



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

GRUPO CT SCANNER DE MEXICO

"PATRÓN MÁS PREVALENTE DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL POR TCAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SEROPOSITIVA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ"

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

IMAGEN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

P R E S E N T A

Dra. Melissa Pamela Solano Velásquez

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Dr. Sergio Criales Vera



Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chavez

Profesor titular del curso de
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio
Chávez/CT Scanner - UNAM

CDMX, Julio 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

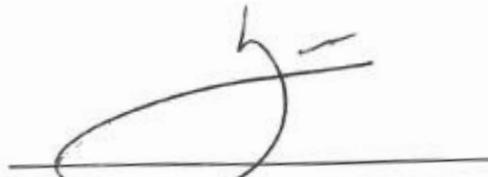


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"




DR. SERGIO CRIALES VERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE IMAGENOLÓGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA DR. IGNACIO CHÁVEZ/CT SCANNER – UNAM

PRESENTA:

DRA. MELISSA PAMELA SOLANO VELÁQUEZ

DEDICATORIA

A Dios por bendecir e iluminar siempre mi camino.

A mi mamá, hermanos, esposo y suegros que en todo momento me han brindado su apoyo para poder seguir adelante en los objetivos que me propongo, por siempre creer en mí.

A mis maestros, por la paciencia, enseñanza y compromiso.

AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros, por su tiempo, dedicación a la enseñanza y consejos.

Al doctor Sergio Ciales Vera por su paciencia, tiempo y colaboración para poder realizar éste trabajo.

A México, mi segundo hogar, por abrirme las puertas y acogerme.

CONTENIDO

RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO	8
PATOGENESIS	9
MORTALIDAD	11
DIAGNÓSTICO	11
DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	12
Radiografía.....	12
Tomografía computarizada de alta resolución	13
FORMAS DE ENFERMEDAD PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE.....	14
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL	15
CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y RADIOGRÁFICA.....	16
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	20
Objetivo general:	20
Objetivos específicos:	20
MATERIALES Y MÉTODOS	21
Criterios de Inclusión.....	21
Criterios de Exclusión.....	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN

Objetivo: Determinar el patrón de neumopatía intersticial más frecuente por tomografía de alta resolución (TCAR) en pacientes con artritis reumatoide (AR) seropositiva.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se incluyeron 101 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que se realizaron tomografía de alta resolución en busca de hallazgos sugestivos de neumopatía intersticial, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la ciudad de México en un período comprendido entre el 16 de febrero del 2015 al 29 de enero del 2020.

Resultados: De los 101 pacientes estudiados, 82% fueron de sexo femenino y 18% de sexo masculino. Del total de pacientes, el 75% la TCAR no presentó criterios de neumopatía intersticial; el patrón intersticial predominante fue el de neumonía intersticial no específica (NINE), observado en 16 (16%) pacientes y en segundo lugar la neumonía intersticial usual (NIU) que se registró en 7(7%) pacientes; 1 (1%) presentó neumonía intersticial linfocítica (NIL) y 1 (1%) presentó neumonía intersticial organizada (NO), no se evidenciaron alteraciones en 50 (49%) de los casos y un grupo de 26 (26%) pacientes evidenció alteraciones pulmonares de otra índole que no cumplen criterios para ser incluidos en los grupos previamente descritos. Al comparar los grupos de edad con respecto al padecimiento, podemos observar que hubo una prevalencia del grupo de 51-60 años (34%) seguido del grupo de 61-70 años (23%).

Conclusión: Los hallazgos demostraron una mayor frecuencia de neumopatía intersticial no específica (NINE) en la población de estudio seguido por neumopatía intersticial usual (NIU), a diferencia de lo que se encuentra descrito en la literatura. La mayoría de los pacientes no presentaron hallazgos sugestivos de neumonía intersticial de ningún tipo.

Palabras claves: Artritis reumatoide (AR), tomografía de alta resolución (TCAR), neumopatía intersticial usual (NIU), neumopatía intersticial no específica (NINE), neumopatía intersticial linfocítica (NIL), neumopatía intersticial organizada criptogénica (NOC).

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria autoinmune capaz de producir enfermedad pulmonar intersticial (EPI)^{1,2}.

La presencia de EPI confiere un mal pronóstico en pacientes con AR con una media de supervivencia de 2.6 años después del diagnóstico de EPI.³ AR-EPI es quizás la manifestación menos entendida de la artritis reumatoide, no hay consenso sobre su tratamiento y hasta la fecha no hay evidencia de una relación directa entre la actividad de la enfermedad de la AR y la inflamación pulmonar en la AR-EPI.

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es la herramienta de imagen preferida para la evaluación del parénquima pulmonar cuando se sospecha EPI^{4,5,6}; ya que confirma la presencia de patología pulmonar y establece el correcto diagnóstico de las complicaciones asociada, además está ampliamente disponible y conlleva menos riesgo que la biopsia pulmonar quirúrgica⁷. Las imágenes radiológicas obtenidas por la TCAR son muy ilustrativas, fundamentalmente para evitar la realización de biopsias innecesarias. En el caso de AR-EPI, varios patrones de afectación intersticial han sido descritos^{8,9}, como el patrón de neumonía intersticial usual (NIU), el patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) la neumonía organizada criptogénica (NOC) y el patrón de neumonía intersticial linfocítica (NIL).

Debido a que cada tipo de compromiso pulmonar intersticial establece un pronóstico propio, adicionado al de la enfermedad reumática de base, es muy importante poder demarcar datos estadísticos locales a través de una búsqueda sistemática de tal compromiso en nuestros pacientes.

