



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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO
XXI “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

**“TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE LA ENFERMEDAD PULMONAR
INTERSTICIAL SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDE”**

TESIS QUE PRESENTA:

Dra. Vanesa Ortiz Falfan

Para obtener el Diploma en la Especialidad en:

Reumatología

Tutor:

Dr. Mario Pérez Cristóbal

Ciudad de México, México

Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TITULO DE LA TESIS

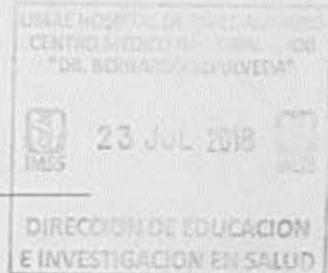
"TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDE"



Dra. Diana Graciela Menez Díaz

Jefe de División de Educación en Salud

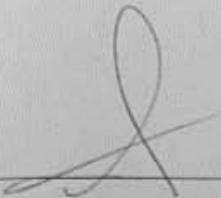
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Ramiro Hernández Vásquez

Profesor titular del curso de especialización en Reumatología

UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Mario Pérez Cristóbal

Tutor de Tesis

Profesor médico reumatólogo adscrito al servicio de Reumatología
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 03 de julio de 2018.**

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDE"

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Nº. de Registro
R-2018-3601-126

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Gracias a dios, a mi familia en especial a mi Tía María de Jesús que con su apoyo incondicional no hubiera realizado este logro profesional y a mi novio, confidente, amigo Jorge Luis quién siempre a estado a mi lado.

Gracias a mis amigos y compañeros de residencia Lesli y Manuel por su apoyo, respaldo y comprensión.

Gracias a mis profesores y doctores que fueron parte de mi formación. Con especial agradecimiento al Dr. Mario Pérez Cristóbal por ser un maestro y un ejemplo a seguir.

CONTENIDO

Resumen	6
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivo	17
Material y métodos	18
Descripción del estudio	25
Aspectos éticos	26
Resultados	27
Discusión	31
Conclusión	32
Referencias bibliográficas	33
Anexos	38

RESUMEN

Antecedentes: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, degenerativa, sistémica de origen autoinmune, caracterizada por inflamación en la membrana sinovial. Las manifestaciones extraarticulares también son características en la AR y han informado hasta en el 50% durante su evolución, la afección pulmonar representa el 30% y se ha informado como una de las principales causas de muerte en pacientes con AR. Se han realizado diferentes estudios para evaluar el efecto del rituximab en pacientes AR y enfermedad pulmonar intersticial con resultados controversiales.

Objetivo: Evaluar el efecto de rituximab en la enfermedad pulmonar intersticial secundaria a artritis reumatoide.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal y analítico. Se incluyeron pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieron criterios de clasificación del American College Rheumatology (ACR) 1987 o American College Rheumatology /European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) de 2010 para Artritis Reumatoide y con enfermedad pulmonar intersticial como manifestación extrarticular, del 1 de Enero de 2012 a Mayo 2018, que recibieron rituximab y que contaron con expediente clínico completo.

Resultados: Se incluyeron un total de 10 pacientes que tuvieron expedientes completos con EPID-AR, de los cuales 9 (90%) correspondieron al sexo femenino, la edad promedio fue de 59.6 años, la mediana de edad entre el inicio de la AR y el inicio de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 15 meses. Las pruebas de función pulmonar presentaron mejoría después de 6 meses de la aplicación de rituximab con diferencia estadísticamente significativa $p < 0.001$, el patrón de TACAR basal fue del 100% NINE el cual no se modificó después de la terapia con rituximab.

Conclusiones: El rituximab fue efectivo en mejorar las pruebas de función respiratoria en todos los pacientes estudiados con EPI-AR.

1.-DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno	Ortiz
Apellido Materno	Falfan
Nombre (s)	Vanesa
Teléfono	55 40 91 66 19
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Reumatología
Carrera	517213276
Número de cuenta	
2.-DATOS DEL TUTOR	
Apellido Paterno	Pérez
Apellido Materno	Cristóbal
Nombre (s)	Mario
3.-DATOS DE LA TESIS	
Título	TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDE
Año	2018
Número de Registro	R-2018-3601-128

ANTECEDENTES:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, degenerativa, sistémica de origen autoinmune, caracterizada por inflamación en la membrana sinovial, la cual produce una destrucción del cartílago articular con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores. La enfermedad tiene un inicio característico en las articulaciones pequeñas de manos y pies, y progresa de manera centripeta y simétrica, siendo frecuentes las deformidades de estas articulaciones a menudo incapacitantes (1,2). La AR afecta del 0.2 al 2% de la población mundial, la prevalencia en México es 1.6% , principalmente el inicio es a los 40 años y más frecuente en mujeres, con una relación 3:1, esta diferencia disminuye a edades más avanzadas (3,4).

Las manifestaciones extraarticulares también son características en la AR y se han informado hasta en el 50% durante su evolución, dentro de las cuales las afecciones pulmonares representan el 30% lo cual es importante ya que a menudo origina una morbilidad significativa de hasta el 20% (5,6).

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a AR (EPID-AR) es la manifestación más común de la enfermedad pulmonar reumatoide (7,8). La prevalencia en Estados Unidos entre los pacientes con AR que fallecieron entre 1988 y 2004 fue aproximadamente del 10 % en mujeres y del 6% en los hombres. (9,10).

El inicio temprano del tratamiento de esta patología reumatológica puede modificar la evolución y el pronóstico, los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos y biológicos han reducido las manifestaciones extrarticulares de la AR, pero su impacto en EPID-AR no está claro, las series de casos y los datos de los registros demuestran un espectro de efectos pulmonares de estos tratamientos, incluido el desarrollo de nuevas enfermedades intersticiales y el empeoramiento es el caso de metotrexato y los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (anti TNF) (11,12). Por lo anterior se han estudiado diferentes tratamientos entre ellos rituximab el cual es un anticuerpo monoclonal de origen murino dirigido contra el marcador de superficie CD20 de las células B, el cual

induce la depleción de estas células de forma prolongada y de esta forma disminuye la actividad de la AR. La molécula CD 20 no está presente en las fases más iniciales ni las finales del desarrollo de las células B, por lo que puede producir una repoblación a partir de las formas inmaduras y no se pierde la capacidad de formación de anticuerpos (13,14).

