



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

CMN SIGLO XXI

DAÑO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE Y CORRELACIÓN CON EL
LESION ARTICULAR EN UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI “DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA G ”

NUMERO DE REGISTRO

R- 2017 - 3601- 39

TESIS QUE PRESENTA

DRA. IVETTE ALEJANDRA CABRERA GARCIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

ASESOR

DR. RICARDO CÓRDOVA RAMÍREZ

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

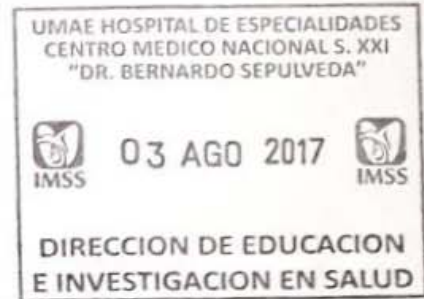
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

"DAÑO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE Y CORRELACIÓN CON LA LESIÓN ARTICULAR EN UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

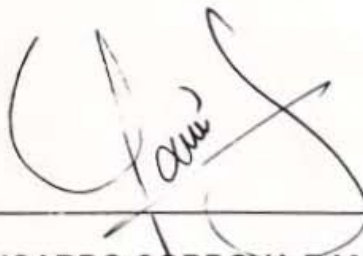
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. FRANCISCO JOSÉ AVELAR GARNICA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. RICARDO CORDOVA RAMIREZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **06/04/2017**

DR. RICARDO CÓRDOVA RAMÍREZ

P R E S E N T E

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

DAÑO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE Y CORRELACIÓN CON EL LESION ARTICULAR EN UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G "

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en 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:

Núm. de Registro
R-2017-3601-39

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

INDICE

I.	RESUMEN.....	5
II.	MARCO TEÓRICO.....	8
III.	JUSTIFICACIÓN.....	22
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
V.	HIPÓTESIS.....	23
VI.	OBJETIVOS.....	24
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	27
IX.	DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	28
X.	RESULTADOS.....	30
XI.	DISCUSION.....	32
XII.	CONLUSION.....	33
XIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	30

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre Universidad Facultad o escuela Carrera No. De cuenta	García Cabrera Ivette Alejandra Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Imagenología diagnóstica y terapéutica 514213837
DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s)	Córdoba Ramírez Ricardo
DATOS DE LA TESIS	
Título: No. de paginas Año: NUMERO DE REGISTRO	DAÑO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE Y CORRELACIÓN CON EL LESION ARTICULAR EN UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G " 2017 R- 2017 - 3601- 39

I. RESUMEN

TÍTULO:

“DAÑO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE Y CORRELACIÓN CON EL LESION ARTICULAR EN UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G”

ANTECEDENTES: La artritis reumatoide es un trastorno sistémico inflamatorio que de manera común afecta las articulaciones, condicionando una destrucción progresiva, simétrica y erosiva del cartílago y el hueso, el cual es asociado con la producción de autoanticuerpos. La artritis reumatoide afecta 1% de la población en países desarrollados. La incidencia y prevalencia de artritis reumatoide en países en desarrollo pudiera ser menor, siendo difícil de cuantificar. Aunque algunas articulaciones son la primera forma de presentación, existen múltiples formas de manifestación extra-articular como formación de nódulos subcutáneos, vasculitis, enfermedad inflamatoria ocular y pulmonar. De estas causas la enfermedad pulmonar es el principal daño que contribuye a incremento en mortalidad y morbilidad.

OBJETIVO: Describir el daño pulmonar y su correlación con lesión articular en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico en pacientes adultos que contaron con diagnóstico de Artritis reumatoide y de la misma manera con estudio de Tomografía de tórax en (alta resolución) así mismo ultrasonido articular de manos (criterios Omeract) y radiografía de rayos X. Se obtuvieron datos de aspectos sociodemográficos y clínicos (tiempo de diagnóstico, uso de terapia anti inflamatoria - tiempo de terapia inflamatoria, uso de terapia modificadora de enfermedad - tiempo de terapia modificadora de enfermedad) y laboratorio (factor reumatoide, peptido citrulinado). Los análisis estadísticos son basados en la obtención de frecuencias, medias, desviaciones standard de acuerdo a la distribución de los datos, en la misma forma, Chi2, T student.

RESULTADOS Se analizaron 39 pacientes, con una media de edad de 61.9 años (Desviación de 6.19 años). 25 pacientes fueron mujeres representando 64.1%, 14 pacientes hombres 35.9%. El uso de metrotexate se presentó en 29 pacientes, representan 74.4%, 10 pacientes no contaron con su uso, representando 25.6%. La media de uso de metrotexate fue de 3.38 años. El factor reumatoide mostró una media de 49.6 UI con una desviación de 14.8 UI. El peptido citrulinado resultó positivo en la totalidad de los pacientes analizados. El daño pulmonar se presentó en 74.4 %, indicado por 29 pacientes. La lesión intersticial usual se presentó en 22 pacientes, 56.4%. El daño pleural se presentó solo en 6 pacientes, 15.4%. El daño articular observado por radiografía se identificó en 30 pacientes, 76.9%. El daño articular por ultrasonido se presentó en 38 pacientes, 97.4%. La diferencia de grupo entre el daño pulmonar en relación a la edad del paciente, mostró una media en pacientes con daño pulmonar 61.9 y sin daño 61.9 años (p 0.85). El daño pulmonar en relación al factor reumatoide, mostró una media de pacientes con daño pulmonar 49.3 UI, sin daño 50.5 UI (p 0.51). Daño pulmonar con el tiempo de tratamiento, con daño pulmonar media 3.8 años, sin daño 2.1 años (p 0.20), el daño articular en radiografía en relación al factor reumatoide con daño una media de 51.4 UI, sin daño 43.5 UI (p 0.76), daño articular en radiografía en relación al tiempo de metrotexate con daño de 3.47 a, sin daño 3.1 a (p 0.99). Análisis Chi2, del daño pulmonar con daño articular por radiografía. p 0.55

CONCLUSION

El involucro pulmonar es común entre pacientes con AR y cuenta con una variedad de manifestaciones, como lesión intersticial, enfermedad pleural y pulmonar. La enfermedad pulmonar puede preceder el desarrollo de otras manifestaciones como lo es la articular, pero la lesión pulmonar puede ser asintomática. Es necesario estudios más profundos para caracterizar de mejor manera estos hallazgos, al ser este el primer estudio en analizar la lesión pulmonar en AR en nuestro país.

