



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

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

ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGIA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO
DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL EN ARTRITIS
REUMATOIDE**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA
EN:
NEUMOLOGIA

PRESENTA
DRA. FADIA NORMA MOBAYED VEGA

TUTOR Y ASESOR:
DRA. IVETTE BUENDIA ROLDÁN

MÉXICO, DF., AGOSTO DE 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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

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

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

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

DRA. IVETTE BUENDÍA ROLDÁN
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA
MEDICO ADSCRITO AI DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

A mi familia y amigos por apoyarme y estar conmigo siempre que lo he necesitado.

A mis maestros y asesores de este proyecto por su guía y sus enseñanzas en el campo de la neumología y la investigación clínica: Dra. Ivette Buendía Roldán, Dra. Mayra Mejía Ávila, Dr. Jorge Rojas Serrano y Dr. Ramcés Falfán-Valencia

¡Gracias!

ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Planteamiento del problema	7
3. Justificación	7
4. Pregunta de Investigación	7
5. Hipótesis	7
6. Objetivos	8
7. Material y métodos	9
a. Diseño del estudio	9
b. Población en estudio	9
c. Metodología	11
d. Procesamiento y análisis estadístico	11
8. Definición de variables	12
9. Implicaciones éticas	15
10. Resultados	15
11. Referencias Bibliográficas	21
12. Anexos	23

INTRODUCCIÓN:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de etiología desconocida, de naturaleza autoinmune, que se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico, que afecta sobre todo al tejido sinovial de las articulaciones diartroidales periféricas.[1] Afecta alrededor del 0.5 al 1% de la población mundial y en México es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente.[2] Es una enfermedad sistémica y puede afectar múltiples órganos del cuerpo humano; Se ha estimado que hasta el 50% de los pacientes pueden tener manifestaciones extra-articulares.[1, 3] Las manifestaciones pulmonares son de especial interés por su gravedad y frecuencia, que oscila entre 1 al 58% dependiendo de las modalidades de diagnóstico usadas para definir la enfermedad.[4,5] La mortalidad en pacientes con estas manifestaciones es mayor en comparación con los pacientes con AR que no presentan estas características, se ha estimado que la mediana de supervivencia una vez diagnosticada la presencia de una Neumopatía intersticial es de sólo 2.6 años, con un HR para muerte de 2.86 (IC95% de 1.98- 4.12) al comparar a los pacientes con AR y afección intersticial con los que tiene AR sin afección intersticial.[6]

La afección pulmonar intersticial puede tener múltiples patrones de presentación en la AR, afectando no solamente al intersticio, sino también a la vía aérea y las serosas. Actualmente a la presencia de enfermedad intersticial en AR, se designa **como neumopatía intersticial asociada con artritis reumatoide (NIAR)**. [7] La nomenclatura ha sido fuente de confusión, dando lugar a distintas denominaciones del daño pulmonar.[4] En fechas recientes, después de la propuesta de clasificación para las Neumopatías Intersticiales Idiopáticas del ATS/ERS, [8] se han utilizado los patrones descritos en esta clasificación para denominar al daño pulmonar intersticial en AR, esta propuesta parece ser la más congruente, ha sido adoptada ya por varios autores y hay información de que puede tener importancia en el pronóstico.[9, 10] Un problema es que en muy pocas ocasiones se confirma el patrón histológico de la NIAR, sin embargo es probable que exista una adecuada correlación histológica con los hallazgos de imagen, por lo que se ha sugerido

que el patrón encontrado en la tomografía de alta resolución puede ser considerado como compatible con el diagnóstico histológico. [7] En este trabajo, seguiremos la recomendación de utilizar la clasificación de las neumopatías intersticiales idiopáticas, y nos basaremos para ello principalmente en los hallazgos de la tomografía de alta resolución de tórax.