Se cree que el daño a nivel pulmonar es por diferentes factores (genéticos y ambientales) y puede contribuir a la modificación de la citrulinación de las proteínas, esto crea nuevos epítopes y respuestas autoinmunes posteriores. Se encontraron niveles más altos de una variedad de anticuerpos peptídicos específicos contra la citrulinación y un repertorio ampliado de estos anticuerpos en pacientes con EPI-AR. Se han encontrado anticuerpos asociados a artritis reumatoide en el esputo mucho antes de que se desarrollara la enfermedad articular. (15 y 16).

Manifestación extrarticular- Enfermedad Pulmonar Intersticial

La enfermedad pulmonar (EPI) es una de las principales causas de muerte en la AR, solo superada por la infección. 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. (17 y 18)

La EPI es la manifestación pulmonar más frecuente en AR y su forma de presentación es parecida a las neumonías intersticiales idiopáticas. Existen patrones histológicos diferentes en EPID-AR los cuales son:

- ✓ Neumonía intersticial usual (NIU; reticulación patrón en panal de predominio en las bases y zonas periféricas)
- ✓ Neumonía intersticial no específica (NINE; predomina vidrio deslustrado y reticulación en las zonas periféricas y basales en algunas ocasiones bronquiectasias de tracción)

- ✓ Neumonía organizada (NOC; consolidaciones del espacio aéreo con vidrio deslustrado y pueden existir nódulos centrolobulillares)
- ✓ Neumonía intersticial descamativa (NID)
- ✓ Bronquiolitis obliterante (BR)
- ✓ Neumonía intersticial linfoide (NIL).

El patrón histológico más frecuente reportado es NIU, seguida de NINE y después NOC, la evidencia de EPI se observa en 20 a 30% de los pacientes, pero la prevalencia informada varía según los criterios utilizados para el diagnóstico. (19,20 y 21).

Los factores de riesgo para la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide incluyen una AR grave, sexo masculino, mayor edad y tabaquismo, siendo este último el principal factor de riesgo que se puede prevenir. Un estudio de 336 paciente con AR encontró en aquellos con un historia de tabaquismo > 25 paquetes año tenían significativamente más probabilidad de tener pruebas radiográficas compatibles con EPID (Odds-ratio de 3.71) (22 y 23).

Pacientes con títulos altos de factor reumatoide (> 100UI/UL) así como positividad del anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado se asocian con mayor riesgo de presentar EPI convirtiéndose en un factor de riesgo, ya que su presencia predice con mayor fuerza la enfermedad pulmonar en AR. (24)

El inicio de los síntomas de la EPID-AR suele ser alrededor de los 50 a 60 años de edad, la presentación clínica exacta depende de la patología pulmonar subyacente, muy a menudo, los síntomas se desarrollan de manera insidiosa e incluyen disnea de esfuerzo y tos no productiva. Los pacientes suelen volverse sintomáticos al final de su evolución cuando hay una fibrosis generalizada. (5,10).

Los principales signos que encontramos son estertores bibasales que se han informado hasta en el 75 por ciento, un porcentaje importante son asintomáticos ya que los signos de hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria pueden aparecer tarde en el curso de la enfermedad (10).

Evaluación y diagnóstico

La EPID-AR generalmente se sospecha cuando un paciente con AR presenta disnea, tos, estertores crepitantes, anormalidades en las pruebas de función pulmonar (PFP) o en la radiografía de tórax. La evaluación de esta patología incluye una combinación de pruebas de laboratorio, pruebas de función respiratorio PFR, estudios de imagen y a veces, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar. Estas pruebas están diseñadas para caracterizar la presencia, el patrón y la gravedad de la EPI-AR, así como para excluir diagnósticos alternativos por ejemplo infección, enfermedad pulmonar inducida por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad debida a algún agente inhalado, insuficiencia cardíaca, tromboembolia pulmonar, cáncer o aspiración gastroesofágica recurrente.

Las PFR más importantes son el volumen pulmonar y capacidad de difusión de monóxido de carbono, además de la oximetría, que permiten evaluar el patrón, la gravedad y progresión a insuficiencia respiratoria.

Las anomalías asociadas a EPI incluye disminución de los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO, también conocido como factor de transferencia), la desaturación de oxígeno durante el ejercicio, y en la enfermedad tardía, así como la hipoxemia en reposo. Al evaluar los cambios a lo largo del tiempo, los cambios que se consideran clínicamente importantes incluyen una disminución en la capacidad vital forzada de ≥ 10 % o una disminución en DLCO de ≥ 15 %. (25)

El estudio de imagen inicial es una radiografía de tórax cuando el paciente con AR presenta disnea o hallazgos anormales en el examen pulmonar, sin embargo, esta puede ser normal en pacientes con EPID-AR temprana o leve. Cuando son anormales, los hallazgos potenciales incluyen opacidades bibasales en vidrio deslustrado, opacidades reticulares y nodulares y formación de panal lo cual se evidencia de mejor manera con tomografía (30).