MARCO TEÓRICO

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria autoinmune^{2,10,11} que afecta aproximadamente al 1-2% de la población,^{4,7,10} la cual se caracteriza por poliartritis simétrica².

La etiología de la AR es desconocida, afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres¹², hay diferencias clínicas importantes entre hombres y mujeres con AR, una explicación entre estas diferencias es la variabilidad genética que causa aumento de la susceptibilidad autoinmune.⁴ Cerca del 50% de los pacientes con AR tienen algún tipo de manifestaciones extraarticulares^{2,13} entre ellas el compromiso pulmonar es la manifestación extraarticular más común, incluyendo; enfermedad del parénquima pulmonar, enfermedad de la vía aérea, enfermedad vascular y pleural², la cual es la segunda causa de muerte después de las infecciones^{2,13}. El involucro pulmonar confiere un mal pronóstico y es una causa importante de muerte en estos pacientes¹¹.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una manifestación común extraarticular de la artritis reumatoide (AR) y una causa significativa de morbilidad y mortalidad en esta población de pacientes¹⁴. La apariencia histopatológica y radiográfica de AR-EPI es heterogénea y simula principalmente siguiendo dos patrones vistos en las neumonías intersticiales idiopáticas: neumonía intersticial usual (NIU) y neumonía intersticial no específica (NINE)¹⁰.

Distinguir NIU de NINE tiene importantes implicaciones pronósticas; la NIU tiene un mal pronóstico y carece de una terapia efectiva, la NINE tiene un mejor pronóstico y a menudo responde a la terapia antiinflamatoria¹⁰.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de AR en la población general varía de 0.5 a 2%. En México, Paláez-Ballestas y colaboradores reportaron una prevalencia de AR de 1.6%¹⁵. La mayoría de los casos de AR-EPI ocurren en pacientes entre las edades de 50 y 60 años. Las mujeres mayores de 40 años son las más comúnmente afectadas. La prevalencia informada de EPI en pacientes con AR es altamente variable y depende de los métodos de detección (p. ej., tomografía computarizada de alta resolución [TCAR], radiografía de tórax o prueba de función pulmonar) y la población seleccionada para el estudio (p. ej., sintomática o

asintomática, serie de autopsias)^{2,10}. Algunos estudios^{9,16} han informado una prevalencia tan baja como 4% y tan alta como 68%.

Estudios originales usando radiografías de tórax estimaron la prevalencia de EPI en 5%. Las series de casos de autopsias han encontrado evidencia de patología pulmonar intersticial en un tercio de los casos de AR avanzada¹². El potencial de medidas imprecisas de prevalencia y la incidencia es evidente dada la gama de posibles modalidades de diagnóstico que están disponibles, sin embargo, la evolución de las imágenes de TCAR ha permitido el desarrollo de un sistema sensible, no invasivo y como herramienta de diagnóstico relativamente barata¹², altamente sensible para detectar la presencia de EPI, siendo anormal en hasta el 80% de los pacientes con AR clínicamente sospechosos de EPI (rango 5–80%)^{4,5}.

Pruebas de función pulmonar (PFT), incluida la capacidad del pulmón para difundir el monóxido de carbono parece ser más sensible para revelar EPI. La prevalencia de defecto restrictivo en pacientes consecutivos no es alto (5–15%)¹⁷, pero una reducción en la capacidad del pulmón para difundir monóxido de carbono se observó en más del 50% de los pacientes con AR⁵.

PATOGÉNESIS

La etiopatogenia de la ILD en pacientes con AR es en gran parte desconocida, sin embargo, se han asociado varios factores:

Predisposición genética

Factores de susceptibilidad del huésped heredado que interactúan con exposiciones ambientales simples o múltiples pueden potencialmente iniciar el desarrollo del proceso fibrótico en el pulmón. Se ha encontrado una frecuencia aumentada de polimorfismos de HLA-B40 y HLA-B54 en pacientes con AR que tienen fibrosis pulmonar y bronquiolitis obstructiva¹⁷. Se ha observado además una conexión con el sitio que codifica el inhibidor de α 1-proteasa (α 1-iP) con el desarrollo de enfermedad fibrótica pulmonar. Se ha encontrado HLADQB1* 0501 en pacientes con AR y enfermedad de vía aérea periférica al compararlos con pacientes con AR y función pulmonar normal. DQB1*0601 se encuentra más comúnmente en pacientes con bronquiectasias con o sin AR¹⁸.

Hay evidencia de que altos niveles en circulación del factor reumatoide (FR) aumenta el riesgo de desarrollo de EPI en la AR. Además, las asociaciones genéticas (antígeno leucocitario humano B40 y 1-antitripsina) han sido descritos. Los anticuerpos anti-CCP (péptido citrulinado anticíclico) están asociados con niveles de daño articular y la presencia de manifestaciones extra articulares en la AR¹².

Alteraciones de la respuesta inmune

Los procesos inmunes específicos involucrados en la patogénesis de EPI en la AR no se entienden bien. Las similitudes de hallazgos histológicos en pacientes con AR con EPI y neumonías intersticiales idiopáticas sugieren que mecanismos similares pueden estar involucrados en la patogénesis¹⁷. Sin embargo, el hallazgo de diferencias en los linfocitos poblaciones que incluyen un mayor número de células CD4 β en AR es una indicación de que esta relación es más compleja ¹⁹.

Pacientes con neumonía intersticial usual (NIU) asociada a AR tienen un incremento significativo de Células B CD20 β localizadas casi por completo en agregados linfoides peribronquiolares²⁰. Células plasmáticas identificadas por CD138 también se incrementaron y presentan un patrón de más infiltración difusa de tejido intersticial¹.