AUTORES

Tutor Clínico: Dr. Ricardo Córdoba Ramírez. Médico radiólogo. Jefe del servicio de la Tomografía computada en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G”.

Investigador Principal: Dra. Ivette Alejandra Cabrera García. Residente del cuarto año de la especialidad en Imagenología diagnóstica y terapéutica.

SERVICIO

Servicio de Imagenología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

II. ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es un trastorno sistémico inflamatorio que de manera común afecta las articulaciones, condicionando una destrucción progresiva, simétrica y erosiva del cartílago y el hueso, el cual es asociado con la producción de autoanticuerpos.

La artritis reumatoide afecta al 1% de la población en países desarrollados. La incidencia y prevalencia de artritis reumatoide en países en desarrollo pudiera ser menor, siendo difícil de cuantificar. Aunque la afección en articulaciones es la primera forma de presentación existen múltiples formas de manifestación extra-articular como formación de nódulos subcutáneos, vasculitis, enfermedad inflamatoria ocular y pulmonar. De estas afecciones la enfermedad pulmonar es la principal en contribuir al incremento en mortalidad y morbilidad.

En algunos casos el daño pulmonar puede preceder a los síntomas articulares. Existe una variedad de manifestaciones pulmonares de artritis reumatoide, incluyendo daño parenquimatoso pulmonar (Enfermedad intersticial ILD) e inflamación de la pleura (engrosamiento pleural y derrame), vías aéreas y vasculatura pulmonar (vasculitis e hipertensión pulmonar).

Estos cambios pueden reflejar una activación inmune, con el incremento de la susceptibilidad a la infección (generalmente relacionada a medicación inmunomoduladora) o toxicidad directa de enfermedad modificadora o terapia biológica. El pronóstico varía dependiendo del tipo y severidad del involucro.

TIPOS DE INVOLUCRO PULMONAR

Los síntomas respiratorios en artritis reumatoide pueden deberse a una variedad de condiciones que afectan el parénquima, pleura, vías aéreas o vasculatura. Las complicaciones pudieran surgir de manera directa del involucro de la artritis reumatoide o pudieran ser secundarios a medicamentos inmunomoduladores utilizados para tratar la artritis reumatoide. La mayoría de las manifestaciones respira-

torias ocurren en los primeros 5 años de enfermedad (1). Los síntomas respiratorios pueden preceder un cuadro de síntomas articulares en 10-20% de los casos (2). En cualquier sentido pudiera estar enmascarado por un estado funcional deteriorado debido a daño articular o inflamación crónica.

Enfermedad Intersticial pulmonar

TABLE 1 Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis

Parenchymal

Interstitial lung disease (*i.e.* usual interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, acute interstitial pneumonia/diffuse alveolar damage and organising pneumonia)

Pleural disease

Pleural effusion
Pneumothorax
Bronchopleural fistula
Trapped lung syndrome

Airway obstruction

Cricoarytenoid arthritis
Bronchiectasis
Follicular bronchiolitis
Obliterative (constrictive) bronchiolitis

Nodules

Rheumatoid nodules
Caplan syndrome

Vascular disease

Rheumatoid vasculitis
Pulmonary hypertension

Other

Drug toxicity
Infection
Malignancy
Thoracic cage restriction
Thromboembolic disease

ILD es la manifestación pulmonar más común de enfermedad pulmonar por artritis reumatoide (3,4), aunque la prevalencia exacta varía dependiendo de la población estudiada y la modalidad diagnóstica utilizada para detectar la enfermedad. En un corte realizado en Australia de pacientes con artritis reumatoide con enfermedad con duración mayor a 2 años, 58% de estos pacientes cuentan con cambios consistentes en ILD ya sea en radiografía de tórax, tomografía de alta resolución (TACAR), pruebas de función pulmonar PFT, lavado bronquial y escáner de medicina nuclear Tc99 DPTA. En estos pacientes, 76% cuentan con enfermedad clínica silente (5). En un estudio más reciente de 40 pacientes, con enfermedad menor a 2 años, se encontró anomalías en imágenes de TACAR / PET CT en 45%, con 10% de presencia de enfermedad clínica significativa (6). El 30% de pacientes con artritis reumatoide cuentan con ILD subclínica determinada en TACAR (3,4). Mientras la tasa de manifestaciones extra articulares de artritis reumatoide han disminuido con mejora en la terapia, la incidencia de ILD ha permanecido estable (7,8) o en su caso sin incremento (9). Esto refleja un incremento en la detección de en-