Factores de riesgo para NIAR

Los factores de riesgo descritos hasta el momento son el sexo masculino, el tabaquismo, la artritis reumatoide de mayor tiempo de evolución y la gravedad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes descritos hasta el momento están entre los 50 y 60 años de edad. [4, 7] Hay sin embargo problemas con estos factores de riesgo, la información no ha sido consistente en todos los estudios y en el caso del sexo masculino como factor de riesgo para NIAR, la asociación pudiera estar confundida con el tabaquismo.[11] El mejor esfuerzo para identificar a los factores de riesgo para NIAR fue llevado a cabo por Bongartz y cols, quienes en un estudio con base poblacional identificaron que una mayor edad en el diagnóstico de AR, el sexo masculino, marcadores de gravedad y actividad de la AR y el uso de corticosteroides y metotrexate, estaban asociados a la NIAR. Sin embargo, en este trabajo, el diagnóstico de NIAR se basó principalmente en la historia clínica, ya que sólo el 50% de los pacientes con el diagnóstico de NIAR, tenían una tomografía de tórax. Este dato va en contra de la validez de los resultados del estudio, y por lo tanto se puede concluir que los factores de riesgo para NIAR no están adecuadamente identificados.

Tampoco se ha evaluado de manera adecuada el efecto del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) en la incidencia o prevalencia de la NIAR. Está bien descrito que los pacientes con AR entra más rápido inician tratamiento con FARMES presentan una mejor evolución,[12, 12, 13] sin embargo no está definido el papel de los FARMES y el tiempo de inicio de los mismos con respecto al riesgo de NIAR. Una observación clínica que hemos realizado en los pacientes con NIAR del INER, es que tienen tiempos muy prolongados desde el inicio de los síntomas articulares hasta el inicio del tratamiento con FARMES, entonces queremos probar la hipótesis de que el tiempo al inicio de FARMES es diferente entre los pacientes con NIAR y los pacientes con AR sin neumopatía. Así mismo se reconoce el papel de factores

genéticos en el desarrollo de la enfermedad como alteraciones en el HLA clase II, específicamente HLA-DRB1. Para enfermedad pulmonar asociada a AR se ha demostrado la prevalencia de HLA- DR4.

Consideramos que la identificación de los factores de riesgo es de vital importancia debido al mal pronóstico que tienen las enfermedades pulmonares asociadas a artritis reumatoide, con un promedio de sobrevida entre 2.5 y 2.9 años.

De esta manera la detección oportuna de pacientes en riesgo permite que se identifiquen a estos pacientes, incluso antes del desarrollo de la enfermedad intersticial y de esta manera tratar con tiempo las complicaciones pulmonares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Artritis Reumatoide es la enfermedad autoinmune mas frecuente y sus complicaciones extraarticulares pulmonares conllevan una identificación tardía además de una sobrevida corta. La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de NIAR es de suma importancia para la detección oportuna de la complicación y el inicio de un manejo terapéutico adecuado.

JUSTIFICACIÓN:

Existe poca información con relación a los factores de riesgo de NIAR, los estudios existentes tienen limitaciones que cuestionan su validez. La NIAR es un factor de mal pronóstico en AR y se asocia de manera importante a mortalidad. Un estudio que identifique adecuadamente los factores de riesgo asociados a la NIAR puede dar lugar a desarrollar estrategias que disminuyan la incidencia de la misma, repercutiendo inmediatamente en la calidad de vida y pronóstico de los pacientes con AR.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son los factores de riesgo para el desarrollo de neumopatía intersticial asociada a artritis reumatoide (NIAR)?.

HIPÓTESIS

H1: La exposición al humo del cigarrillo es diferente en los pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR. **H0:** La exposición al humo del

cigarrillo es la misma en los pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR.

H1: La exposición al humo de leña es mayor en los pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR. **H0:** La exposición al humo de leña es la misma en los pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR.

H1: La exposición a contaminantes ambientales como humo de petróleo y carbón es diferente en los pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR. **H0:** La exposición a contaminantes ambientales como humo de petróleo y carbón es la misma en los pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR.

H1: El tiempo desde el inicio de los síntomas al inicio de tratamiento con FARMES es diferente entre los pacientes con NIAR y en los pacientes sin NIAR. **H0:** El tiempo desde el inicio de los síntomas al inicio de tratamiento con FARMES es igual en los pacientes con NIAR y en los pacientes sin NIAR.

H1: La proporción de pacientes con enfermedad extra articular es diferente en pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR. **H0:** La proporción de pacientes con enfermedad extra articular es igual en pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR.

