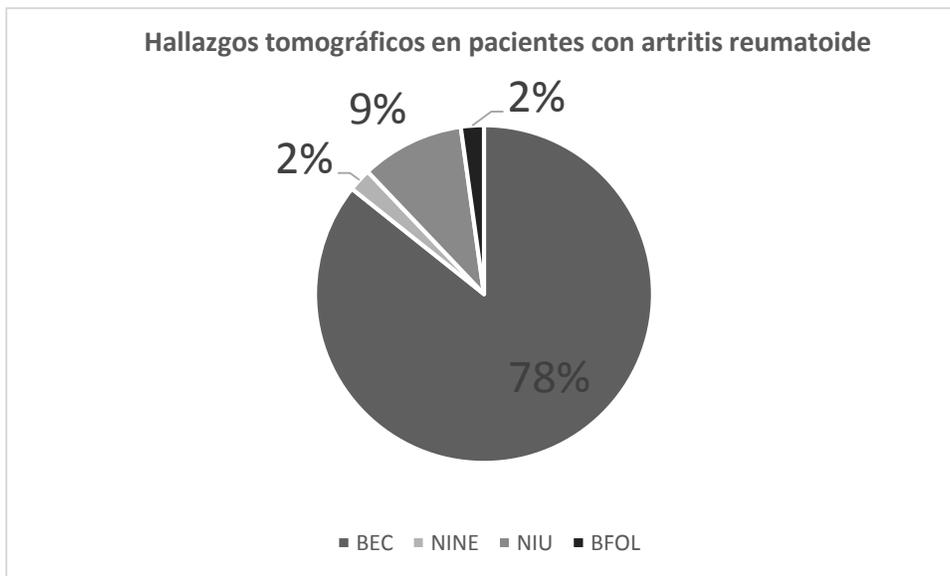
Tabla 1

Variable	Valor	Número de pacientes
Mujeres	89.1%	41
Hombres	10.9 %	5
Edad promedio total	51.8	-
Edad promedio en mujeres	52.2	-
Edad promedio en hombres	50.2	-
Tabaquismo	19.56%	9
Tabaquismo en hombres	9%	4
Tabaquismo en mujeres	10%	5
FARME	100%	46
Monoterapia	30.43%	14
Doble terapia	47.82	22
Triple terapia	21.73 %	10
FR	97.82%	45
ACPA	71.7%	33
DAS28VSG	80.43%	37
Remisión	13.51%	5
Leve	10.81%	4
Moderada	51.3%	19
Alta	24.32%	9

Gráfica 1



Gráfica 2

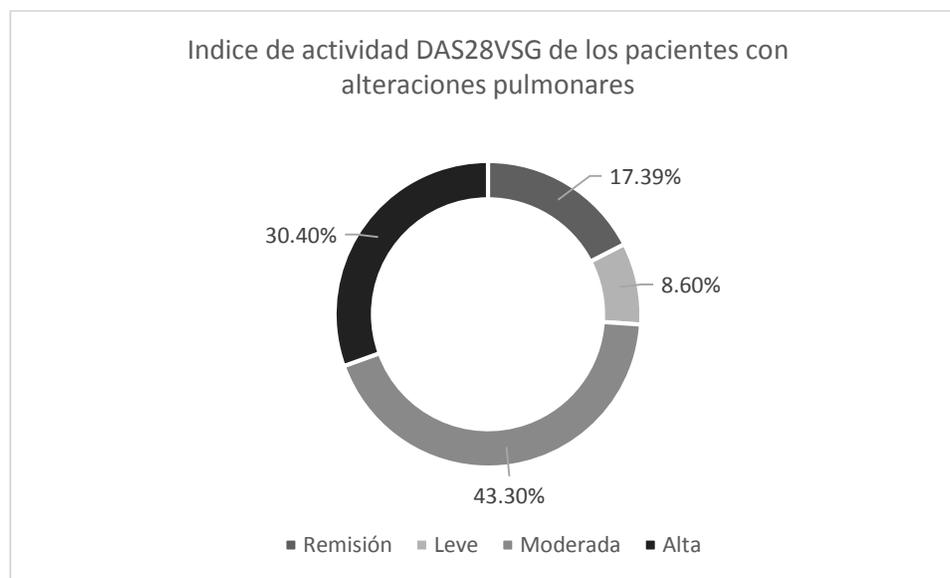


La estadística descriptiva de los pacientes con hallazgos tomográficos se presenta en la tabla 2, 3, 4, 5 y graficas 3, 4 y 5.