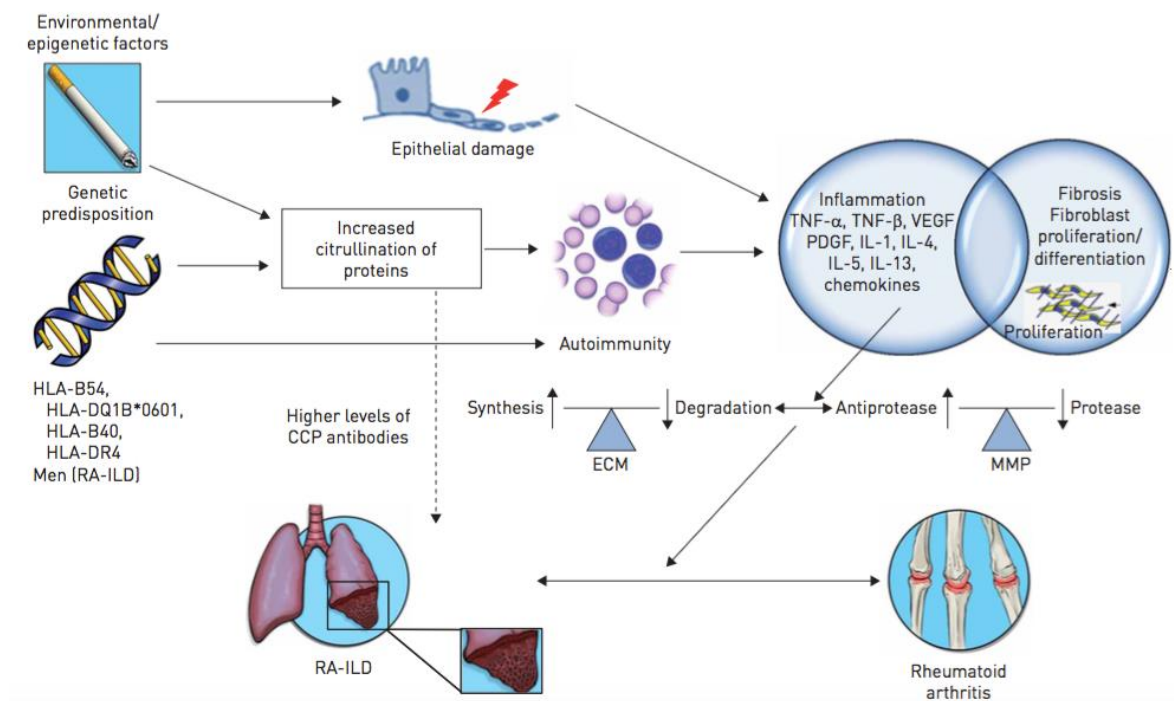
enfermedad pulmonar inducida por fármacos con un uso previo de manera agresiva de agentes anti reumáticos.

EPIDEMIOLOGIA / FACTORES DE RIESGO

Aunque la artritis reumatoide es más común en sexo femenino, la artritis reumatoide asociada a ILD (RA-ILD) ocurre de manera más frecuente en hombres, con una tasa de presentación H-M de 2:1 (7,10). Un cuadro de enfermedad pulmonar ocurre de manera típica en la quinta o sexta década de la vida. La incidencia de RA-ILD puede incrementar con uso de nuevos agentes que permiten el incremento en la esperanza de vida (11). La edad ha mostrado de manera consistente ser un factor de riesgo para desarrollo de ILD (12), en un estudio mostró un Odd ratio de 3.8 para aquellos que fuman >25 paquete-año (13). Altos niveles de factor reumatoide es asociado a manifestaciones extra-articulares de artritis reumatoide, incluyendo ILD. El mecanismo exacto en este caso no ha sido elucidado de manera clara, pero pudiera involucrar la formación y circulación de complejos inmunes (14).

PATOGENESIS

El mecanismo de fibrosis pulmonar que ocurre en ILD no está bien definido.



Los pacientes con artritis reumatoide de manera típica cuentan con autoanticuerpos de manera circulatoria, el factor reumatoide es el más común, seguido del péptido anti cíclico citrina CCP. Estos anticuerpos pueden estar presentes en suero por múltiples años previos al cuadro de inicio de la enfermedad (15,16). Tanto el factor reumatoide y CCP han sido ligados en el desarrollo de ILD, de manera particular cuando están presentes con títulos altos (4, 17-21). Anticuerpos anti-CCP han sido asociados con el desarrollo de la enfermedad de vía aérea (2). Existe un crecimiento en la evidencia de que la artritis comienza en parénquima pulmonar, una teoría apoyada por un subgrupo de pacientes en quienes existe anti CCP positivo con daño pulmonar sin manifestación articular (22,23). De manera adicional, una forma de tejido reactivo linfoide conocido como tejido inducible bronquial BALT ha sido encontrado en pacientes con artritis reumatoide relacionada a enfermedad pulmonar y es asociado con una producción local de citrinas inflamatorias y anticuerpos anti-CCP (24). En un estudio reciente se examinaron los contenidos de proteínas en muestras de tejidos obtenidas de biopsias pulmonares y sinoviales de pacientes con artritis reumatoide, y encontraron de manera idéntica péptido citrulinado en ambos grupos de pacientes.

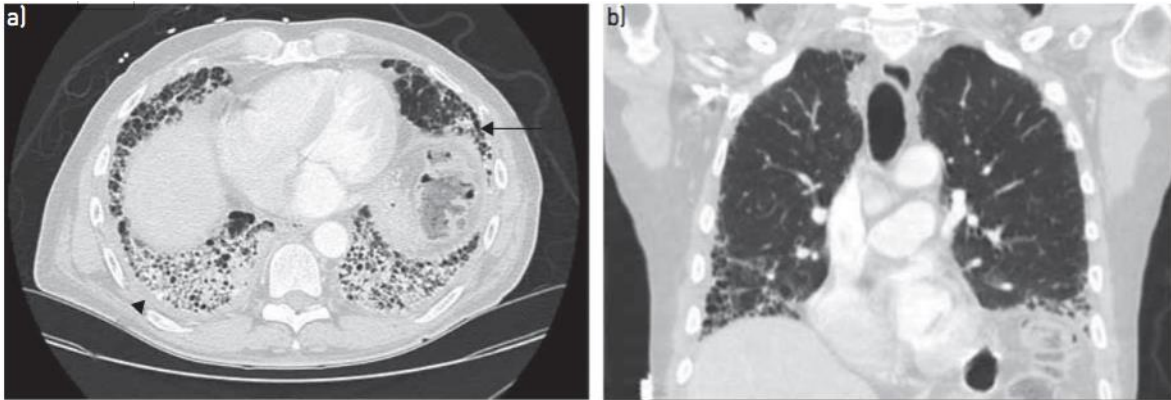
El tabaquismo juega un papel importante en la formación de anticuerpos citrulinados y ha sido ligado a un incremento del factor reumatoide (20,21). El tabaquismo puede jugar un rol específico en RA-ILD por promoción de proteínas pulmonares, conduciendo al desarrollo de anticuerpo anti-CCP (25,26). Esto es visto de manera especial en el caso de individuos quienes han mostrado un antígeno epitoma humano (HLA) DRB1. En un estudio de casos y controles realizado en Suiza demostraron un incremento de 21 veces al riesgo de desarrollar artritis reumatoide entre pacientes en quienes contaron con anti-CCP positivo. Un estudio Japonés evaluó la asociación entre RA-ILD y de manera específica HLA- DRB1, mientras algunos alelos parecen contar con una asociación significativa, otros aparecen como protectores y la mayoría no cuentan con significado entre ambos. Esto sugiere que se pudiera contar con un rol en el desarrollo de la artritis reumatoide, pero no de manera necesaria el desarrollo de ILD (27).