H1: La proporción de pacientes del sexo masculino es diferente en pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR. **H0:** La proporción de pacientes del sexo masculino es igual en pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR.

H1: El tiempo de evolución de la enfermedad es diferente en pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR. **H0:** El tiempo de evolución de la enfermedad es el mismo en pacientes con AR y NIAR que en los pacientes con AR sin NIAR.

H1: Habrá presencia de niveles mayores de anticuerpos anticitrulinados en pacientes con AR y NIAR. **H0:** No habrá presencia de niveles mayores de anticuerpos anticitrulinados en pacientes con AR y NIAR

H1: No habrá presencia de HLA-DR4 en pacientes con AR y NIAR **H0:** La presencia de HLA-DR4 será positiva en pacientes con AR y NIAR.

OBJETIVOS:

General:

Identificar los factores de riesgo asociados a NIAR.

Específicos:

Identificar si factores ambientales están asociados con la neumopatía intersticial en artritis reumatoide. Dentro de los más importantes están: Tabaquismo y exposición a biomasa (humo de leña)

Identificar si factores asociados a la gravedad de la AR están asociados a la presencia de NIAR: Enfermedad grave y enfermedad extra articular

Identificar si el tratamiento con FARMES y el tiempo de inicio del mismo están asociados a la presencia de NIAR.

Identificar si el sexo masculino está asociado a la presencia de NIAR.

Identificar la presencia de HLA-DR4 y niveles aumentados de anticuerpos anti citrulinados en pacientes con involucro pulmonar asociado a artritis reumatoide.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de estudio: Estudio de investigación clínica, observacional, transversal, de casos y controles.

Pacientes: Los casos se reclutarán en la consulta externa de reumatología, de la clínica de intersticiales o de los pabellones de hospitalización del INER, que cumplan con los siguientes criterios: Diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR/2010 y NIAR:

1. Presencia de patrón restrictivo por pletismografía corporal (TLC <80%), o mixto dado que también puede existir afección de vía aérea (espirometría con FEV1/FVC < 70, FVC < 80%, o atrapamiento aéreo por pletismografía VR/TLC >40), así como disminución en la difusión de monóxido de carbono (< 80%).
2. Evidencia por TCAR con fase inspiratoria y espiratoria de afección intersticial valorada por médico neumólogo con experiencia en neumopatías intersticiales.

Los controles se reclutaran de la consulta externa de Reumatología del Hospital General GEA González que corresponden a pacientes con AR sin afección pulmonar conocida. Los pacientes serán seleccionados de manera consecutiva de acuerdo a sus citas. Se incluirán aquellos con diagnóstico de AR (Criterios ACR/2010), a los que se realizará evaluación clínica que

comprenda síntomas y signos respiratorios, con espirometría simple con patrón normal ($FEV1/FVC > 70$ y ajustado al límite inferior de la normalidad), radiografía de tórax normal evaluada por un médico neumólogo con experiencia en enfermedades intersticiales. A demás deberán tener ausencia de desaturación inducida por ejercicio evaluada durante prueba de caminata de 6 minutos, se considera positiva si presentan saturación de oxígeno basal o al terminar la prueba $<88\%$, o disminución mayor a 4 % con respecto a la basal.

Aquellos pacientes con anormalidades en pruebas de función respiratoria que ameriten evaluación completa se solicitaran estudios complementarios como TACAR, y se decidirá si requieren manejo médico. En caso de resultar con anormalidades en TACAR asociadas a enfermedad intersticial se determinará tipo de patrón tomográfico asociado y se pasarán al grupo de casos. Se tomarán muestras de sangre (40 ml) a los casos y controles para realizar la determinación de HLA-DRB y anticuerpos anti- CCP en el laboratorio de inmunología.

Cálculo de tamaño de muestra

Revisando los expedientes de la consulta externa de la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón de nuestro Instituto y de la consulta de reumatología, se identificaron 102 pacientes con NIAR que acuden regularmente a sus consultas. Este número está en crecimiento de manera constante por el ingreso de pacientes nuevos.