Factores ambientales

Si bien varios estudios^{17, 21, 22, 23} han informado que el tabaquismo, género masculino y AR de larga data son factores de riesgo para el desarrollo de EPI, otros informes^{5, 17, 24} no han mostrado ninguna asociación significativa. Sin embargo la mayoría de estudios han establecido que el humo del cigarrillo y sus componentes pueden ser un factor de riesgo potencial para desarrollar EPI y puede acentuar la gravedad de la enfermedad articular¹².

La frecuencia de AR-EPI se ha visto mayor en hombres que en mujeres y esto puede estar relacionado con una frecuencia mayor de fumar en los hombres.

Otros factores de riesgo predictivos de EPI incluye la duración de la enfermedad y la gravedad así como la presencia de otras manifestaciones extraarticulares^{25, 26}.

MORTALIDAD

La enfermedad pulmonar intersticial contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad general en pacientes con AR. La EPI es la manifestación extraarticular más común y es la causa potencialmente más devastadora de AR en el pulmón¹². La mortalidad en pacientes con manifestaciones extraarticulares se ve aumentada en comparación con pacientes con AR que no muestra estas características.

La afectación pulmonar fue la tercera causa principal de muerte (9.9%), después de la infección (23.5%) y enfermedad cardiovascular (17.3%), en un estudio de autopsias de 81 pacientes con AR¹⁷.

Thomas E. y colaboradores²⁷ encontraron que el índice de mortalidad estándar relacionado con afectación pulmonar en pacientes con AR fue de 2.94 para hombres y 2.37 para mujeres. El riesgo de mortalidad fue mayor en los primeros 5 años posterior a la primera hospitalización y en el subsiguiente período de 5 años el riesgo disminuyó, aunque un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad general fue visto en cada período.

La supervivencia en pacientes con AR es significativamente menor de lo esperado en la población general. Los predictores más fuertes de la mortalidad prematura parece ser la enfermedad cardiovascular y la presencia de complicaciones relacionadas con la AR, específicamente, manifestaciones extraarticulares de la enfermedad y comorbilidades asociadas.

Hay un aumento identificable de la prevalencia de EPI en la población de edad avanzada. La presencia de un patrón de NIU ahora está asociado con un peor pronóstico y muerte prematura en pacientes con AR¹².

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EPI asociada a AR debe ser apoyado por características clínicas (signos y síntomas) pruebas de laboratorio, pruebas de función pulmonar, TCAR compatible o una biopsia pulmonar. Los hallazgos de laboratorio no son específicos para EPI en pacientes con AR pero pueden ser útiles cuando se consideran junto con las manifestaciones clínicas, pruebas funcionales anormales y TCAR o hallazgos de biopsia¹⁷.

Las manifestaciones clínicas asociadas con EPI son inespecíficas y generalmente incluyen; disnea de esfuerzo progresiva y tos no productiva. En las primeras etapas los pacientes pueden no experimentar ningún síntoma respiratorio¹⁷. Por lo general, la disnea puede aparecer de manera tardía por la inactividad física secundaria a la poliartritis que tienen estos individuos. Se deben excluir otras causas de enfermedad pulmonar en la AR. El diagnóstico diferencial para la enfermedad pulmonar incluye toxicidad por fármacos e infección⁴.

Aunque la AR a menudo se diagnostica antes de la detección de EPI debido a la presencia de enfermedad articular, los pacientes pueden presentar de novo con enfermedad pulmonar aislada; en estos casos, un alto índice de sospecha para AR-EPI es necesario¹⁰. Un examen físico puede revelar crepitación inspiratoria y prueba de función pulmonar (PFT) que demuestran resultados de capacidad pulmonar restrictiva a menudo con una capacidad de difusión reducida. Se han informado cambios pulmonares en pacientes asintomáticos.¹² Se ha informado un empeoramiento agudo de la enfermedad en pacientes con AR-EPI y parece ocurrir principalmente en aquellos pacientes con patrón de NIU⁵.

Los síntomas de inflamación articular preceden al desarrollo de EPI en la mayoría de los casos, pero los cambios pulmonares intersticiales pueden ser la presentación característica en aproximadamente 10% a 20% de los casos de AR. La presencia de disnea de esfuerzo en EPI puede estar enmascarado por una enfermedad articular debilitante y discapacidades derivadas de la activación inmune crónica en la AR.¹²

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Radiografía

La radiografía de tórax es el estudio más frecuentemente realizado en los servicios de radiología, constituyendo el 40% de todos los estudios aproximadamente. Las enfermedades intersticiales son difíciles de interpretar radiológicamente; la radiografía de tórax es normal en 10-15% de pacientes sintomáticos con enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, puede imitar enfermedades intersticiales en pacientes con diferentes lesiones pulmonares y es frecuentemente inespecífica²⁸.

La prevalencia e incidencia reportadas de EPI basadas en las radiografías de tórax son del 1 al 12%⁴, pero hay acuerdo de que esta modalidad de imagen tiene baja sensibilidad para detectar EPI.

El desacuerdo entre observadores alcanza hasta el 30%⁶. En su fase inicial, la sensibilidad y especificidad de la radiografía de tórax es muy baja por lo que deja sin diagnóstico a una gran cantidad de sujetos con neumopatía intersticial²⁹.