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR): detecta anomalías antes que la radiografía de tórax y puede revelar una gama de anomalías del parénquima entre las que encontramos bronquiectasias basales, vidrio

deslustrado, atenuación lineal no septal y panal. En general, los hallazgos de la TACAR predicen con precisión los hallazgos patológicos. (26 y 27)

Imágenes de medicina nuclear con galio y tecnecio-99, ácido dietilentriaminopentaacético (Tc-99m DTPA) pueden ser anormales en EPID-AR, sin embargo, el papel de estos estudios en el diagnóstico o pronóstico de EPID-AR no se ha definido. (28)

El papel del lavado bronco-alveolar en pacientes con un inicio agudo de síntomas respiratorios o fiebre y anomalías radiográficas es excluir otras enfermedades pulmonares difusas además de la EPID-AR, como la neumonía eosinofílica aguda, hemorragia alveolar, malignidad o infección oportunista o atípica. El LAB es frecuentemente anormal en pacientes con EPI-AR, pero los hallazgos son inespecíficos. (25 y 29)

Las anomalías en los constituyentes celulares y los mediadores que se encuentran en LAB no son útiles para el tratamiento, pronóstico y respuesta a tratamiento. (29)

La biopsia pulmonar correlaciona con los patrones de la tomografía de tórax de alta resolución de EPI y raramente se utiliza, por lo que la decisión sobre si se debe realizar una biopsia pulmonar debe hacerse caso por caso, teniendo en cuenta la condición clínica del paciente y el impacto de los resultados en el tratamiento del paciente con esta afección. (30)

No existen marcadores séricos que hayan demostrado utilidad clínica para el diagnóstico de EPI asociada a AR, aunque algunos pueden ser prometedores. Se ha informado de un aumento de las concentraciones séricas de KL-6, una glucoproteína que se encuentra predominantemente en los neumocitos tipo II y macrófagos alveolares, en pacientes con neumonía intersticial. La medición de suero KL-6 sigue siendo una herramienta de investigación en la actualidad, pero puede llegar a ser clínicamente útil en el futuro si se confirma una alta especificidad de la prueba. (31)

Otro informe señaló que los títulos séricos de anticuerpos anti-interleuquina-1-alfa fueron significativamente más altos en pacientes con EPID-AR, en comparación con los pacientes con AR, pero no con EPI, y con los controles. Los títulos más altos se asociaron con concentraciones más altas de deshidrogenasa láctica (LDH), además, se encontró que una metaloproteinasa de matriz (MMP-7) y proteína 10 inducible por interferón-gamma (IP-10 / CXCL10) estaban elevadas en todos los pacientes con EPID-AR y se observó una relación con la gravedad radiográfica. (32 y 33)

Los niveles altos de Anti CCP se han asociado a la enfermedad pulmonar intersticial en un estudio presento un odds ratio de EPID (OR 3,39; IC del 95%: 1,67 a 6,88) lo que en futuros ensayos puede ser útil para ayudar a predecir EPI en pacientes con AR. (24)

El diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide generalmente se basa en la combinación de características clínicas compatibles, pruebas de función pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución, siempre excluyendo otros diagnósticos diferenciales como infección, toxicidad pulmonar inducida por fármacos y malignidad.

Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial y Artritis reumatoide

Aunque en la AR sin afección extra articular se han estudiado diversos tratamientos con buenos resultados, 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 elevada, 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. Los principales factores que influyen en la decisión del tratamiento de EPID-AR son la edad del paciente, la gravedad, la rapidez de progresión de la enfermedad principalmente el deterioro de la función pulmonar en un periodo de uno a tres meses y la presencia de enfermedad coexistente fortalece el caso para la intervención. (34, 35 , 36 , 37, 38 y 39)

Se ha identificado daño pulmonar inducido por fármacos a nivel intersticial, o mayor número de eventos infecciosos pulmonares que pueden disminuir la función pulmonar es el caso de metotrexato y los anti-TNF que han sido la piedra angular para el tratamiento de la AR. Afortunadamente por los avances en el estudio de la fisiopatología se han buscado nuevos medicamentos con nuevos blancos terapéuticos como es el caso de rituximab .(39, 40 y 41)

Se han realizado diferentes estudios para evaluar el efecto del rituximab en pacientes con esta manifestación extra articular encontrando mejoría en las pruebas de funcionamiento respiratorio. En el estudio de Yuzaiful y colaboradores examinaron los cambios fisiológicos de función pulmonar así como los factores asociados con la progresión de EPID-AR con rituximab, se incluyeron 44 pacientes encontrando un cambio relativo mediano antes y después de RTX para capacidad vital forzada(FVC) de 2.4% y 1.2% con una $P = 0.025$; y en porcentaje de la capacidad de difusión (DLCO %) de 4.4% y 1.3% con una $P = 0.045$. Los factores asociados con la progresión de la EPI fueron el patrón radiológico de la neumonía intersticial habitual, una historia previa de progresión pulmonar y una DLCO pre-RTX $<46\%$. (42) En 2017 Fernández y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico donde evaluaron la mejoría de la disnea, mejora de la capacidad vital forzada $\geq 10\%$; y $\geq 10\%$ en DLCO, cambios radiológicos en la TACAR, posterior al tratamiento con RTX encontrando una mejoría significativa de la disnea, FVC y en la TACAR mostraron una mejoría en el período entre 6 y 12 meses. DLCO se mantuvo estable en la mayoría de los pacientes (43)

Algunos reportes encontrados en la literatura han informado una menor disminución de la función pulmonar tanto en FCV, DLCO así como una mejoría en la TACAR posterior al tratamiento con rituximab.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que la patogénesis de la enfermedad intersticial pulmonar asociada a la AR (EPI-AR) no se conoce con precisión, las células B están implicadas en la patogénesis, ya que histológicamente existe una hiperplasia folicular de células B e infiltrados de células plasmáticas intersticiales; especialmente en los dos subtipos histológicos más comunes: neumonía intersticial no específica (NSIP) y la neumonía intersticial habitual (UIP). Estas observaciones, constituyen el sustento teórico para la posible eficacia del tratamiento contra las células B en la EPID-AR. El análisis del registro de biológicos en sujetos con AR de la sociedad Británica de Reumatología (BSR) reportó que las tasas de mortalidad entre los pacientes con EPID-AR que recibieron rituximab como su primer medicamento biológico fueron significativamente más bajas que las que iniciaron un anti-TNFa.