Para nuestra primera hipótesis, en la cual evaluaremos la exposición al humo del tabaco, en la cual en estudios anteriores se ha estimado de alrededor del 17%, y esperando encontrar una diferencia de un 20%, con una exposición al menos de un 37% en los casos, utilizando el paquete estadístico STATA V10, se calculó el siguiente tamaño de muestra, para comparar dos proporciones `sampsi .17 .37, power(.80)`

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1
and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

$\alpha = 0.0500$ (two-sided)

power = 0.8000
p1 = 0.1700
p2 = 0.3700
n2/n1 = 1.00

Estimated required sample sizes:

n1 = 86
n2 = 86

En este cálculo, se estimó un total de 172 pacientes, con 86 casos y 86 controles. Si tomamos en cuenta que vamos a utilizar dos controles por caso el número se eleva a 258 pacientes, número más que suficiente para evaluar correctamente todas las hipótesis que plantea el protocolo.

Metodología

Los pacientes serán evaluados para la historia de exposición a agentes ambientales mediante el cuestionario Platino. Se les registrará el tiempo entre la aparición de los síntomas de la AR hasta el inicio del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) en meses y años transcurridos, y se registrará el tipo de fármaco utilizado, se les registrará la presencia de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados y factor reumatoide. Se les interrogará y revisará clínicamente para la historia de manifestaciones extra articulares, como la presencia de síndrome seco, (Sjögren secundario), vasculitis reumatoidea, nódulos reumatoides, mononeuritis múltiple, escleritis y/o epiescleritis, amiloidosis, pericarditis e historia de síndrome de Felty. Se registrará todos los FARMES utilizados por los pacientes y si el paciente ha tenido la necesidad de utilizar tratamientos combinados para el control de la AR. Se registrara el uso previo de corticosteroides y la necesidad de utilizarlos de forma crónica para el control de la AR. Se tomarán muestras de sangre para la medición del HLA-DRB.

Análisis estadístico

Se compararán el tiempo de evolución transcurrido entre el inicio de los síntomas y el uso de fármacos modificadores de la enfermedad, el número de fármacos modificadores de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad y la

presencia de manifestaciones extra articulares, así como los diversos agentes exposicionales con las pruebas de ji-X2 y t-student o de Wilcoxon según corresponda, entre los sujetos con NIAR y sus controles, además se determinará la fuerza de asociación con la razón de momios ajustada utilizando un modelo multivariado de regresión logística condicionado, para seleccionar el modelo completo, se incluirán todas las variables con un valor de $p \leq 0.15$ en el análisis univariado. El valor de p se establece como significativo a un 5% a dos colas.

Recursos humanos y materiales

Este es un estudio de casos y testigos en el cual colaboran dos centros de salud: el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y el servicio de Reumatología del Hospital General GEA González. El reclutamiento de pacientes, revisión de expedientes, la recolección de la información clínica y la aplicación del cuestionario Platino. Las pruebas de laboratorio y gabinete son parte de los estudios realizados en la evaluación de rutina del instituto, se tomarán muestras a los pacientes del INER que no cuenten con muestra en el banco de sangre del servicio de investigación. A los controles se les realizará espirometría simple, caminata de 6 minutos y radiografía de tórax, así como toma de muestra de sangre, con previo consentimiento informado, debido a que la AR es una enfermedad que causa daño pulmonar, la realización de estos estudios es parte de una evaluación médica de rutina en estos pacientes, por lo que no representan un gasto extra para los mismos.

Definición de variables

Dependiente

Variable	Tipo de variable	Medición	Definición
Neumopatía intersticial difusa	Nominal, dicotómica	0: Ausente 1: Presente	Si cumple los siguientes ítems: <ul style="list-style-type: none"> • Patrón sugestivo de restricción en espirometría: $< 80\%$ FVC, $FEV1/FVC > 70\%$, o mixto $FEV1/FVC < 70\%$, FVC $< 80\%$ • Restricción por pletismografía con TLC $<$