Tomografía computarizada de alta resolución

La TCAR es una herramienta invaluable en el diagnóstico de EPI, caracterizar subtipos y para la evaluación de manifestaciones extraarticulares de AR. Desde el punto de vista técnico, se caracteriza por la realización de cortes finos (inferiores a 2 mm de grosor) con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución que permite demostrar detalles finos del parénquima pulmonar. Mediante esta técnica se obtienen imágenes morfológicas detalladas de la anatomía del lobulillo pulmonar secundario similares a la anatomía macroscópica pulmonar. La tomografía computarizada con multidetectores obtiene imágenes de alta resolución para un estudio completo del tórax durante una sola fase de apnea. Mediante esta adquisición volumétrica se obtienen imágenes de alta calidad en cualquier plano del espacio⁶.

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es altamente sensible para detectar la presencia de EPI y es anormal en hasta el 80% de los pacientes con AR clínicamente sospechosos (rango 5–80%)^{4,5}. La prevalencia estimada de EPI asociada a pacientes con AR es 19–56%¹⁴. Un estudio identificó que el 33% de los sujetos con AR temprana tenían tomografías computarizadas anormales, pero solo el 6% tenía una radiografía de tórax anormal²⁴. Un número significativo de esos sujetos tienen anomalías leves que son subclínicas. Mientras que algunos de estos pacientes tienen progresión de AR-EPI, otros tienen una enfermedad que nunca se vuelve clínicamente significativa.

La TCAR es un método no invasivo y se realiza comúnmente en pacientes con AR-EPI, lo que lo hace un método ideal para evaluar la importancia pronóstica del patrón subyacente.

La TCAR puede mostrar imágenes como reticulación y panalización que tienen una buena correlación con fibrosis en el análisis histopatológico. También puede mostrar imágenes u

opacidad en vidrio esmerilado que se correlacionan con lesión inflamatoria en el análisis de patología del tejido pulmonar. Debido a que estos cambios morfológicos causan un pronóstico significativamente diferentes durante el curso de la enfermedad, es importante evaluar qué patrón de anormalidades es dominante en cada caso individual⁹. La TCAR generalmente es suficiente para confirmar el diagnóstico de EPI, aunque en una minoría de casos, se puede requerir biopsia pulmonar¹⁰.

FORMAS DE ENFERMEDAD PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

Hay muchas formas en que el pulmón puede verse afectado en la AR; el parénquima pulmonar, la vía aérea, los vasos y la pleura pueden verse comprometidos en esta enfermedad.

La afectación pleural es la manifestación más común de enfermedad pulmonar en la AR, aunque su prevalencia ha sido estimada en menos del 5%, el 20% de los pacientes con AR tienen síntomas relacionados con la enfermedad pleural¹⁷ y una alta frecuencia (40-75%) de afectación pleural se observa en informes de autopsia³⁰.

Los nódulos pulmonares reumatoides son más comunes en hombres que en mujeres y suelen ser asintomáticos, estos usualmente presentan más un desafío diagnóstico que terapéutico¹⁷.

Las manifestaciones pulmonares pueden afectar todos los componentes pulmonares con grados variables de inflamación y fibrosis; enfermedades de la vía aérea, complicaciones pleurales y nódulos han sido descritos¹². Una variedad de manifestaciones pulmonares (tabla 1) están asociadas con AR⁴.

Tabla 1. Manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide.

Pleura	Derrame pleural/pleuritis, neumotórax
Vía aérea	Bronquiectasias bronquiolitis: bronquiolitis constrictiva, bronquiolitis folicular, bronquiolitis linfoidea, panbronquiolitis
Parénquima	Neumonía intersticial; NIU, NINE, NOC, DAD, NIL
Nódulos necrobióticos	
Síndrome de caplan	
Vasos pulmonares	Vasculitis pulmonar
Tejido linfoide	Hiperplasia linfoide
Infección	
Neumonitis inducida por fármacos	

NIU: neumonía intersticial usual, NINE: neumonía intersticial no específica, DAD: daño alveolar difuso, NIL: neumonía intersticial linfocítica, NOC: neumonía organizada criptogénica.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

Las neumonías intersticiales idiopáticas son un grupo de enfermedades heterogéneas no neoplásicas resultantes del daño al parénquima pulmonar por diferentes patrones de inflamación y fibrosis¹⁷. Estos trastornos afectan no solo al intersticio sino que también a los espacios aéreos adyacentes, las vías aéreas periféricas y los vasos³¹.

Los cambios pulmonares intersticiales pueden preceder al desarrollo de inflamación articular por varios años. Estos casos de los llamados AR-EPI subclínica están bien descritos en la literatura¹².

Los patrones histopatológicos más frecuentemente encontrados en AR asociados a EPI son: neumonía intersticial usual (NIU); seguido de neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizada criptogénica (NOC) y enfermedad inflamatoria de las vías aéreas^{32, 33, 34}.

La presentación radiológica de las neumopatías intersticiales que con mayor frecuencia se asocian a AR se muestran en la tabla 1³⁵.

Tabla 1. Hallazgos típicos por TCAR sugestivo de EPI

NEUMONIA INTERSTICIAL	HALLAZGOS POR TCAR
Neumonía intersticial no específica (NINE)	Opacidades es vidrio despulido de predominio basal bilateral con distribución peribroncovascular, con o sin preservación del espacio subpleural. Reticulación y bronquiectasias por tracción pueden verse. Es raro el panal de abeja.
Neumonía intersticial usual (NIU)	Reticulaciones con bronquiectasias/bronquioloectasias por tracción de distribución predominantemente periférica/subpleural y basal. Distorsión de la arquitectura, panal de abeja y pérdida de volumen en enfermedad avanzada.
Neumonía organizada criptogénica (NOC)	Áreas en vidrio deslustrado o consolidaciones de distribución basal de predominio periférico o peribroncovascular. Signo del halo invertido (signo del atolon) puede verse.
Neumonía intersticial linfocítica (NIL)	Opacidades en vidrio deslustrado con quistes de pared delgada, de distribución primeramente perivascular. Reticulación y nódulos pueden verse.

CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y RADIOGRÁFICA

Hay datos que demuestran una excelente correlación entre el patrón histopatológico encontrado en biopsia pulmonar y el patrón radiográfico encontrado en exploraciones de TCAR en pacientes con EPI³⁶.

La NIU y la NINE son los subtipos más comunes de neumonía intersticial descrito en pacientes con AR. Otros subtipos asociados a EPI incluyen neumonía organizada criptogénica (NOC), neumonía intersticial linfocítica (NIL), neumonía intersticial aguda (NIA) y neumonía intersticial descamativa (DIP)^{8,12}. Por lo tanto un diagnóstico preciso es esencial para un manejo óptimo. Un estudio histológico por medio de biopsia es el estándar de oro para el diagnóstico de un subtipo de EPI. Sin embargo, existe un alto nivel de correlación entre características histopatológicas y características de imagen por TCAR de NIU y en muchos casos una biopsia puede no ser requerida. Los datos de varios estudios de EPI han demostrado que la TCAR puede predecir con precisión la presencia del subtipo histopatológico de NIU¹².

Lee et al³⁴ encontraron que NIU es el patrón histopatológico más común en pacientes con AR-EPI (56%), esto fue seguido por NINE (33%) y neumonía organizada (11%).

El subtipo NIU tiene una serie de características en las imágenes de TCAR que incluyen: la disminución global del volumen pulmonar, la presencia de opacidades pulmonares de tipo reticular y de localización basal y periférica, y la existencia de panalización (Fig.1)⁶. La presencia exclusiva de un patrón en «vidrio deslustrado» es un hallazgo infrecuente en la NIU.

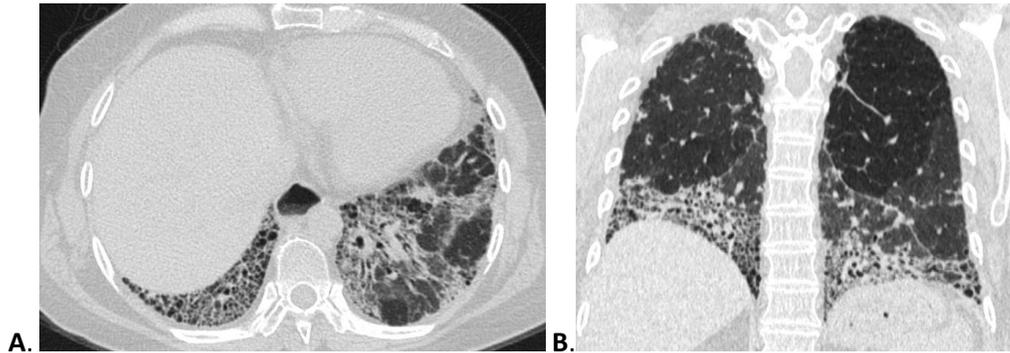


Fig 1. Imágenes de paciente con NIU. TCAR (A) plano axial (B) plano coronal; destaca la presencia de opacidades reticulares de predominio basal y panalización asociada.

Fue hipotetizado que un patrón de NIU definitivo en TCAR en pacientes con AR predeciría una peor supervivencia¹⁴. En general, la NIU se asocia con una situación significativamente de peor pronóstico y una pobre respuesta al tratamiento con corticosteroides¹⁷. A diferencia de otras formas de enfermedad del tejido conectivo relacionadas a EPI (por ejemplo, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren), en el que el patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) predomina. AR-EPI tiene una mayor proporción de pacientes con patrón de la NIU¹⁴. El subtipo NIU parece estar asociado con la progresión de EPI y muerte prematura en pacientes con AR¹².

En un estudio¹⁷ los autores concluyeron que, en base a sus propias experiencias, los pacientes con AR-EPI y patrón NIU son menos probables de responder a la terapia con corticosteroides que los pacientes con AR-EPI y NINE y patrón de neumonía organizada.

Se ha demostrado que la enfermedad progresiva se asocia más comúnmente con anomalías reticulares en la imagen que los cambios de "vidrio esmerilado", sugiriendo que el subtipo de NIU coloca a los pacientes en mayor riesgo de progresión. El patrón UIP en AR debe seguir siendo el foco de cualquier detección de RA-EPI, ya que la identificación

de un patrón de NIU en AR tiene implicaciones de pronóstico y manejo potencialmente graves¹².

El patrón de NINE se caracteriza por la presencia de "opacidades en vidrio esmerilado" periférico, en las zonas medias y basales de ambos pulmones y la ausencia relativa de panal de abeja¹². La panalización ocurre en el 27% de los pacientes y a medida que progresa la fibrosis, las bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción son más visibles (Fig. 2). Los hallazgos radiológicos pueden desaparecer por completo tras el tratamiento con esteroides⁶.

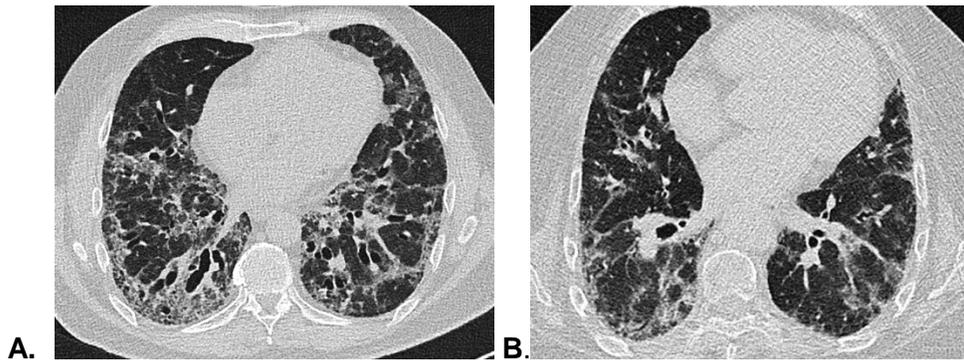


Fig 2. Paciente con NINE. Imágenes de TCAR, se observa la presencia de áreas periféricas de densidad en «vidrio deslustrado» opacidades reticulares y bronquiectasias por tracción.