Las estrategias terapéuticas se basan totalmente en recomendaciones terapéuticas en neumonías intersticiales idiopáticas (NII). A partir de estas observaciones, se planteó la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes con enfermedad pulmonar secundaria a artritis reumatoide. ¿Cuál es el efecto de rituximab para mejorar o mantener las pruebas de función pulmonar después de 6 meses de haber recibido este tratamiento?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial es una manifestación extraarticular común de la artritis reumatoide que se presenta aproximadamente en el 30% de los pacientes, es la segunda causa más común de mortalidad de esta patología a pesar que el tratamiento en las últimas décadas ha mejorado con la introducción de terapias biológicas principalmente con anti TNF, sin embargo, al presentarse diversos efectos adversos y mínima respuesta terapéutica se investigó la terapia dirigida contra células B presentando respuestas variables en EPID-AR sin encontrar en la literatura médica estudios en población mexicana.

El principal estudio se ha realizado en caucásicos, en nuestra poblacional no existe un estudio que nos hable sobre tasas de respuesta a rituximab en la afección pulmonar como manifestación extra articular de artritis reumatoide, por lo cual evaluar el impacto de esta terapia en la EPID es fundamental ya que es frecuente en su prevalencia y es la segunda causa de muerte de los pacientes con AR.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ✓ Evaluar el efecto de rituximab en la enfermedad pulmonar intersticial secundaria a artritis reumatoide en un servicio de tercer nivel de atención.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ✓ Se identificaron factores asociados a la presencia de EPI en pacientes con AR.
- ✓ Se determinaron los diferentes patrones de afección pulmonar y evaluó la respuesta a rituximab de acuerdo a cada patrón.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó estudio observacional, retrospectivo y analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se seleccionaron pacientes subsecuentes de la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieron con criterios de clasificación American College Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) de 2010 para artritis reumatoide y que presentaron enfermedad pulmonar intersticial como manifestación extrarticular la cual se diagnosticó de acuerdo a los criterios de la British Thoracic Society Interstitial Lung Disease guidelines, y que fueron tratados con rituximab, de enero del 2012 a mayo del 2018. Estos pacientes cumplieron con expediente clínico completo, pruebas de función respiratoria antes y después del tratamiento, así como TAC de alta resolución.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Se incluyeron todos los pacientes de consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI que cumplieron con criterios de clasificación para Artritis reumatoide ACR 1987 O EULAR/ACR 2010, mayores de 18 años, que presentaron EPID secundaria a artritis reumatoide y que recibieron terapia con rituximab.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- ✓ Pacientes con diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios de clasificación ACR 1987 o EULAR/ACR 2010.
- ✓ Que cumplieron con los criterios de la British Thoracic Society Interstitial Lung Disease guidelines para EPI
- ✓ Edad igual o mayor de 18 años.
- ✓ Pacientes con EPID-AR con alteraciones en las pruebas de funcionamiento pulmonar.

- DLCO < 80%
 - CVF menor del 80% del valor teórico
 - VEF1/CVF normal o menor de 70
- ✓ Paciente con TACAR basal.
 - ✓ Paciente que recibió terapia biológica con rituximab como tratamiento para esta manifestación extraarticular.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- ✓ Pacientes que no contaron con TACAR basal.
- ✓ Enfermedades pulmonares de sobreposición (EPOC, SAOS y ASMA)
- ✓ No contar con expediente clínico.

VARIABLES DE INTERES

- Género.
- Edad.
- Tiempo de diagnóstico de AR.
- Tiempo de diagnóstico de EPI
- Dosis de esteroide
- Títulos de anticuerpos FR y anti-CCP
- Comorbilidades.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Función pulmonar medida por pruebas de función respiratorio

La variable principal fue la función pulmonar medida por pruebas de función respiratorio.

Las pruebas de función pulmonar y la TAC de alta resolución se utilizaron para investigar la presencia y la gravedad de la afección pulmonar. Las pruebas de función pulmonar que se incluyeron para la evaluación fueron la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), la capacidad vital forzada y VEF1/CVF como las variables dependientes. Todos los pacientes recibieron rituximab a dosis

de 1 gr el día cero y 1 gr a los 15 días previa premedicación con metilprednisolona 125 mg, paracetamol 1 gr vo y difenhidramina 25 mg.

Se realizó un análisis comparativo de las pruebas de función respiratorio antes y 6 meses después de la aplicación de rituximab.

Descripción de las variables

Concepto	Operacionalización	Unidad de medida	Tipo
FEV1/FCV	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%	Porcentaje	Cuantitativa Discreta.
FVC	Capacidad vital forzada	Litros	Cuantitativa Discreta
FEV1	Volumen espirado en el primer segundo	Litros	Cuantitativa Discreta
TLC	Capacidad pulmonar total. Suma de la capacidad vital y volumen residual	Litros	Cuantitativa Discreta
VR	Volumen residual cantidad de aire en vías aéreas no movilizable	Litros	Cuantitativa Discreta
DLCO	Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono	Porcentaje	Cuantitativa discreta
TACAR	Tomografía de alta resolución : definir patrón tomográfico: Basal y de seguimiento	No:1 Si:0	Nominal dicotómica

Variables independientes

Concepto	Operacionalización	Unidad de medida	Tipo
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo expresado en años al momento del diagnóstico	Años	Cuantitativa discreta
Raza	Grupo en que se subdivide una población en base a los rasgos fenotípicos, a partir de una serie de características que se transmiten por herencia genética	Hispano Caucásico Latino-americano	Cualitativa nominal
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de AR hasta el inicio de la manifestación pulmonar	Meses	Cuantitativa discreta
Tabaquismo	Fumadores activos y pasivos, independiente del riendo y de la cantidad	No:1 Si:0	Nominal dicotómica
Índice tabáquico	(Núm. Cigarrillos)(Núm. Años fumado)/20	Cajetillas/año	Numérica continua
Tabaquismo actual	Consumo crónico de tabaco por adicción al mismo	No:1 Si:0	Nominal Dicotómica
Comorbilidades	Padecimiento concomitantes a EPI-AR	DM:1 HAS:2 Sobrepeso:3 Obesidad:4 Cancer:5	Nominal
Artritis reumatoide	Definido por los criterios ACR 1987 o EULAR/ACR 2010	Ausente:0 Presente:1	Nominal Dicotómica