			<p>80%, con o sin atrapamiento aéreo VR/TLC >40</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la difusión de monóxido de carbono < 80% • Patrón intersticial demostrado por TCAR inspiratoria y espiratoria evaluado por neumólogo con experiencia en neumatías intersticiales. • Se aceptará el consenso de la Clínica de Enfermedades, para definir el tipo de afección intersticial de acuerdo a la clasificación del ATS/ESR
Artritis reumatoide	Nominal, dicotómica	0: Ausente 1: Presente	<p>Si cumple con 4 de los criterios ACR/87:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rigidez matutina • Artritis de 3 o más grupos articulares • Artritis de las articulaciones de las manos • Artritis simétrica • Nódulos reumatoideos • Factor reumatoideo en suero • Alteraciones radiológicas típicas

Variables independientes

Variable	Tipo de variable	Medición	Definición
Sexo	Nominal, dicotómica	1: Masculino 0: Femenino	En base a la apariencia externa
Edad	Numérica, discreta	En años	Edad del paciente en años al momento de la entrevista
Educación	Numérica, discreta	En años	Años de escolaridad formal
Nivel socioeconómico	Cualitativa ordinal	0 - 5	Clasificación de seis grupos de mayor a menor pobreza, determinado por el grupo de trabajo social del INER o

			Hospital Gea Gzl: clase más baja, clase baja, clase media baja, clase media, clase media alta, clase alta
Tabaquismo	Categórica	0: Sí 1: No	Todos aquellos individuos fumadores activos, independientemente del tiempo fumando y de la cantidad, y también aquellos expuestos a la inhalación de humo de cigarrillo (tabaquismo pasivo)
Variable	Tipo de variable	Medición	Definición
Tabaquismo activo	Nominal, dicotómica	0: Sí 1: No	Cualquier cantidad de cigarrillos fumada en los últimos 30 días
Índice tabáquico	Cuantitativa, nominal	Paquetes/año	Cálculo del número de cigarros fumados al día, por el número de años entre 20.
Exposición a humos, polvos orgánicos e inorgánicos	Nominal, dicotómica	0: Si 1: No	Exposición a humo de leña o carbón intradomiciliario, así como exposiciones laborales.
Articulaciones inflamadas (cuenta de 28 articulaciones)	Nominal, dicotómica	0: Si 1: No	En la visita presencia de derrame articular, con o sin dolor y limitación funcional, sin antecedente de trauma
Articulaciones dolorosas (cuenta de 28 articulaciones)	Cuantitativa, discreta	Número de articulaciones	Número de articulaciones dolorosas
Clase funcional	Ordinal	Valores de 1,2,3,4	Definidos de acuerdo a la clasificación del estado funcional en la AR
Niveles de factor reumatoide por nefelometría	Nominal o dicotómica	0: Normal 1: Elevado	Niveles de factor reumatoide por evaluación de laboratorio clínico
Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados	Variable dimensional. Variable nominal, dicotómica	Unidades arbitrarias. 0: No elevado 1: Elevado	Marcador diagnóstico de AR. Se determinará por método de ELISA de segunda generación
HLA-DRB	Variable dimensional	0: Si 1: No	Componente genético que predispone a la enfermedad.
Tratamiento inicial	Categórica	Fármaco	Primer fármaco modificador de la enfermedad utilizado tras el diagnóstico de AR

Tratamiento actual	Categórica	Fármaco	Se registran todos los fármacos modificadores de la enfermedad utilizados al momento de la evaluación. Se incluyen metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, d-penicilamina, sales de oro, hidroxicloroquina/cloroquina
Que fármacos ha usado	Cualitativa nominal	Fármaco	Nombre del fármaco utilizado como tratamiento para la AR
Tiempo de inicio de tratamiento	Numérica, discreta	En años y meses	Tiempo transcurrido desde que empezó con la AR hasta el tiempo que inició el uso de FARMES

Preceptos éticos a considerar

La información para llevar a cabo este estudio será obtenida a través de la entrevista clínica y revisión de expediente, las pruebas a realizar son inocuas, por lo tanto no se realizará ningún procedimiento terapéutico ni quirúrgico que pudiera cambiar el curso de la enfermedad o ponga en riesgo al paciente. A todo paciente se le solicitará su consentimiento informado para participación en el estudio. En el caso de que algún paciente evaluado como control, se les identifique una afección pulmonar, será evaluado de manera detallada para identificar la misma y se les ofrecerá manejo médico especializado. La información obtenida se manejará con confidencialidad absoluta, no se difundirá por ningún motivo el nombre de los participantes. El estudio fue aceptado por el comité de bioética del INER con el registro C08-15.