La gravedad de las alteraciones patológicas varía desde formas leves a formas severas. En la mayoría de los estudios las anomalías en la TCAR no tienen relación con los síntomas, hallazgos radiográficos de tórax o función pulmonar⁵. Evidencia de enfermedad de las vías aéreas pequeñas en las pruebas de función pulmonar a menudo se asocia con bronquiectasias, atenuación de vidrio esmerilado y atrapamiento de aire¹⁷.

La presencia de fibrosis determina la alteración de la arquitectura pulmonar que va desde cambios fibróticos gruesos (panalización en NIU) o una arquitectura relativamente conservada con cambios intersticiales leves a moderados por inflamación crónica y fibrosis (NINE)^{33, 34}.

La enfermedad pulmonar intersticial puede ser una característica de la AR temprana. El diagnóstico de EPI en la AR conlleva un pronóstico desfavorable, muchas veces similar a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). El valor pronóstico de estos patrones no ha sido claro hasta la fecha y para el tratamiento de AR-EPI generalmente se ha recomendado el uso de antiinflamatorios y agentes inmunosupresores independientemente del patrón de neumonía intersticial que se presente. Sin embargo, la presencia del patrón de NIU en tomografía computada de alta resolución (TCAR) en pacientes con AR puede estar asociada con una supervivencia significativamente más corta en comparación con otras formas de enfermedad intersticial.¹²

Basado en la evidencia disponible hasta la fecha, el patrón de NIU en pacientes con AR es predictivo de pobre supervivencia. Algunos autores¹⁰ no recomiendan la detección de rutina mediante TCAR y pruebas de función pulmonar en pacientes con AR, sin embargo sugieren recomendaciones para el abordaje de estos pacientes como ser chequeo anual en busca en EPI como ser examen físico (tos, disnea, estertores o crépitos a la auscultación), así como una historia clínica orientada. La TCAR se le debe realizar a todos los pacientes con sospecha clínica de compromiso pulmonar, ya que es probable que la enfermedad temprana solo ocasionalmente se puede pasar por alto¹⁰.

JUSTIFICACIÓN

La alta prevalencia e incidencia de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con artritis reumatoide seropositiva a nivel mundial nos obliga a investigar la frecuencia de la misma en nuestro medio con la finalidad de reconocer su impacto en nuestro país.

La base de datos recopilada en este trabajo servirá para futuros trabajos de investigación. Las conclusiones y resultados nos permitirán conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestra población y promover la importancia del diagnóstico y tratamientos oportunos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar el patrón más común de neumopatía intersticial por tomografía computada de alta resolución (TCAR) de 101 pacientes con artritis reumatoide seropositiva.

Objetivos específicos:

- Identificar la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes con AR.
- Reconocer si el patrón de neumopatía intersticial usual es el más predominante en pacientes con artritis reumatoide.
- Enumerar la patología pulmonar no intersticial más frecuente en pacientes con artritis reumatoide.
- Comparar nuestros resultados con los descritos en los diferentes estudios encontrados en la literatura.
- Recomendar de acuerdo a nuestros resultados la realización o no de tomografía de alta resolución a todos los pacientes con artritis reumatoide.

MATERIALES Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal de una muestra de pacientes adultos, de ambos sexos con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que ingresaron al servicio de radiología para realizarse tomografía de alta resolución (TCAR) como parte del abordaje de su patología. Se revisaron las bases de datos y el sistema de RIS (Radiology information System) y PACS (Picture acquire computed system) entre el periodo de febrero 2015 a enero 2020; encontramos en total 101 pacientes (n:101) en la base de datos, de los cuales 18 eran hombres y 83 mujeres, con una edad comprendida entre los 27 y 87 años, con un promedio de 57.9 años. Las variables analizadas fueron sexo, edad, enfermedad pulmonar intersticial presente, enfermedad pulmonar intersticial ausente, neumonía intersticial usual (NIU), neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía intersticial linfocítica (NIL), neumonía organizada criptogénica (NOC). Se elaboró una ficha digital para la recolección de datos estadísticos y estos fueron analizados en el programa de computo Microsoft Excel v16.14.1. El estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas.

Técnica de estudio: A todos los pacientes se les realizó tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) con un grosor de cortes finos de 1 mm, en un tomógrafo multicorte (256 cortes) doble fuente (Siemens Somatom Definition Flash), en inspiración y espiración. Los estudios fueron revisados e informados por radiólogos del departamento de radiología del instituto.