CDAI	Escala de actividad de AR	Calificación del 0-72	Numérica discreta
PCR	Proteína producida a nivel hepático cuyo aumento se encuentra asociado a un proceso inflamatorio.	UI/dl	Cuantitativa continua
Factor reumatoide	Inmunoglobulina IgM contra la FC de la IgG.	UI/dl	Cuantitativa discreta
Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados	Anticuerpos citrulinados originados por el rompimiento por ELISA de 2da generación	UI/dl	Cuantitativa discreta
Lavado bronco alveolar	Realizado con broncoscopio. Se determina linfocitos, neutrófilos, Macrófagos , Monocitos	No:1 Si:0	Nominal dicotómica
Biopsia pulmonar	Muestra pulmonar obtenida por cirugía	No:1 Si:0	Nominal dicotómica
FARME	Consumo de fármacos modificadores de la enfermedad: Metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomide y prednisona	Metotrexato:1 Sulfasalazina :2 Leflunomide: 3 Prednisona:4	Cualitativa nominal
Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico dirigido frente a la molécula CD20	No:1 Si:0	Cualitativa nominal
Manifestaciones pulmonares	Diagnostico por TACAR de NINE NIU BFOL NIL	No:1 Si:0	Cualitativa nominal

	DAD NOC		
Genero	Clasificación en hombre o mujer de acuerdo a las características fenotípicas y anatómicas.	Hombre/ mujer	Cualitativa dicotómica

PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron los pacientes subsecuentes de la consulta externa de reumatología con diagnóstico de artritis reumatoide y con manifestación extra-articular a nivel pulmonar que afectó únicamente el parénquima, previamente se corroboró mediante el expediente clínico que cumpliera con los criterios de clasificación para artritis reumatoide ACR 1987 o EULAR/ACR 2010, y de la British Thoracic Society Interstitial Lung Disease guidelines para EPI, así también contaron con pruebas de funcionamiento pulmonar y TACAR para diagnóstico de afección pulmonar por AR y con la de seguimiento a los 6 meses posterior a rituximab.

Se obtuvieron datos sociodemográficos y clínicos (edad, genero, raza, tabaquismo, FARME, glucocorticoides, comorbilidades).

Se registraron todos los datos, en la hoja de recolección y posteriormente se transcribieron a una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel para Mac 2017 versión 15.32.

ANÁLISIS DE ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos en las variables categóricas se presentaron en forma de número absoluto de casos y su porcentaje (n [%]), y las variables cuantitativas con la media y su desviación estándar (DE). La comparación de los valores de las pruebas de función respiratoria antes y después del tratamiento se realizó con la prueba t de Student para muestras relacionadas, se comprobó la normalidad de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk. El tamaño del efecto se cuantifico con la

de D de Cohen para diseños de medidas dependientes, calculando la diferencia entre las medias del pre-test y el post-test dividido por la raíz cuadrada de la media ponderada de las varianzas (*pooled standard deviation*). El análisis estadístico fue realizado con los programas Stata-13 y GraphPad Prism-6 para Windows.

RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos

M.E. M en C. Mario Pérez Cristóbal. Médico Especialista en Reumatología.

Recursos materiales.

Para la realización del proyecto de investigación no fue necesario la inversión en infraestructura, capacitación del personal, ni pago de patentes. Se gastó en papelería, el cual fue cubierto por el grupo de investigación.

Recursos físicos

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Expedientes electrónico y físico

Computadora personal

Hoja de calculo

Programa estadístico

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- I. Se seleccionaron los pacientes con el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial secundaria a artritis reumatoide del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- II. Se realizó la búsqueda de expedientes de estos pacientes para la recolección de datos sociodemográficos y se evaluó la respuesta a Rituximab a los seis meses con pruebas de funcionamiento pulmonar y TACAR previa firma del consentimiento informado (Anexo 4).
- III. Se llenó la hoja de recolección de datos (Anexo 5).
- IV. Se capturaron, procesaron y analizaron los resultados.
- V. Se presentaron los resultados en tablas y figuras.
- VI. Se hicieron las conclusiones pertinentes de la investigación.
- VII. Se presentó como tesis para obtener el título de especialista en Reumatología.

ASPECTOS ÉTICOS

Dado que se exploraron algunos aspectos de la vida personal del paciente, se sometió el protocolo a juicio del Comité de Investigación del Departamento de Enseñanza por el que fue aprobado. De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se trató de una investigación sin riesgo, por ser un estudio documental retrolectivo por medio de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Artritis reumatoide con enfermedad pulmonar intersticial que recibieron Rituximab en el Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI; no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Se firmó consentimiento informado para el uso de datos del paciente.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluaron 15 pacientes con el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial asociado a la AR. Se excluyeron 5 pacientes debido a que en sus expedientes no contaban con toda la información completa de las variables a explorar. La muestra final fue de 10 pacientes, la mayoría fueron mujeres (n=9), la edad media fue de 59.6 (9) años y con un IMC de 27.4 (3.6) Kg/m², únicamente un paciente fue fumador. La mediana de edad entre el inicio de la AR y el inicio de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 15 meses con un intervalo intercuartil de 24 meses. En ninguno de los pacientes se documentó alteraciones en el nivel sérico de las inmunoglobulinas antes y después de la terapia con rituximab, la determinación de anticuerpos al ingreso el factor reumatoide y Anti CCP fueron positivos en todos los pacientes con una media de título de 605.5 U/ML y de 826.72 U/ML respectivamente (Tabla 1).