Resultados

Se colectaron en total 43 casos de pacientes pertenecientes al INER en consulta de reumatología, clínica de intersticiales así como hospitalización. Tuvimos una participación de 87 pacientes provenientes del Hospital GEA González. A todos ellos se les realizaron espirometría, caminata de 6 minutos, radiografía de tórax y muestra de sangre.

En el grupo de pacientes control se detectaron anomalías en pruebas de función respiratoria en pacientes a los cuales se les realizó Tomografía de tórax de alta resolución. Se detectaron 8 pacientes con patrón intersticial por tomografía, por lo que se pasaron al grupo de casos.

Con esto quedó un grupo de 51 casos y 79 controles para el análisis.

Se encontraron las siguientes características demográficas en ambas poblaciones. Con un aumento en el número de pacientes masculinos en el grupo de casos en comparación con el grupo de controles. Dentro de las comorbilidades más comunes encontramos enfermedades crónicas degenerativas como diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad.

Tabla 1. Características demográficas de ambas poblaciones.

Variable	AR sin NID n=79	AR con NID N=51
Edad (años)	52 +- 12	57 +- 12
Genero (H:M)	5:74	15:36
Comorbilidades		
HAS	8	8
DM2	7	9
Obesidad	10	4

Hipotiroidismo	2	1
ERGE		1
Osteoartritis	1	3
Asma	1	1

Una de nuestras primeras hipótesis fue la asociación de la enfermedad pulmonar con la exposición a tabaquismo, se encontró en el grupo control 10 pacientes con tabaquismo positivo con un IT promedio de 4.85 paquetes/año, en comparación con el grupo de casos en donde se obtuvieron 19 casos con un promedio de 17.37 paquetes/año. Así mismo se cuantificaron las exposiciones a humo de leña, humo de estufa de petróleo y estufa de carbón para lo cual se obtuvieron los siguientes resultados: en el grupo control con 21 pacientes expuestos y un índice de exposición a humo de leña de 106

horas/año, en el grupo de casos hubo 18 pacientes con un Índice de 125 horas/año.

Tabla 2. Factores exposicionales entre ambos grupos

Variable	AR sin NID	AR con NID
Tabaquismo	10	19
IT (paquetes/año)	4.85	17.37
Exposición a humo de leña	21	18
IEHL (horas/año)*	106	125
Otros	6	7
Aves	13	9
Tiempo de exposición a aves en años	16	26

*IEHL. Índice de exposición a humo de leña en horas / año.

*Otros: Humo de petróleo y / o carbón

Dentro de las pruebas de función respiratoria, todos los pacientes de ambos grupos cuentan con espirometría. Se realiza un comparativo y se desglosan los resultados con promedio de los valores de relación FVC/FEV1, porcentaje de FVC y FEV1, metros de caminata así como saturación basal y con ejercicio.

Tabla

Variable	AR sin NID N=79	AR con NID N=51
Espirometría		
Relación VEF1/FVC (%)	80	78
FVC (%)	93	70

3.

Pruebas de función respiratoria

FEV1 (%)	95	70
Patrón Normal	66	14
Patrón restrictivo	9	28
Patrón obstructivo	4	9
Caminata de 6 minutos		
Distancia en C6M n=71	479	436
Sat ejercicio (%)	92	83
Sat en reposo (%)	95	93
DLCO % n=23		
		53
Pletsimografía % n=9		
		81

Otra de las hipótesis alternas en el tiempo de evolución de la enfermedad y el tiempo de inicio de FARMES. Se describen en la siguiente tabla en donde se observa en el grupo control con un promedio de años de evolución de la enfermedad de 14.3 y en el grupo de casos 11.6. En el rubro de tiempo de inicio de FARMES se encuentra en grupo control un promedio de 8.6 años y en los casos 7.9 años. En el 97.4% de los pacientes controles se utiliza el metotrexato como principal fármaco modificador de la enfermedad, en comparación con el 92% de los casos. Esto seguido de la azulfidina como segundo fármaco en utilizarse.