PRUEBAS FUNCION PULMONAR

La mayoría de pacientes con RA-ILD mostraran un patrón restrictivo en PFT, con o sin disminuir la capacidad difusora del pulmón para monóxido de carbono e hipoxemia (7). La lesión en la capacidad vital forzada y disminución de la capacidad difusora de monóxido de carbono es asociado con pobre pronóstico. La obstrucción de aérea pudiera coexistir y pudiera ser visto en pacientes manifestando involucro pulmonar (bronquiolitis obliterante).

IMAGEN

Cuando se considera un diagnóstico de RA-ILD, el conocimiento del patrón histopatológico de ILD a través de la biopsia pulmonar puede proveer información que asiste en el diagnóstico y pronóstico, considerándose el "Gold standard" para su diagnóstico. Mientras el conocimiento de patrones histopatológicamente específicos de neumonías intersticiales pudieran ayudar al diagnóstico histopatológico y ser un valor pronóstico, este conocimiento es usualmente no esencial para determinar un tratamiento el cual es de manera invariable a través de agentes inmunomoduladores. Debido a esto, en pacientes con artritis reumatoide conocida y ante la ausencia de sospecha clínica de infección y/o otra complicación respiratoria, la TACAR puede ser utilizada para determinar el diagnóstico de neumonía intersticial. Una variedad de patrones son vistos en TACAR en artritis reumatoide siendo de manera más común neumonía intersticial usual UIP, en 40-62% de los casos (10,28). Existe una notable diferencia de otras enfermedades de tejido conectivo, en las que la neumonía intersticial es comúnmente vista (10, 29, 30). En UIP, la TACAR muestra característicamente nódulos subpleurales, de predominio basal, anomalías reticulares con patrón panal de abeja y bronquiectasias con tracción con ausencia relativa de vidrio en deslustrado (31).



Estudios han mostrado una correlación positiva entre la TACAR y la biopsia pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), la biopsia pulmonar pudiera no ser necesaria en pacientes con TACAR con hallazgos demostrativos para UIP (2,29,32). NSIP es el segundo patrón más común, ocurre en 11-32% de los pacientes (28). NSIP es caracterizado por opacidad de predominio basal ausencia de panal de abeja. Los patrones menos vistos en la artritis reumatoide incluyen la neumonía organizada, daño alveolar difuso, neumonía intersticial linfocítica y neumonía intersticial descamativa. La fibrosis pulmonar combinada ha sido demostrada en TACAR en pacientes con artritis reumatoide. Pacientes de manera típica cuentan con enfisema centrilobulillar o paraseptal en conjunto con fibrosis en lóbulos inferiores, clínicamente relevante en que el CPFE es asociado con un incremento con el riesgo de hipertensión pulmonar.

PATOLOGIA

La biopsia quirúrgica varía dependiendo del patrón subyacente, pudiendo demostrar UIP, NSIP, neumonía organizada, DIP, LIP o neumonía intersticial aguda. En UIP un patrón característico heterogéneo de focos fibroblásticos puede ser visto. Diferencias histopatológicas sutiles pudieran encontrarse en la artritis reumatoide y IPF-UIP, en la artritis reumatoide UIP generalmente muestra focos fibroblásticos y un alto número de centros germinales.

ENFERMEDAD PLEURAL

El involucro pleural es una manifestación pulmonar común de la artritis reumatoide, un pequeño derrame pleural es registrado en cerca del 70% de estudios de autopsia (30-34). De cualquier manera solo 3-5% de pacientes son sintomáticos (34-37). La enfermedad pleural es más común en pacientes adultos (>35 años) hombres y aquellos con nódulos reumatoides. La mayoría de los derrames son unilaterales, aunque de manera ocasional el derrame bilateral es encontrado (38). La fiebre y el dolor pleurítico es común, la tos generalmente está ausente, solo en caso de enfermedad parenquimatosa pulmonar. De manera ocasional, un derrame pericárdico pudiera existir. Similarmente el neumotórax es posible pero raro.

Patogénesis

Una variedad de mecanismos han sido postulados para el derrame pleural el cual ocurre en pacientes con artritis reumatoide. Estos incluyen falta de resorción de líquido e inflamación de pleura, necrosis de nódulos subpleurales y producción local de citosinas y complejos inmunes que conducen a daño endotelial y permeabilidad capilar (39).

Imagen

La mayoría de los casos de enfermedad pleural asociada a daño reumatoide pueden ser diagnosticados en radiografía de tórax, con borramiento de los ángulos costofrénicos en posición decúbito. El líquido puede ser detectado de manera similar en ultrasonido tórax o tomografía computada. Es importante valorar la presencia de cavitación por nódulos reumatoides, con resultado en neumotórax y fístula bronco-pleural.