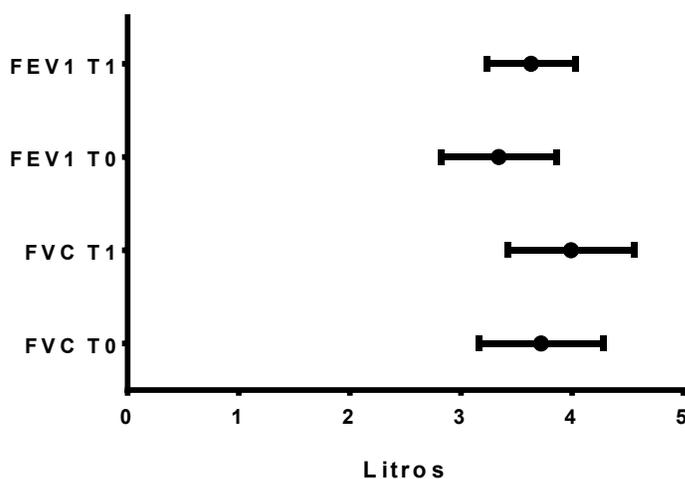
Tabla 1 . Características demográficas y clínicas de los pacientes con EPID-AR	
Variable	Pacientes N=10
Sexo femenino	9 (90%)
Edad	59.6 años (9)
Historia de tabaquismo	1 (10%)
Tabaquismo activo al momento de diagnóstico de EPID-AR	0 (0%)
Presencia de Sobrepeso al momento de la evaluación basal	6 (60%)
Tiempo de evolución entre el diagnóstico de AR e inicio de EPID	15 meses (RI 24 meses)
Perfil de inmunoglobulinas pre y pos RTX	Normal (100%)
Título de factor reumatoide positivo	605.5 U/UL
Título de anti péptido cíclico citrulinado positivos	826.72 U/UL
Patrón de la primera TACAR de tórax	Patrón NINE(100%)
Patrón de la TACAR al seguimiento (6 meses pos-RTX)	Patrón NINE (100%)

En la evaluación del patrón de afectación pulmonar el encontrado fue NINE en todos los pacientes. Al analizar los patrones tomográficos de la afectación pulmonar antes y 6 meses después de la aplicación de RXT en la totalidad de los casos se consideró sin cambios, ningún pacientes presentó mejoría o disminución de los infiltrados pulmonares. La comparación de las pruebas de función respiratoria antes y después de la administración del rituximab, demostró una mejoría significativa en todos los parámetros de las pruebas de funcionamiento pulmonar, con un tamaño del efecto grande (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los parámetros de las pruebas de función respiratoria antes y después del tratamiento con rituximab.				
	Pre- tratamiento	Pos- tratamiento	P valor	D de Cohen
Capacidad vital forzada (FVC)	3.72 (0.56)	3.99 (0.57)	<0.001	1.81
Volumen espirado en el primer segundo (FEV1)	3.34 (0.51)	3.63 (0.39)	0.01	1.02
FEV1/FCV	72.3 (5.41)	74 (5.75)	0.01	1
Capacidad pulmonar total. (TLC)	73.8 (3.08)	77.5 (3.13)	<0.001	1.75
Volumen residual (VR)	61.5 (2.83)	66.8 (2.82)	<0.001	1.62
Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)	61.3 (2.54)	65.2 (2.78)	<0.001	1.58

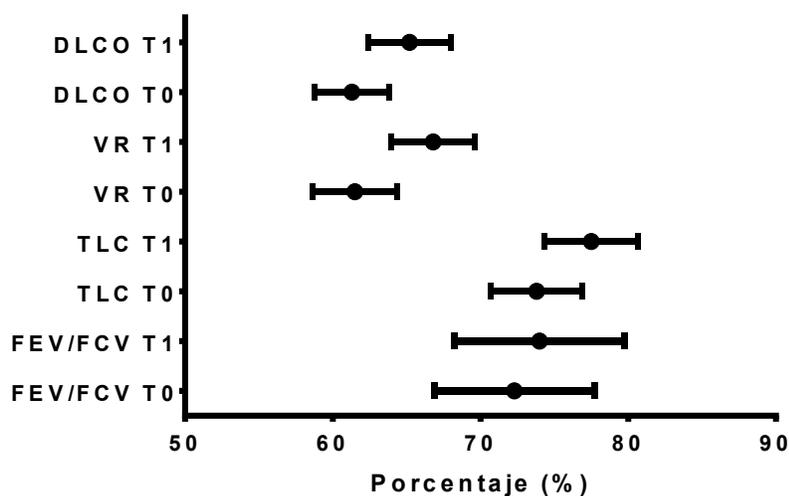
Se identificaron los cambios en FEV1(Volumen espirado en el primer segundo) , pre-tratamiento en 3.34 (0.51 y pos-tratamiento en 3.63 (3.39) con una $p=0.1$ estadísticamente significativo representadas en la Figura 1.

Figura 1. Cambios en FEV1 pre y pos tratamiento



Se observó una mejoría pos-tratamiento en DLCO de 61.3 % (2.54) a 65.2 % (2.78) con una $p < 0.001$, TLC 73.8% (3.08) a 77.5 % (3.13) con una $p < 0.001$, VR de 61.5 % (2.83) a 77.5 (3.13) con una $p < 0.001$ y FEV1/FCV de 72.3 (5.41) a 74 (5.75) con una $p < 0.01$ como se muestra gráficamente en la Figura 2.

Figura 2. Cambios en DLCO y TLC pre y pos tratamiento



Los FARME”s asociados al tratamiento con rituximab principalmente fueron leflunomida y sulfasalazina con un porcentaje 50% y 60% respectivamente.

DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica inflamatoria, de carácter autoinmune, progresiva generalmente incapacitante, especialmente, sin tratamiento inmunosupresor. Las manifestaciones extrarticulares generalmente tienen impacto en la mortalidad en este grupo de pacientes. Las manifestaciones pulmonares se presentan generalmente en la población masculina como lo describe Md Yuzaiful y col; lo cuál fue diferente en nuestro estudio ya que se observó con mayor frecuencia en el sexo femenino en un 90% con una edad media de 59.6 años .

El tabaquismo solo se presentó en el 10% de los pacientes con un índice tabáquico menor de 3.

Los síntomas respiratorios caracterizados por tos y disnea se presentaron de manera significativa en este estudio con un 90% y 60% respectivamente. La mediana de tiempo entre el inició de la AR y el inició de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 15 meses con un intervalo intercuartil de 24 meses lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

Nuestros pacientes presentaron en un 100% factor reumatoide y anti-CCP positivo con un título mayor al encontrado en pacientes sin esta manifestación extrarticular al igual que el estudio reportado por Bongartz T y col.

En nuestro estudio observamos que los pacientes fueron tratados con sulfasalazina en un 60%, leflumonida en un 50% no presentando efecto adverso por combinación con rituximab.

Encontramos como dato relevante que las pruebas de función respiratoria mejoraron en el 100% de los pacientes al comparar la basal vs 6 meses posterior a Rituximab con diferencia estadísticamente significativa.

El patrón de TACAR en el estudio basal fue un patrón más inflamatorio (NINE) y no observamos cambios en el control a los 6 meses a pesar de tratamiento inmunosupresor

CONCLUSIÓN

El rituximab fue efectivo en mejorar las pruebas de función respiratoria en todos los pacientes estudiados con EPI-AR y sin cambios en el patrón tomográfico y sin eventos adversos reportados. Se requiere un estudio con mayor número de pacientes y con seguimiento a más largo plazo para evaluar la efectividad del tratamiento.

En este estudio concluimos, que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociado a artritis reumatoide como manifestación extrarticular, en nuestro centro de referencia tienen un patrón inicial más inflamatorio con mayor fibrosis (NINE) el cual no se modificó con tratamiento con rituximab a los seis meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.-Pitzalis C, Kelly S, Humby F. Nuevos aprendizajes sobre la fisiopatología de AR a partir de biopsia sinoviales. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:334.
- 2.-Smolen J. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2016;6736; (16):30173-8.
- 3.-Firestein G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: how early is early? *Arthritis Res Ther* 2005;7:157–159.
- 4.-Peláez-Ballesta 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.
- 5.- Turesson C. Extra-Articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:360-366.
- 6.-Young A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Incremente in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:350-357.
- 7.-Tanoue LT. Manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide. *Clin Chest Med* 1998; 19: 667.
- 8.-Lake F, Proudman S. Artritis reumatoide y enfermedad pulmonar : de los mecanismos a un enfoque práctico. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:222.
- 9.-Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, y col. Artritis reumatoide: enfermedad asociada a la enfermedad pulmonar intersticial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:372.
- 10.-Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1583.

11.-Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1086.

12.-Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:172.

13.-Buch M,H, Smolen J S, Betterigne N. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:909-920.

14.-Atzeni F, Benucci M, Sallí S. Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Review* 12(2013) 575-579.

15.- Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010; 233:34.

16.-Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:573.

17.-Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1676.

18.-Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Diffuse alveolar damage: uncommon manifestation of pulmonary involvement in patients with connective tissue diseases. *Chest* 2006; 130:553.

19.-Gómez Carrera L, Bodilla Hernan G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *Archivos de Bronconeumología*. Junio de 2013;49(6):249-60.

20.-Furokawa H, Oka S, Shimada K, Suggi 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. 7 de mayo de 2012;7(5):e33133.

21.-Perez-Dórame R, Mejía M, Mateos-Toledo H, Rojas –Serrano J. Rheumatoid arthritis associated 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.

22.-Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106:1591.

23.-Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1711.

24.-Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, et al. Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65:869.

25.- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1.

26.- Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004;232(1):81. Epub 2004 May 27.

27.- Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology*. 2014;270(2):583. Epub 2013 Oct 28.

- 28.- Okudan B, Sahin M, Ozbek FM, et al. Detection of alveolar epithelial injury by Tc-99m DTPA radioaerosol inhalation lung scan in rheumatoid arthritis patients. *Ann Nucl Med*. 2005;19(6):455.
- 29.- Kolarz G, Scherak O, Popp W, et al. Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993;32(7):556.
- 30.- Tung KT, Wells AU, Rubens MB, et al. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1993;48(4):334.
- 31.- Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest*. 1995;108(2):311.
- 32.- Maniwa K, Ogushi F, Tani K, et al. Increased incidence of autoantibodies to interleukin-1a in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Respirology*. 2000;5(4):315.
- 33.- Chen J, Doyle TJ, Liu Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan;67(1):28-38.
- 34.- Clementine RR, Lyman J, Zakem J et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist-induced sarcoidosis. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(6):274.
- 35.- King TE Jr, Kim EJ, Kinder BW. Connective tissue diseases. In: *Interstitial Lung Disease*, 5th ed, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), People's Medical Publishing House-USA, Shelton, CT 2011. p.689.
- 36.- Nanki N, Fujita J, Yamaji Y, Maeda H et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern Med*. 2002;41(10):867.

37.-Martín E, Hernández B, García M, et al. el grupo de Expertos en Rituximab. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. *Reumatol Clin.* 2011;7(1):30-44.

38.-Chiu C. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Design, Development and Therapy* 2014:8.

39.-Lal.P,Su Z, Holweg C. Inflammation and Autoantibody Markers Identify Rheumatoid Arthritis Patients With Enhanced Clinical Benefit Following Rituximab Treatment. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol.63, No 12, December 2011, pp 3681-3691.

40.-Sharp, Charles, McCabe, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology*, 55(7). July 2016 pp.1318-1324.