Tabla 4. Tiempo de evolución de la enfermedad e inicio de FARMES

Variable	AR sin NID	AR con NID
Tiempo de evolución de la enfermedad (Años)	14.3	11.6
Tiempo de inicio de FARMES (Años)	8.6	7.9
Medicamentos		
Metotrexato	77	47
Años de tratamiento	5.2	3
Azulfidina	58	12
Años de tratamiento	3.38	3.29
Hidroxiloroquina	34	12
Años de tratamieto	3.5	2.6
Cloroquina	10	8
Años de tratamiento	4.8	4.28
Lefluonamida	3	13
Años de tratamiento	2.1	1.82
Azarioprina		3

Años de tratamiento		2.2
Esteroide sistémico	23	30
Años de tratamiento	3.7	4

En las manifestaciones extraarticulares se encontraron como más comunes Síndrome de Sjögren en ambos grupos. Así mismo encontramos en el grupo de controles un paciente con síndrome de Felty y otro con Síndrome de Caplán, en comparación con un paciente del grupo de casos con síndrome de Felty.

Tabla 5. Manifestaciones extraarticulares

Variable	AR sin NID N=79	AR con NID N=51
Síndrome de Sjogrën	17	13
Síndrome de Felty	1	1
Síndrome de Caplan	1	-

En el grupo de casos, se realizó revisión de tomografías de alta resolución por neumólogo experto en enfermedades intersticiales. Encontramos los siguientes patrones tomográficos Tabla 6. Como patrón predominante se encuentra bronquiolitis asociada a enfermedad intersticial, seguida de patrón usual y en tercer lugar NINE. Es de relevancia comentar que dentro de este grupo, hay 8 pacientes que fueron detectados únicamente por alteraciones en pruebas de función respiratoria, se considera que son pacientes con enfermedad subclínica pulmonar y de ellos el patrón que fue predominante fue BR-ILD .

Tabla 6. Patrones tomográficos en neumopatía intersticial asociada a AR.

Bronquiolitis asociada a enfermedad intersticial	Patron por TAOAR	Casos N=51
--	-------------------------	-------------------

intersticial BR_ILD	
Patrón Intersticial Usual UIP-like	16
Neumonitis Intersticial no específica NINE	13
Neumonitis linfoidea	3

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gordon DA HD. . Clinical features of rheumatoid arthritis. En AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH. (editores) , pags: 765-80. In: AnonymousRheumatology . Mosby 2003, Edinburgh. 2010
2. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. Clin.Exp.Rheumatol. 2002; 20:617-624
3. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, Punzi L, Davoli C, Filippini D, Numo R. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol.Int. 2000; 19:213-217
4. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. Curr.Opin.Rheumatol. 2008; 20:340-346
5. Petty TL, Wilkins M. The Five Manifestations of Rheumatoid Lung. Diseases of the Chest 1966; 49:75-82
6. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, Vassallo R, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2010; 62:1583-1591

7. Kim EJ, Collard HR, King TE, Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136:1397-1405
8. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *European Respiratory Journal* 2002; 19:794-796
9. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, Lee JS, King TE, Jr., Collard HR. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur.Respir.J.* 2010; 35:1322-1328
10. Park I.N., Kim, D.S., Shim T.S., Lim C.M., Lee S.D., Koh Y., Kim W.S., Jang S.J., Collard HR. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132:214-220
11. Weyand C.M, Schmidt D., Wagner U., Goronzy J.J. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:817-822
12. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373:659-672
13. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann.Rheum.Dis.* 2002; 61:554-558
14. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2008; 20:340-346

CRONOGRAMA:

Expresado en meses, fecha de inicio: 1 de octubre del 2014, fecha de término: 31 de octubre del 2015

Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Ejecución	°	°	°	°	°	°																		
Análisis							°	°	°	°														
Preparación de publicación											°	°												

ABREVIATURAS

AR: Artritis Reumatoide

NIAR: Neumopatía Intersticial asociada con Artritis Reumatoide

ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society

FARMEs: Fármacos modificadores de la enfermedad en AR

TLC: Capacidad pulmonar total

FEV1: Volumen espirado forzado en el primer segundo

FVC: Capacidad vital forzada

VR: Volumen residual

TCAR: Tomografía de alta resolución

ACR: American College of Rheumatology

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