Criterios de Inclusión

- Pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico conocido de artritis reumatoide seropositiva a quienes se les realizó tomografía computada de alta resolución como parte del protocolo para diagnosticar enfermedad pulmonar intersticial.
- Pacientes cuya atención y seguimiento se realiza en el servicio de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

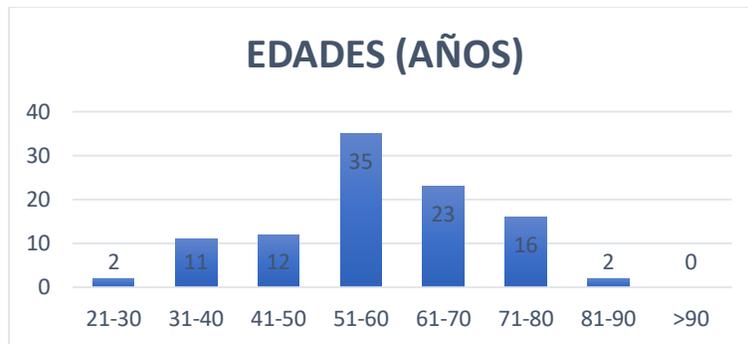
Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que cuenta con tomografía computada de alta resolución pero que su estudio no fue encontrado en el PACS.

RESULTADOS

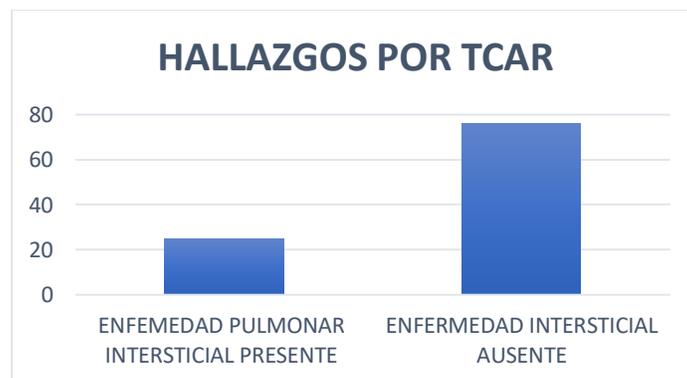
Se estudiaron 101 reportes de tomografía de alta resolución de pacientes con diagnóstico de AR seropositiva, lo que representa una muestra significativa de esta patología para un solo centro siendo este un padecimiento bastante frecuente. Del total de la muestra se observó un predominio del sexo femenino con 82% con respecto al masculino de 18%. La edad varió entre los 27 y 87 años, con un promedio de 57.9 años, con una prevalencia del grupo de 51-60 años (34%) seguido del grupo de 61-70 años (23%) (Fig. 1)

Fig 1.



En cuanto a la frecuencia de la enfermedad pulmonar intersticial encontramos que en más de la mitad (75%) de los pacientes en estudio (n:101), la TCAR no evidenció alteraciones intersticiales y que el compromiso intersticial solamente se observó en el 25% de los pacientes (Fig. 2).

Fig 2.



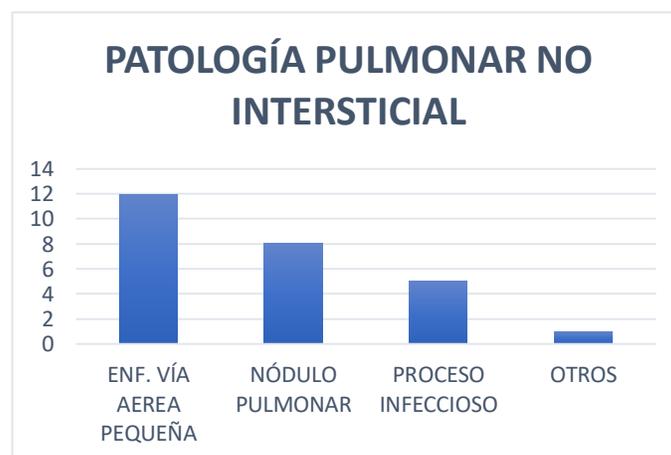
Encontramos que, del total de pacientes estudiados, el patrón intersticial predominante fue el de neumonía intersticial no específica (NINE), observado en 16 pacientes (16%); en segundo lugar, la neumonía intersticial usual (NIU) que se registró en 7 pacientes (7%); 1 presentó neumonía intersticial linfocítica (NIL) (1%); y 1 presentó neumonía intersticial organizada criptogénica (NOC) (1%). El estudio fue normal, sin evidencia de alteraciones en 50 de los 101 pacientes (49%) y un grupo de 26 pacientes evidenció alteraciones pulmonares de tipo no intersticial (26%). (Fig. 3)

Fig 3.



Al revisar el grupo de 26 pacientes (26%) que presentaron enfermedad pulmonar no intersticial; se observó que 12 (46%) presentaron enfermedad de la vía aérea pequeña, 8 (31%) nódulo pulmonar; 5 (19%) proceso infeccioso y 1 (4%) otro tipo de enfermedad. (Fig. 4)

Fig 4



DISCUSIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide (RA-EPI) puede ser una causa de sustancial morbilidad en los pacientes afectados. En la mayoría de los casos la afectación articular precede al compromiso pulmonar, aunque puede aparecer simultáneamente, e incluso después³⁴.

En el presente trabajo se analizaron 101 tomografías de alta resolución de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva en busca de enfermedad pulmonar intersticial, lo que representa una muestra significativa de esta patología para un solo centro, siendo este un padecimiento bastante frecuente. Como lo indica la literatura la artritis reumatoide afecta principalmente a mujeres mayores de 40 años⁴; encontramos que el 82% de los casos correspondían con el sexo femenino y el 18% con el masculino, viendo una afectación tres veces más en las mujeres que a los hombres¹².