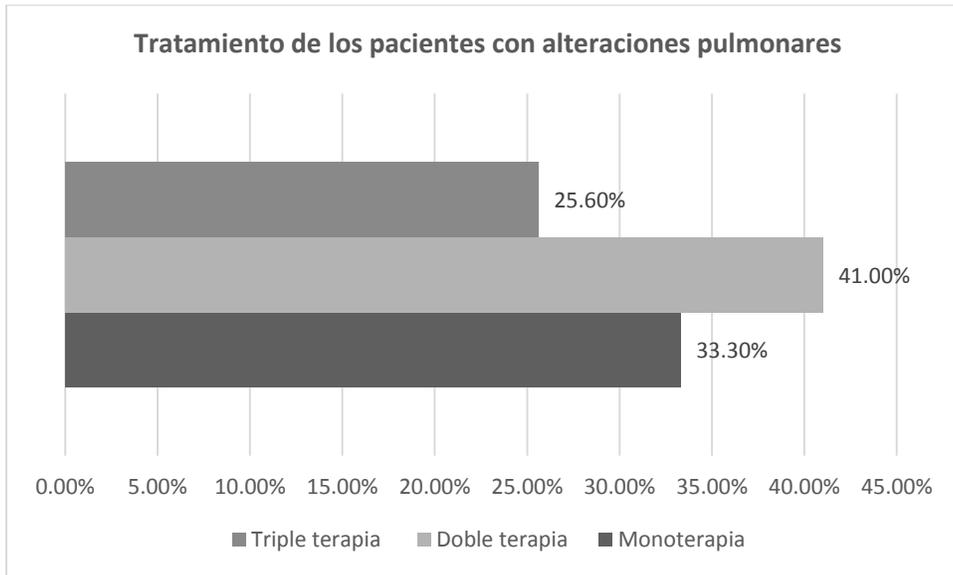
Tabla 2.

Variable	Valor	Número de pacientes
Mujeres	89.74%	35
Hombres	10.20%	4
Edad promedio total	52.08	-
Edad promedio en mujeres	51.4	-
Edad promedio en hombres	56.75	-

Gráfica 3



Gráfica 4



Gráfica 5

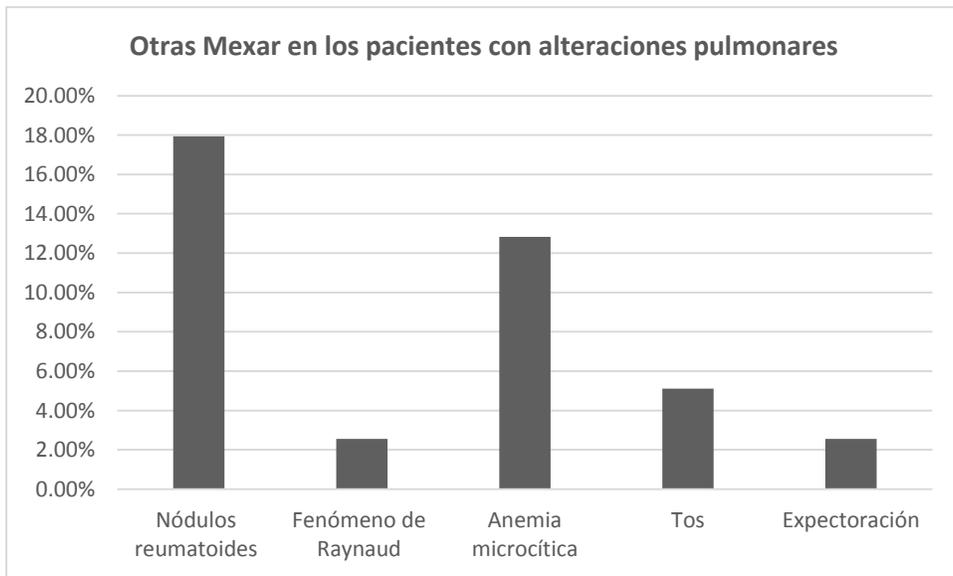


Tabla 3

Variable	Valor
Años de evolución total	10.7
Años de evolución hombres	9.7
Años de evolución mujeres	10.9