TOXICIDAD POR DROGAS

La mayoría de los pacientes con artritis reumatoide cuentan con terapia modificadora de la enfermedad o inmunosupresora. De manera teórica, estos medicamentos pueden ser protectores para el pulmón ya que se reducen los niveles de citoci-

nas inflamatorias, las cuales es conocido que se elevan en algunos pacientes con artritis reumatoide. Muchos de estos medicamentos han sido implicados en el desarrollo de enfermedad pulmonar, aunque es generalmente difícil prever complicaciones pulmonares por infección o propias del uso de medicamento en si.(40)

METROTEXATE

El Metrotexate es el agente utilizado de primera línea en artritis reumatoide ya que prevé la destrucción articular. Existe una posible relación entre este medicamento y la enfermedad pulmonar reportada de manera primaria en 1983. La hipersensibilidad aguda / sub aguda por neumonitis ha sido claramente bien descrita, con una incidencia variable de 0.86% a 6.9% en pacientes tratados con altas dosis de metrotexate, siendo correlacionados con una alta probabilidad al desarrollo de toxicidad pulmonar. Esto ocurre dentro del primer año de tratamiento representando una reacción de hipersensibilidad. (41) Los síntomas incluyen disnea, tos no productiva con/sin síntomas sistemáticos. Los hallazgos por imagen son relativamente no específicos, con opacidades pulmonares difusas o consolidación en parches vista en la radiografía de tórax y TACAR. La radiografía pudiera ser normal en etapas iniciales de la enfermedad. BAL y la biopsia pulmonar pudieran ser útil en descartar causas alternas que pudieran estar relacionadas en el diagnóstico de daño pulmonar, aunque la presencia de granulomas no necrotizantes y cicatrices eosinofílicas pudieran sugerir daño por metrotexate inducido por neumonitis por hipersensibilidad los cuales no son hallazgos típicos en RA-ILD. La terapia consiste en detener la medicación, la mayoría de los pacientes cuentan con mejora clínica dentro de días, con mejora radiológica en curso de semanas.

En casos más crónicos, la fibrosis pulmonar progresiva ha sido descrita en el cuadro de tratamiento con Metrotexate, pero es controversial en caso directo de relación directa con Metrotexate.

ULTRASONIDO EN ARTRITIS REUMATOIDE

Es claro que un diagnóstico y tratamiento temprano en artritis inflamatoria muestran un impacto en su pronóstico. De cualquier manera la exposición previa a medicamentos potencialmente tóxicos es importante para establecer efectos tóxicos. La detección de sinusitis puede ser difícil y condiciones no inflamatorias como la fibromialgia pueden simular características de artritis inflamatoria.

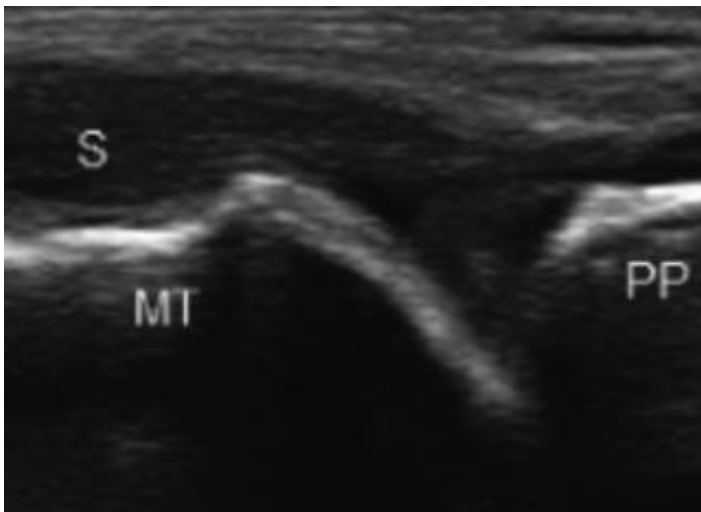
Las características radiográficas típicas como la erosión ósea, pudiera no estar presente en etapas tempranas de la enfermedad y los marcadores serológicos cuentan con limitación en la sensibilidad y especificidad. El uso de US en la valoración de estos pacientes con posible artritis inflamatoria pudieran ser de utilidad. (42)

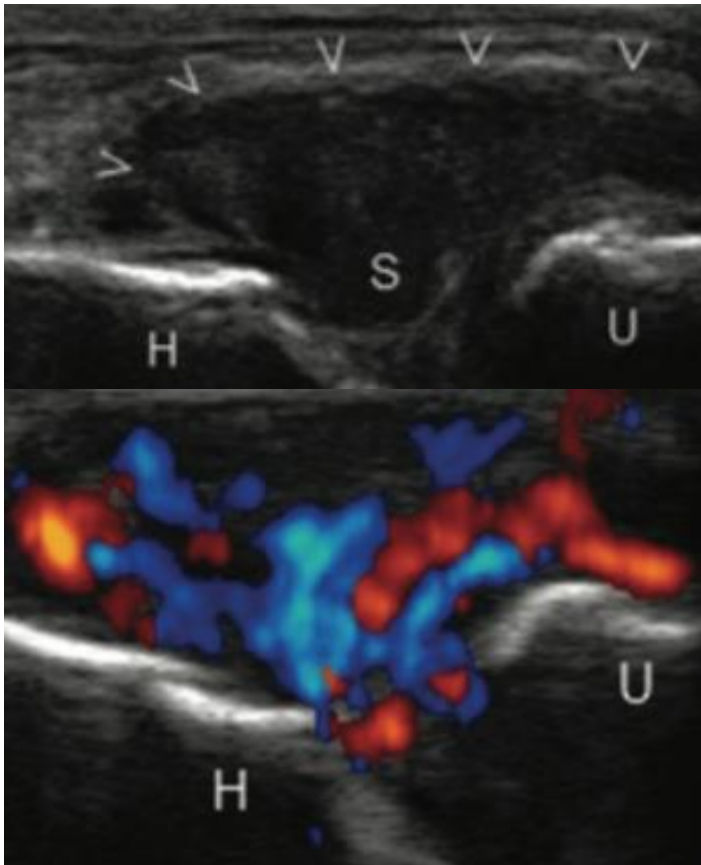
SINOVITIS.- El ultrasonido ha mostrado sensibilidad en determinar la presencia de sinusitis. Brown ha mostrado que la AR en pacientes que en consultan por reumatología considerados en remisión mostraron actividad inflamatoria por ultrasonido. Esto va encaminado a la progresión radiográfica. La certeza en la evaluación pudiera mejorar el manejo proporcionado una mayor certeza diagnóstica.

La OMERACT define la sinovitis en US como un engrosamiento anormal, tejido intra articular hipocóico, que es pobremente compresible y pudiera ser demostrado a través del incremento de la señal en técnica de imagen Doppler.

La ampliamente aceptada valoración en escala de grises con valoración semicuantitativa (Szkudlarek): 0 índice sin cambios intra articulares, 1-3 leve, moderado y gran hipertrofia sinovial. (43)

El Doppler representa la mejor técnica en el monitoreo de respuesta al tratamiento.