Encontramos una prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en el 25% de los pacientes con artritis reumatoide, datos similares a lo publicado por otros autores¹⁴ quienes estiman una prevalencia de EPI usando TCAR en pacientes con AR del 19–56%¹⁴. Sin embargo la prevalencia de involucro pulmonar puede variar de un estudio a otro, dependiendo del método de detección, población estudiada y objetivos de estudio.²

El patrón histopatológico más frecuente encontrado en AR asociado a EPI es el de neumonía intersticial usual (NIU), seguido de neumonía intersticial no específica (NINE) y neumonía organizada combinado con enfermedad inflamatoria de las vías aéreas^{33, 34}. Lee et al³⁴ encontraron que NIU es el patrón histopatológico más común en pacientes con AR-EPI en el 56% de los casos, seguido por NINE en el 33% y neumonía organizada en el 11%; sin embargo nosotros encontramos que la neumopatía intersticial con mayor asociación a la artritis reumatoide fue la neumonía intersticial no específica (NINE) encontrada en el 16% de los casos, seguido de la neumopatía intersticial usual en el 7% y la neumonía organizada y neumonía intersticial linfocítica en el 1%, respectivamente. Al evaluar las patologías pulmonares de tipo no intersticial se observó que la enfermedad de la vía aérea pequeña se encontró en el 46% de los casos y nódulos pulmonares en el 31%, datos que también se reportan con una prevalencia parecida en otros estudios¹⁸.

CONCLUSIONES

- Nuestros hallazgos demostraron una mayor frecuencia de neumonía intersticial no específica (NINE) en la población de estudio.
- Encontramos una prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en el 25% de los pacientes con artritis reumatoide.
- La TCAR se le debe realizar a todos los pacientes con sospecha clínica de compromiso pulmonar ya que la EPI es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con AR.
- La TCAR tiene una gran utilidad en la detección precoz de la EPI, lo que facilita establecer un tratamiento adecuado en las fases más iniciales, así como diferenciar las intersticiopatías con pobre respuesta al tratamiento y pronóstico sombrío como la NIU, del resto, sin la necesidad de acudir a métodos diagnósticos invasivos.
- Una adecuada clasificación de los diferentes patrones histológicos de compromiso intersticial provee la base para un diagnóstico clínico-radiológico-patológico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atkins SR, Turesson C, Myers JL, et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):635-641. doi:10.1002/art.21758
2. Zou YQ, Li YS, Ding XN, Ying ZH. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A report from China. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):669-673. doi:10.1007/s00296-010-1665-1
3. 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):1583-1591. doi:10.1002/art.27405
4. 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):583-588. doi:10.1148/radiol.13130187
5. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax.* 2001;56(8):622-627. doi:10.1136/thorax.56.8.622
6. Giménez Palleiro A, Franquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *Semin la Fund Esp Reumatol.* 2013;14(4):97-105. doi:10.1016/j.semreu.2013.05.002
7. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S, et al. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. *Respir Med.* 2017;126:100-104. doi:10.1016/j.rmed.2017.03.027
8. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology.* 2004;232(1):81-91. doi:10.1148/radiol.2321030174
9. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on

high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(8):1513-1521. doi:10.1016/s0098-1672(09)79355-5

10. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009;136(5):1397-1405. doi:10.1378/chest.09-0444
11. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin.* 2012;8(2):68-71. doi:10.1016/j.reuma.2011.12.008
12. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Donnelly SC. Rheumatoid Arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):597-603. doi:10.1016/j.ejim.2013.07.004
13. Casares F. Compromiso intersticial pulmonar en la artritis reumatoidea. *Rev Am Med Respir.* 2010;10(2):64-68.
14. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1322-1328. doi:10.1183/09031936.00092309
15. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol.* 2011;38(SUPPL. 86):3-6. doi:10.3899/jrheum.100951
16. Angel M. Rheumatoid arthritis in Spain : Occurrence of extra-articular ... 2003:897-901.
17. Neki NS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *J Int Med Sci Acad.* 2015;28(3):152-155. doi:10.2174/157339710791330696
18. Gilberto E, Velásquez G. Artritis reumatoide y pulmón. *Neumol Cir Torax.* 2008;67(2):75-78.
19. Turesson C, Matteson EL, Colby T V., et al. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):73-79. doi:10.1002/art.20765

20. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(SUPPL. 4):1-6. doi:10.1186/ar1010
21. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Çelenk Ç, Ünsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):429-435. doi:10.1007/s00296-004-0472-y
22. Demir R, Bodur H, Tokoğlu F, Olcay I, Uçan H, Borman P. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1999;19(1-2):19-22. doi:10.1007/s002960050093
23. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease: Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996;39(10):1711-1719. doi:10.1002/art.1780391014
24. Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):528-535. doi:10.1164/ajrccm.156.2.9609016
25. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-727. doi:10.1136/ard.62.8.722
26. Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(2):65-73. doi:10.1080/03009740310004621
27. Thomas E, Symmons DPM, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: A 20 year followup study. *J Rheumatol.* 2003;30(5):958-965.
28. Ángel M, Guerrero Á. *Artemisa.* 2007;16:54-63.
29. Residente E, Ponce-campos SD, Martín-márquez BT, et al. Sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial en artritis reumatoide. 2015:132-141.
30. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):451-478. doi:10.1016/j.ccm.2010.04.003

31. Gross T, Gary H. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2001;345(7):517-525.
32. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):549-559.
doi:10.1016/j.ccm.2004.05.009
33. Tansey D, Wells AU, Colby T V., et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*. 2004;44(6):585-596. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01896.x
34. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(6):2019-2027. doi:10.1378/chest.127.6.2019
35. Ahuja J, Arora D, Kanne JP, Henry TS, Godwin JD. Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(6):1015-1031. doi:10.1016/j.rcl.2016.05.005
36. Hunninghake GW, Bridget Zimmerman M, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(2):193-196. doi:10.1164/ajrccm.164.2.2101090