Tabla 4

Variable	Valor	Número de pacientes
Tabaquismo	17.9%	7
Tabaquismo en hombres	7.69%	3
Tabaquismo en mujeres	10.20%	4

Tabla 5

Variable	Valor	Número de pacientes
FR	100%	39
<3VN	15.38%	6
>3VN	84.6%	33
ACPA	74.35%	29
<3VN	6.89%	2
>3VN	93.10%	27

DISCUSIÓN

Contrario a lo que se ha reportado en la literatura, en nuestro estudio se observaron hallazgos pulmonares patológicos por TCAR en un 84% de los pacientes, y destaca que las bronquiectasias fueron el principal hallazgo. A nivel mundial la manifestación respiratoria más estudiada al momento y la que tiene el peor pronóstico es la enfermedad pulmonar intersticial, que se encuentra hasta en el 5% de los pacientes con AR. En nuestro estudio, se encontró esta manifestación hasta en un 12.8%, siendo la NIU la más habitual en un 9%. Se corrobora que la NIU es la enfermedad pulmonar intersticial más común en artritis reumatoide.

Sobresalen los datos en relación a frecuencia de EPI y NIU porque representan más del doble comparado con lo reportado en la literatura mundial. Estos resultados nos pueden sugerir que la incidencia y prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial en los pacientes mestizos mexicanos es mayor a la reportada en Europa y Asia, situación que tendrá que ser corroborado por otros estudios más amplios y analíticos. En este supuesto también surgen nuevas preguntas para investigaciones futuras como determinar si existe alguna influencia genética y étnica en el desarrollo de EPI en nuestra población. Los pacientes estudiados en este proyecto cuentan en promedio con 10.7 años de evolución de la enfermedad y el 66 % consume entre dos y tres fármacos modificadores de la enfermedad. Esto concuerda con lo reportado en algunas series de casos donde se ha asociado los años de evolución con mayores manifestaciones respiratorias. Ante el elevado porcentaje de EPI documentadas en nuestro estudio, es probable que exista un componente farmacológico, por lo que para nuevas investigaciones, el incluir a pacientes con diagnóstico reciente y limitación en el uso de FARME ayudaría a esclarecer estas sospechas.

Es de sobresaltar, que la EPI no fue la manifestación respiratoria más común, sino las bronquiectasias con un 71.7%. En reportes de series previas se han encontrado bronquiectasias con frecuencias hasta el 38 % ^(12, 28, 29, 30) Un factor que puede sesgar estos hallazgos es la prevalencia de bronquiectasias en la población general. La prevalencia bronquiectasias (de cualquier causa) a nivel mundial en países desarrollados se encuentra hasta en un 3.1%, con 52.3 casos por 100,000 personas. ⁽³²⁾ Sin embargo en países en vías de desarrollo, como el nuestro, la incidencia y prevalencia esta indeterminada y probablemente

subdiagnosticada. Este subdiagóstico puede ser la causa de haber encontrado una elevada frecuencia de bronquiectasias en el presente estudio. La relevancia de las bronquiectasias en artritis reumatoide se evidencia desde la fisiopatología, Quirke *et al* en 2015 mencionan que a pesar de que en su población las bronquiectasias son inusuales, sugieren que los anticuerpos anti proteínas citrulinadas identificados como no específicos al inicio de la enfermedad, se hacen específicos en pacientes con bronquiectasias en los que se desarrolla artritis reumatoide. ⁽³³⁾ Otros estudios y revisiones apoyan esta teoría, encontrando anticuerpos relacionados a artritis reumatoide como predictores para desarrollar bronquiectasias. ⁽³⁴⁾ Evidentemente las bronquiectasias no son suficientes para presentar AR, se evidencia esto con la estadística de que en AR se encuentran únicamente entre 2.7 a 5.2% de los pacientes con bronquiectasias. La importancia de este hallazgo en vía aérea en los pacientes con AR es que se ha demostrado que se asocian con una peor sobrevida, siendo la presentación temprana de bronquiectasias un marcador de alto riesgo de muerte, por lo que deben realizarse intervenciones terapéuticas ⁽¹⁸⁾ Otro aspecto importante a considerar es que los pacientes con artritis reumatoide consumen fármacos inmunosupresores (biológicos y no biológicos), por lo que surgió la pregunta si dicha medicación condicionaría infecciones en los pacientes con bronquiectasias. La evidencia es limitada, sin embargo Geri *et al* encontraron como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en estos pacientes el uso de agentes biológicos y expectoración. ⁽³⁵⁾ En general, se ha encontrado que estos pacientes tienen una peor enfermedad pulmonar obstructiva de la vía aérea, infecciones recurrentes, deterioro más rápido de la función pulmonar y mayor mortalidad comparado con los pacientes cursando solo con artritis reumatoide o bronquiectasias. ⁽³²⁾