EVALUACION RADIOGRAFICA EN MANOS

La radiografía es de manera típica el primer estudio de imagen en la evolución de la artritis. En la radiografía, debe hacerse una valoración crítica para diferenciar entre una artritis inflamatoria de un proceso degenerativo, debido a que las opciones de tratamiento son diferentes. En el caso específico de la artritis reumatoide existe un estrechamiento del espacio articular y otros hallazgos radiográficos con involucro de múltiples lesiones, en algunos casos pudiera ser considerado como diagnóstico. El siguiente paso es la evaluación radiográfica, donde la distribución proximal y la ausencia de proliferación pudieran sugerir el diagnóstico. (44)

La artritis reumatoide es común en mujeres entre los 30 - 60 años. Marcadores como el factor reumatoide y anticuerpos cíclicos citrulinado son indicadores importantes. Las características radiográficas incluyen inflamación, osteopenia periarticular, pérdida del espacio articular, erosión ósea y edema en tejidos blandos.

Debido a la naturaleza crónica de la inflamación, hallazgos adicionales como la subluxación y quistes subcondrales pudieran ser evidentes. Aunque los hallazgos radiográficos pudieran no ser específicos en una condición, la distribución proximal del involucro articular en manos y la ausencia de proliferación ósea pudiera ser indicativo de artritis reumatoide. Los sitios de afección incluyen los metacarpos, carpos, radiocarpos, y distribución radio ulnar, con predilección por el proceso estiloideo.

El involucro generalmente es bilateral y simétrico, aunque de manera aislada pudiera ocurrir. La desviación ulnar pudiera ocurrir. La desviación ocurre en las articulaciones metacarpofalángicas. La hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales con flexión en interfalángicas distales resulta en deformidad conocida como dedo en cisne. Existiendo la segunda lesión más prevalente como lo es la lesión en Botoniere.



III. JUSTIFICACION

La artritis reumatoide ha reportado incidencias de 2% de los adultos en Norte América, otros datos han reportado incidencia de 41 / 100 000 personas (Rochester Epidemiology Project).

La gente con artritis reumatoide es 30% más propensa a necesitar ayuda en cuidado personal y suelen estar limitados de manera diaria en sus actividades, dos veces más que la tasa de individuos sanos.

La tasa de empleo relacionada con artritis reumatoide ha demostrado un 39% de prevalencia en incapacidad laboral posterior a 10 años. La carga económica es significativa. En 2007, el costo atribuible a la artritis reumatoide y otras condiciones reumáticas en EUA fue estimada en 128 billones (162 billones en 2013). Esto es derivado del national Medical Expenditure Panel Survey (MEPS). Las limitaciones funcionales y laborales contribuyen a una tasa estimada de 10.9% en costos directos en empleo.

Costos publicados en nuestro país de manera anual han sido registrados en los \$ 602 dólares, representando hasta el 15% del ingreso familiar.

Los altos costos en su tratamiento, su detección en etapas avanzadas y el grado de incapacidad laboral son claros indicadores en la realización de la presente tesis.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La artritis reumatoide está estimada en 1.3 millones de adultos mayores de 18 años de edad en E.U.A, representando el 0.6% de la población, datos basados en NHIS- NHANES derivados de análisis del National Arthritis Data Workgroup. En 2011, Jacobs reporto incidencias estimadas de 2% de adultos en Norte America. Datos recientes han estimado la incidencia de 41 por 100 000 personas datos basados en el Rochester Epidemiology Project.

En México afecta al 1.6% de la población siendo el principal motivo de consulta del servicio de reumatología.

V. HIPÓTESIS

La hipótesis propuesta es, demostrar la relación existente entre el daño pulmonar, con la presencia de daño articular y la relación con medicamentos mediadores en inflamación en pacientes adultos con artritis reumatoide.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Demostrar la correlación entre el daño pulmonar y el daño articular en pacientes adultos con artritis reumatoide en la UMAE de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Registro de los datos clínicos y demográficos de los pacientes.
- Analizar los hallazgos por imagen de los cambios pulmonares por artritis reumatoide, en estudios de Tomografía alta resolución TCAR (Neumonía intersticial usual, Engrosamiento pleural, Patrón perfusión mosaico).
- Analizar los hallazgos por imagen de los cambios de daño articular en placas de rayos x en manos (grado de lesión por artritis reumatoide)
- Analizar los hallazgos por imagen de los cambios de daño articular en ultrasonido osteomuscular de manos de acuerdo a criterios de la OMERACT
- Determinar el uso de terapia modificadora de la enfermedad y el tiempo de uso.

- Determinar la correlación existente entre la presencia de daño pulmonar y daño articular (radiografía - ultrasonido).
- Determinar la correlación existente entre la presencia de daño pulmonar y el uso de Metrotexate.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- TIPO DE ESTUDIO:

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo. Se trató de un estudio retrospectivo.

De carácter. Observacional

Se trató de un estudio retrospectivo, observacional que se realizó en el servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI analizando estudios de imagen en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2015. En pacientes derechohabientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI que contaron con estudio de tomografía de tórax de alta resolución, radiografía simple de manos y ultrasonido articular de manos. Con el diagnóstico de Artritis reumatoide.

Las variables sociodemográficas que se registraron fueron: género y edad. Las variables clínicas fueron: Uso de Metrotexate (tiempo de uso), presencia de factor reumatoide y péptido citrulinado. En relación al estudio de imagen un radiólogo adscrito con experiencia mayor a 5 años es quien revisó los estudios de imagen, los estudios fueron previamente pre informados por médicos residentes del servicio. Los estudios de imagen (tomografía de tórax, ultrasonido y radiografía de manos fueron descargados del sistema). En la tomografía de tórax se evaluó la presencia de daño pulmonar (si/no), presencia de lesión intersticial usual (si/no),

presencia de afección pleural (si/no). En radiografía de manos se evaluó la presencia de daño articular (si/no) y su grado de acuerdo al sistema de clasificación de la Asociación americana de reumatología. La clasificación de Omeract se utilizó para evaluar la presencia de daño articular por ultrasonido (presencia de pannus, presencia de vascularidad Doppler, presencia de erosión ósea). Todos los resultados fueron descargados y colocados en una base de datos en Excel Office. Posteriormente fueron analizados a través de programa estadístico SPSS V20 obteniendo medias, frecuencias, desviación estándar en rangos intercuartiles de acuerdo a la distribución de los datos. Obteniendo además Correlación de Pearson y T student.