41.-Eric L. Matteson, Tim Bongartz, Jay H. Ryu, et al. Open-Label, Pilot Study of the Safety and Clinical Effects of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Pneumonia. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 2012, 2, 53-58.

42.-Md Yuzaiful, Angela Kabia, Michael Darby, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years experience at a single centre. Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology. 2017. doi:10.1093/rheumatology/kex072.

43.-Fernandez Díaz, Delia reina, Rubio-Muñoz, et al. Rituximab in Rheumatoid Arthritis with interstitial Lung Disease: A Multicenter Study of 32 Patients. *ACR/ARHP Annual Meeting*. September 18, 2017.

44.-Druce KL, Iqbal K, Watson KD, et al. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. *RMD Open.* 2017; 3(1):e000473

ANEXOS

ANEXO 1

Criterios de clasificación de la artritis reumatoide del *American College of Rheumatology 1987*

1.-Rigidez matutina	Rigidez matutina articular de 1 hora o más.
2.-Artritis de 3 o mas grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas y metatarso falángicas.
3.-Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos deben estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales).
4.-Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5.-Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observadas por un médico
6.-Factor reumatoide	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5 %
7.-Alteraciones radiográficas	Alteraciones radiográficas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Deben existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

Anexo 2

Criterios de clasificación *American College Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)* de artritis reumatoide 2010

Un paciente será clasificado de AR si la suma total de las siguientes variables es ≥ 6 :	Puntuación
A. Afectación articular*.	0
1 articulación grande afectada§	1
2-10 articulaciones grandes afectadas	2
1-3 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	3
4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones).	4
>10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
B. Serología (al menos se necesita un resultado)	0
FR y anti-PCC negativos	1
FR y/o anti-PCC positivos bajos (<3 valor normal)	2
FR y/o anti-PCC positivos altos (>3 Valor normal)	3
C. Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
D. Duración de los síntomas	
< 6 Semanas	0
> 6 Semanas	1

Anexo 3

Criterios para el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en ausencia de biopsia pulmonar quirúrgica * †

Criterio Mayor	Criterio Menor
Exclusión de otras causas conocidas de EPI, como ciertas toxicidades de los medicamentos, exposiciones ambientales y enfermedades del tejido conjuntivo	Edad > a los 50 años
Estudios de función pulmonar anormal que incluyen evidencia de restricción (reducción de CV, a menudo con una relación FEV ₁ / FVC aumentada) e intercambio de gases alterado (aumento de P (A-a) O ₂ , disminución de Pa O ₂ con reposo o ejercicio o disminución de DLCO)	Estertores inspiratorios bibasal (tipo seco o “velcro”)
Anormalidades reticulares bibasales con opacidades mínimas de vidrio deslustrado en TACAR.	Inicio insidioso de disnea de esfuerzo inexplicable
Biopsia pulmonar transbronquial o BAL que no muestra características para respaldar un diagnóstico alternativo	Duración de la enfermedad > 3 meses

- **BAL**, lavado broncoalveolar; **FEV₁**, volumen espiratorio forzado en 1 s; **FVC**, capacidad vital forzada; **TACAR**, tomografía computarizada de alta resolución; **EPI**, enfermedad pulmonar intersticial; **P (A-a) O₂**, diferencia entre presión alveolar y arterial; **Pa O₂**, Presión arterial de oxígeno; **DLCO**, factor de transferencia de monóxido de carbono; **VC**, capacidad vital.

Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63 Suppl 5:v1.

Anexo 4

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del estudio: “Tratamiento con rituximab de la enfermedad pulmonar intersticial secundaria a artritis reumatoide”

Lugar y fecha: Ciudad de México, a _____ de _____ del 2018.

Justificación y objetivo del estudio: La neumopatía intersticial secundaria a artritis reumatoide es una manifestación extraarticular que afecta el parénquima pulmonar, con una alta morbilidad y mortalidad, por lo cual el tratamiento mejorara el pronóstico de esta patología.

Procedimientos: Se tomarán datos del expediente físico y electrónico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: de acuerdo a los resultados se podrá tener una estadística en nuestra población de efecto de Rituximab así como se conocerán efectos adversos de este medicamento.

Posibles riesgos y molestias: no existe ningún riesgo ya que es un estudio retrospectivo.

Confidencialidad: los datos personales no serán públicos ya que se manejará de forma confidencial, con folios sin usar el nombre o número de seguridad social.

Investigador principal: Dr. Mario Pérez Cristóbal. Médico Adscrito al servicio de Reumatología. HE CMN siglo XXI.

Investigador asociado: Dra. Vanesa Ortiz Falfan. Residente de Reumatología. HE CMN Siglo XXI

Comprendiendo en que consistirá mi participación y el objetivo del estudio, acepto que mi participación es voluntaria y tengo la libertad de rehusar y revocar en cualquier momento sin que afecte mi atención médica posteriormente.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente responsable

Nombre y firma del médico

Testigo 1

Testigo

Anexo 5

Hoja de recolección de datos

Nombre del Paciente:

NSS:

VARIABLES	
Edad	
Genero	
Raza	
Talla	
Peso	
IMC	
Diagnostico de Artritis	
Diagnostico de EPID	
Tabaquismo	
Índice tabáquico	
Comorbilidad	
DM 1	
HAS 2	
Sobrepeso 3	
Obesidad 4	
Cáncer 5	
FR	
CCP	
PCR	
CDAI	
FARME	
Metotrexato 1	
Sulfasalazina 2	
Leflunomide: 3	
Prendisona: 4	

Rituximab

Fecha de Aplicación	1 era dosis	2 da dosis	Efectos adversos

Pruebas de función respiratoria

Fecha	FEV1/FCV	FCVFEV1	TLC	VR	DLCO

Tomografía de alta resolución de Tórax

Fecha	Hallazgos Pre-rituximab	Hallazgos Pos-rituximab