Los hallazgos en nuestro estudio ponen de manifiesto dudas, que por las limitaciones metodológicas no pueden contestarse. Entre ellas sobresalen si la elevada frecuencia de bronquiectasias se debe a cambios asociados a artritis reumatoide, a la evolución de la enfermedad, al uso de FARME, agente biológicos o simplemente es la frecuencia encontrada en la población general de nuestro medio. Para responder esta pregunta, estudios donde se cuente con un grupo control son necesarios. En el supuesto de que AR este asociada al desarrollo de bronquiectasias, qué papel jugarían factores como el tiempo de evolución de la enfermedad, tabaquismo, condiciones sociodemográficas, marcadores bioquímicos o

genéticos en este nuevo escenario. En el caso de estos hallazgos respiratorios no estén asociados a artritis reumatoide sería importante determinar que las origina.

A pesar la elevada frecuencia de manifestaciones pulmonares en nuestro estudio, únicamente dos personas refirieron síntomas respiratorios (una con NIU y la otra con bronquiectasias). Existen resultados controversiales y contradictorios entre la asociación de síntomas y manifestaciones respiratorias. Por una parte, en un estudio se estableció que entre un 30% a un 66% de los pacientes con alguna manifestaciones respiratoria en AR permanecen asintomáticos. En el caso de nuestro estudio valdría la pena identificar los factores que contribuyen a esta aparente falta de síntomas, haciendo énfasis en la complementación con estudios de extensión, gabinete y un interrogatorio pulmonar dirigido. Es importante destacar que esta ausencia de síntomas contribuiría a retrasar el diagnóstico exponiendo al paciente a una evolución tórpida.

Los ACPA juegan un rol importante, en estudios fisiopatológicos se ha documentado su asociación a manifestaciones extra-articulares. De los pacientes estudiados, un 74% contaba con ACPA, y de estos un 93% con títulos más de tres veces el valor normal, lo que concuerda con lo establecido en reportes previos alrededor del mundo.

En nuestros pacientes un 75.6% con hallazgos en TCAR se encontraban con actividad moderada o severa. Lo que se ha reportado en otros estudios es similar, ya que se concluye que la actividad de la enfermedad, en el aspecto articular, está relacionada con mayor frecuencia de manifestaciones extra-articulares. Sin embargo, en nuestros pacientes destacan factores que pueden intervenir y sesgar estos resultados como el elevado número de años de evolución, la inaccesibilidad a los fármacos modificadores de la enfermedad, el apego al tratamiento y factores socioeconómicos.

Se encontró que 2 personas fumadoras no presentaron manifestaciones pleuropulmonares y 7 las presentaron. A pesar de que el número de pacientes con tabaquismo es bajo, estos hallazgos llaman la atención, y concuerdan con lo demostrado en la literatura, esto es; que el tabaquismo, se relaciona con manifestaciones extra-articulares. Incluso se han propuesto teorías donde se establece al pulmón como sitio de origen de citrulinización y desencadenante de las manifestaciones articulares. Los datos son interesantes, sin embargo por diseño del estudio no puede establecerse asociación o significancia estadística. ⁽³¹⁾

CONCLUSION

Los pacientes con artritis reumatoide presentan manifestaciones extra-articulares que determinan mayor severidad y condicionan un incremento en la mortalidad. Los hallazgos en el presente estudio muestran una mayor alteración pulmonar por un incremento en la frecuencia de bronquiectasias. Por la información obtenida actualmente, se concluye que es necesario un protocolo de atención para identificar las manifestaciones respiratorias, tanto en pacientes con síntomas como en los asintomáticos. Una vez identificados, es importante otorgarles atención médica y vigilancia, ya que independientemente de la etiología el pronóstico es peor al presentarlas. Dentro de las conclusiones sobresale que existen factores asociados a las manifestaciones pleuropulmonares reportados en la literatura y que se replican en nuestro estudio como la actividad de la enfermedad, tabaquismo, uso de FARME y evolución de la enfermedad, que podrían utilizarse como marcadores para la detección en pacientes asintomáticos. Se ultima que son necesarios más estudios en la población de mestizos mexicanos, relacionados con manifestaciones pleuropulmonares por su relevancia en la mortalidad, con principal énfasis en establecer si la frecuencia de bronquiectasias está asociada a la artritis reumatoide o es propia de la población general.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