VIII. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente trabajo se efectuó tomando en cuenta las recomendaciones emitidas por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos y los parámetros establecidos por la SSA para la investigación biomédica en la República Mexicana en 1982. El estudio fue revisado para su aprobación por el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

IX. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- Artritis reumatoide. Enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune caracterizada por una inflamación persistente de las articulaciones, que típicamente afecta a las pequeñas articulaciones de manos y pie, produciendo su destrucción progresiva y generando distintos tipos de deformidad e incapacidad. **Cualitativa. Nominal.**
- **Tomografía de alta resolución de tórax.** Es una modalidad de tomografía la cual es utilizada en el diagnóstico de la patología del Tórax, se caracteriza por ser de cortes finos (1-2 mm) con recons-

trucción algorítmica de alta resolución y un FOV campo de visión minimizado. **Cualitativa. Ordinal.**

- **Sexo.** Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. **Cualitativa Ordinal.**
- **Edad.** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, se calcula en años. **Cuantitativa Continúa.**
- **Ultrasonido articular manos.** Técnica en la que las imágenes de ultrasonido por ondas sonoras producen imágenes de los músculos, tendones, ligamentos y articulaciones de todo el cuerpo. **Cualitativa Nominal.**
- **Radiografía de manos.** Técnica de baja radiación de rayos x, en la que las estructuras óseas pueden ser valoradas. **Cualitativa Nominal.**
- **Metrotexate.** Fármaco utilizado en el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes. Más de 25 años en el tratamiento de la artritis reumatoide. El cual posee actividad anti proliferativa e inmunosupresora inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa. **Cualitativa Nominal.**
- **Criterios Omeract.** Classification criteria for osteoarthritis of the hand (traditional format). Dolor, edema, de al menos 10 articulaciones evaluadas. Presencia de deformidad, crecimiento del tejido blando. En articulaciones interfalángicas, carpometarpianos. (Sens 94% Esp 87%) **Cualitativa Ordinal.**
- **Clasificación de daño articular manos (Asociación Americana Reumatología).** Los signos son edema periarticular con apariencia de derrame, tenosinovitis, osteopenia periarticular (grado I), Osteopenia más generalizada, estrechamiento del espacio articular, ero-

siones finas (grado II), Erosiones marginales (grado III), anquilosis (grado IV). **Cualitativa Ordinal.**

RESULTADOS

Se analizaron 39 pacientes, con una media de edad de 61.9 años (Desviación de 6.19 años). 25 pacientes fueron mujeres representando 64.1%, 14 pacientes hombres 35.9%.

El uso de metrotexate se presentó en 29 pacientes, representan 74.4%, 10 pacientes no contaron con su uso, representando 25.6%. La media de uso de metrotexate fue de 3.38 años. El factor reumatoide mostró una media de 49.6 UI con una desviación de 14.8 UI. El péptido citrulinado resultó positivo en la totalidad de los pacientes analizados.

El daño pulmonar se presentó en 74.4 %, indicado por 29 pacientes. La lesión intersticial usual se presentó en 22 pacientes, 56.4%. El daño pleural se presentó solo en 6 pacientes, 15.4%. El daño articular observado por radiografía se identificó en 30 pacientes, 76.9%. El daño articular por ultrasonido se presentó en 38 pacientes, 97.4%.

La diferencia de grupo entre el paciente el daño pulmonar en relación a la edad, mostró una media en pacientes con daño pulmonar 61.9 y sin daño 61.9 años (p 0.85). El daño pulmonar en relación al factor reumatoide, mostró una media de pacientes con daño pulmonar 49.3 UI, sin daño 50.5 UI (p 0.51). Daño pulmonar con el tiempo de tratamiento, con daño pulmonar media 3.8 años, sin daño 2.1 años (p 0.20), el daño articular en radiografía en relación al factor reumatoide con daño una media de 51.4 UI, sin daño 43.5 UI (p 0.76), daño articular en radiografía en relación al tiempo de metrotexate con daño de 3.47 a, sin daño 3.1 a (p 0.99).

Análisis Chi2, del daño pulmonar con daño articular por radiografía. p 0.55

Tabla de contingencia DAÑOARTRX * DAÑOPULM				
Recuento				
		DAÑOPULM		Total
		SIN DAÑO PULM	CON DAÑO PULM	
DAÑOARTRX	SIN DAÑO	3	6	9
	CON DAÑO	7	23	30
Total		10	29	39

DISCUSION

La Artritis Reumatoide AR, es un trastorno inflamatorio sistémico que de manera común afecta las articulaciones, condicionando de manera progresiva y simétrica, destrucción del hueso y cartílago, el cual es asociado con la producción de auto anticuerpos. La AR afecta a menos del 1% de la población. Aunque la enfermedad articular es la principal presentación existe un número de manifestaciones extra articulares en las que se incluye formación de nódulos subcutáneos, vasculitis, enfermedad inflamatoria ocular y enfermedad pulmonar. De estas manifestaciones la enfermedad pulmonar es la principal causa de morbilidad y mortalidad. Existe una variedad de manifestaciones pulmonares de AR, incluyendo el daño al parénquima pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, inflamación de la pleura y derrame). Estos cambios pueden reflejar una activación crónica inmune, incremento a la susceptibilidad en la infección o toxicidad directa por terapia modificadora de la enfermedad.

Los síntomas respiratorios en la AR pueden ser debido a una variedad de condiciones que afectan al parénquima, pleura, vías aéreas o vasculatura. Las complicaciones pueden surgir de manera directa del involucro de la AR o pueden ocurrir de manera secundaria a medicamentos inmuno-moduladores utilizados para AR. La mayoría de las manifestaciones respiratorias pueden ocurrir en los primeros 5 años.