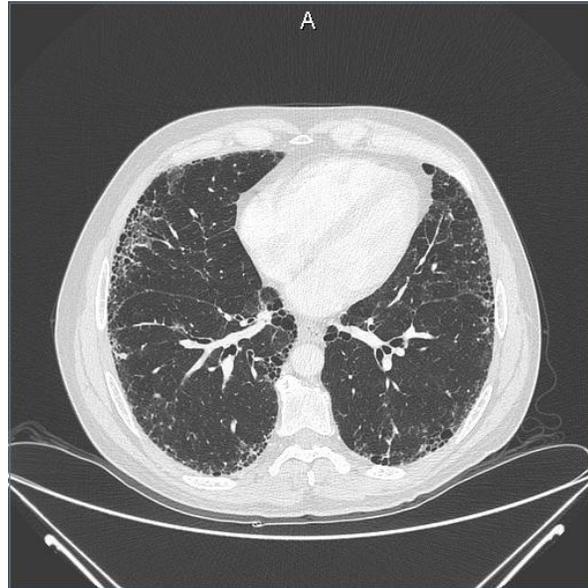
1. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *European Respiratory Review*. marzo de 2015;24(135):1–16.
2. Firestein GS, Budd RC, Gabriel S E, McInnes IB, O'Dell R. *Kelley textbook of rheumatology*. 9th ed. Philadelphia::Elsevier/daunders2013.
3. Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. *Rheumatology*. 6th ed. Elsevier.2015.
4. Muñeton G, Quintana G. La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol*. 2015; 22(3): 145-147.
5. Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, *et al*. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011 Jan;86: 3.8.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, *et al*. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. el 1 de septiembre de 2010;69(9):1580–8.
7. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205–2219
8. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:368–378.
9. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, *et al*. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. el 1 de abril de 2010;69(4):631–7
10. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, *et al*. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA Treatment Recommendations. *Arthritis Care & Research*. enero de 2016;68(1):1–25
11. Richman NC, Yazdany J, Graf J, Chernitskiy V, Imboden JB. Extraarticular Manifestations of Rheumatoid Arthritis in a Multiethnic Cohort of Predominantly Hispanic and Asian Patients: *Medicine*. marzo de 2013;92(2):92–7.

12. Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. Archivos de Bronconeumología. junio de 2013;49(6):249–60.
13. Anwar A. A review of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases. 2005;8(1):16–18.
14. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, et al. Association of Human Leukocyte Antigen with Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Protective Role for Shared Epitope. Goldberg AC, editor. PLoS ONE. el 7 de mayo de 2012;7(5):e33133.
15. Mohd Noor N, Shahrir M, Said M, Shahid MS, Abdul Mana R, Shahizon A, et al. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. International journal of rheumatic diseases. 2009;12(2):136–144.
16. Hallowell RW, Horton MR. Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: Spontaneous and Drug Induced. Drugs. marzo de 2014;74(4):443–50.
17. Pérez-Dórame R, Mejía M, Mateos-Toledo H, Rojas-Serrano J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. Reumatología Clínica. enero de 2015;11(1):12–6.
18. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The Multifaceted Aspects of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. BioMed Research International. 2013;2013:1–13.
19. Cafaro G, Alunno A, Valentini V, Leone MC, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The onset site of rheumatoid arthritis: the joints or the lung? Reumatismo. 2016;68(4):167–175.
20. Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Gamez-Nava JI, Olivas-Flores EM, Mejía M, Juárez-Contreras P, et al. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Severity of Interstitial Lung Disease in Women with Rheumatoid Arthritis. Journal of Immunology Research. 2015;2015:1–10.