Nuestra muestra, se analizaron 39 pacientes, con una media de edad de 61.9 años (DS 6.19 años). 25 pacientes fueron mujeres representando 64.1%, 14 pacientes hombres 35.9%.

El uso de metrotexate se presentó en 29 pacientes, representan 74.4%, 10 pacientes no contaron con su uso, representando 25.6%. La media de uso de metrotexate fue de 3.38 años. El factor reumatoide mostró una media de 49.6 UI con DS 14.8 UI. El péptido citrulinado resultó positivo en la totalidad de los pacientes analizados.

El daño pulmonar se presentó en 74.4 %, indicado por 29 pacientes. La lesión intersticial usual se presentó en 22 pacientes, 56.4%. El daño pleural se presentó solo en 6 pacientes, 15.4%. El daño articular observado por radiografía se identificó en 30 pacientes, 76.9%. El daño articular por ultrasonido se presentó en 38 pacientes, 97.4%.

La diferencia de grupo entre el daño pulmonar en relación a la edad, mostró una media en pacientes con daño pulmonar 61.9 y sin daño 61.9 años (p 0.85). El daño pulmonar en relación al factor reumatoide, mostró una media de pacientes con daño pulmonar 49.3 UI, sin daño 50.5 UI (p 0.51). El daño pulmonar con el tiempo de tratamiento, mostro una media de 3.8 años con daño pulmonar, sin daño 2.1 años (p 0.20), el daño articular en radiografía en relación al factor reumatoide, se presentó, con daño una media de 51.4 UI, sin daño 43.5 UI (p 0.76), daño articular en radiografía en relación al tiempo de metrotexate con daño de 3.47 a, sin daño 3.1 a (p 0.99). Análisis Chi², del daño pulmonar con daño articular por radiografía. p 0.55.

Cuando es considerado el diagnostico de lesión intersticial por AR, el conocimiento de la patología en estos pacientes, en ausencia de sospecha clínica para infección y/o complicaciones respiratorias, la tomografía de alta resolución puede ser utilizada de manera específica en estos casos. La neumonía intersticial usual está presente en estos casos de un 40-62%. Los datos obtenidos a través de nuestra muestra como lo reportado en la literatura, han indicado un predominio subpleural,

reticular, panal de abeja, bronquiectasias por tracción y opacidad en vidrio deslustrado en los datos obtenidos por imagen, así mismo como la lesión pulmonar además del daño pleural más común encontrado en este grupo de pacientes.

CONCLUSION

El involucro pulmonar es común entre pacientes con AR y cuenta con una variedad de manifestaciones, como son la lesión intersticial usual, enfermedad pleural y pulmonar. La enfermedad pulmonar puede preceder el desarrollo de otras manifestaciones como lo es la articular, pero la lesión pulmonar puede ser asintomática. Es necesario estudios más profundos para caracterizar de mejor manera estos hallazgos, al ser este el primer estudio en analizar la lesión pulmonar en AR en nuestro país.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, et al. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1076–1084.
2. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, et al. Rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur J Intern Med* 2013; 24: 597–603.
3. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 372–378.
4. Doyle TJ, Lee JS, Dellaripa PF, et al. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2014; 145: 454–463.
5. Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 528–535.
6. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, et al. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 217–221.
7. Cavagna L, Monti S, Grosso V, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 759760.
8. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population-based study. *J Rheumatol* 2011; 38: 983–989.
9. Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1670–1675.
10. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis* 2011; 8: 53–82.
11. 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: 1583–1591.

- 12 Assayag D, Lubin M, Lee JS, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 493–500.
- 13 Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 463–469.
- 14 Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 360–366.
- 15 Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845–851.
- 16 Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380–386.
- 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: 1676–1682.
- 18 Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis* 2014 [in press DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204912].
- 19 Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 979–982.
- 20 Luukkainen R, Saltyshev M, Pakkasela R, et al. Relationship of rheumatoid factor to lung diffusion capacity in smoking and non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 119–120.
- 21 Tuomi T, Heliövaara M, Palosuo T, et al. Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 753–756.
- 22 Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med* 2012; 106: 1040–1047.

- 23 Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 611–613.
- 24 Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006; 116: 3183–3194.
- 25 Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38–46.
- 26 Hill JA, Southwood S, Sette A, et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171: 538–541.
- 27 Furukawa H, Oka S, Shimada K, et al. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One* 2012; 7: e33133.
- 28 Hallowell RW, Horton MR. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced. *Drugs* 2014; 74: 443–450.
- 29 Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: 1322–1328.
- 30 Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136: 1397–1405.
- 31 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
- 32 Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143–148.
- 33 Cottin V, Nunes H, Mouthon L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 295–304.

- 34 Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 418–427.
- 35 Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med* 2012; 106: 1164–1169.
36. Allen, G. and Wilson, D. (2007) Ultrasound in sports medicine - a critical evaluation. *Eur J Radiol* 62: 79–85.
37. Arida, A., Kyprianou, M., Kanakis, M. and Sfikakis, P.P. (2010) The diagnostic value of ultrasonography- derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 11: 44. Backhaus, M., Ohrndorf, S., Kellner, H., Strunk,
38. J., Backhaus, T.M., Hartung, W. et al. (2009) Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 61: 1194–1201.
39. Bajaj, S., Lopez-Ben, R., Oster, R. and Alarcon, G.S. (2007) Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study. *Skeletal Radiol* 36: 123–128.
40. Bianchi, S., Martinoli, C., Sureda, D. and Rizzatto, G. (2001) Ultrasound of the hand. *Eur J Ultrasound* 14: 29–34.
41. Learch TJ. Imaging of infectious arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2003;7:137–142.
42. Rutten MJ, van den Berg JC, van den Hoogen FH, Lemmens JA. Nontuberculous mycobacterial bursitis and arthritis of the shoulder. *Skeletal Radiol* 1998;27:33–35.
43. Machold KP, Nell V, Stamm T, Aletaha D, Smolen JS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:282–288.
44. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Dascalos J. Magnetic resonance imaging in early detection of rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2003;7:79–94.