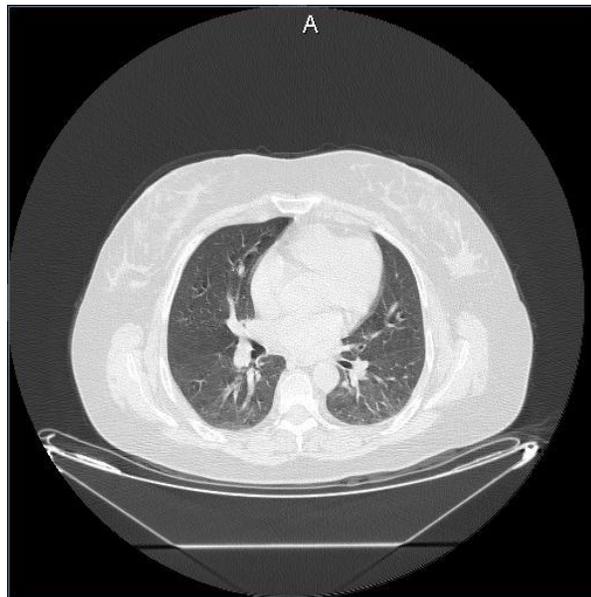
21. Shen H, Xia L, Lu J. Interleukin-4 in rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: a pilot study. *The Indian journal of medical research*. 2013;138(6):919.
22. Schneider F, Gruden J, Tazelaar HD, Leslie KO. Pleuropulmonary pathology in patients with rheumatic disease. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(10):1242–1252.
23. Anwar A. A review of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2005;8(1):16–18.
24. Ciftci F, ŞEn E, Saryal SB, öNen ZP, GüLbay B, Yildiz Ö, et al. The factors affecting survival in patients with bronchiectasis. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2016;46:1838–45.
25. Lopes AJ, Camilo GB, de Menezes SLS, Guimaraes FS. Impact of Different Etiologies of Bronchiectasis on the Pulmonary Function Tests. *Clinical Medicine & Research*. el 1 de marzo de 2015;13(1):12–9.
26. Faverio P, Zucchetti S, Simonetta E, Amati F, Gramegna A, Sotgiu G, et al. Phenotyping in bronchiectasis: Are we moving toward a personalized medicine? *Community Acquired Infection*. 2016;3(4):96.
27. Yang JA, Lee JS, Park JK, Lee EB, Song YW, Lee EY. Clinical characteristics associated with occurrence and poor prognosis of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine* [Internet]. el 28 de marzo de 2017 [citado el 9 de julio de 2017]; Disponible en: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2016.349>
28. Larocca-Skare T, Nakano I, Escuissiato D, Batistetti R, Oliveira-Rodrigues T, Barreto-Silva M. Pulmonary changes on high-resolution computed tomography of patients with rheumatoid arthritis and their association with clinical, demographic, serological and therapeutic variables. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(4): 325-37.
29. Wilsher M, Voight L, Milne D, Teh M, Good N, Kolbe J, et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respiratory Medicine*. octubre de 2012;106(10):1441–6
30. Puéchal X, Génin E, Bienvenu T, Le Jeune C, Dusser DJ. Poor Survival in Rheumatoid Arthritis Associated with Bronchiectasis: A Family-Based Cohort Study. Heymann D, editor. *PLoS ONE*. el 13 de octubre de 2014;9(10):e110066.
31. Magis-Escurra C, Reijers M. Bronchiectasis. *Clinical Evidence* 2015;02:1507.

32. Wilczynska MM, Condliffe AM, McKeon DJ. Coexistence of Bronchiectasis and Rheumatoid Arthritis: Revisited. *Respiratory Care*. el 1 de abril de 2013;58(4):694–701.
33. Quirke A-M, Perry E, Cartwright A, Kelly C, De Soyza A, Eggleton P, et al. Bronchiectasis Is a Model for Chronic Bacterial Infection Inducing Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis: BRONCHIECTASIS AND AUTOIMMUNITY IN RA. *Arthritis & Rheumatology*. septiembre de 2015;67(9):2335–42.
34. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Biomarkers of RA-Associated ILD. *Arthritis & Rheumatology*. enero de 2015;67(1):28–38
35. Geri G, Dadoun S, Bui T, Pinol NDC, Paternotte S, Dougados M, et al. Risk of infections in bronchiectasis during disease-modifying treatment and biologics for rheumatic diseases. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):304.

ANEXOS



Neumonía intersticial usual: reticulación y patrón en panal de predominio en las bases y zonas periféricas con bronquiectasias de tracción.



Neumonía intersticial no específica: vidrio delustrado en zonas periféricas y basales con bronquiectasias de tracción.



Bronquiectasia: incremento en el volumen de la vía aérea en relación a la vasculatura subyacente en hemitórax izquierdo