

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL COMO COMPLICACIÓN
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JUAN FRANCISCO CORDERO CAMBI

DIRECTOR: DR. JAIME FERNANDO VINTIMILLA UGALDE

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ESTRATEGIAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL COMO
COMPLICACIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JUAN FRANCISCO CORDERO CAMBI

DIRECTOR: DR. JAIME FERNANDO VINTIMILLA UGALDE

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Juan Francisco Cordero Cambi portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302452362**. Declaro ser el autor de la obra: **“ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL COMO COMPLICACIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 15 de noviembre de 2022



.....
Juan Francisco Cordero Cambi

C.I. 0302452362

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL COMO COMPLICACIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**, realizado por **CORDERO CAMBI JUAN FRANCISCO** con documento de identidad No. **0302452362**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 15 de noviembre de 2022



.....
Dr. Jaime Fernando Vintimilla Ugalde

DIRECTOR / TUTOR

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, multisistémica, autoinmune la cual ocasiona deterioro de la estructura ósea y cartilaginosa. Dentro de sus principales complicaciones extraarticulares está la enfermedad pulmonar intersticial, la cual se define como un grupo variado de patologías y se caracteriza por el compromiso difuso del parenquima pulmonar, debido a una inflamación de la pared alveolar, lo cual la asocia a una alta mortalidad, por este motivo, es fundamental identificar los procedimientos de diagnóstico y estrategias de tratamiento adecuadas.

Objetivo: Determinar estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial como complicación en pacientes con artritis reumatoide.

Metodología: Se basó en la revisión bibliográfica, por lo que se consultó distintas bases de datos como PUBMED, DIALNET, ELSEVIER que aglutinan artículos científicos sobre la temática en análisis.

Resultados: Con la revisión bibliográfica se determinó el contexto de desarrollo de la artritis reumatoide y su relación con la enfermedad pulmonar intersticial. Puesto que de manera preliminar se puede indicar que existe una asociación entre estas dos patologías. En adición se identificó los métodos diagnósticos recomendados para lograr una detección de esta patología, determinar las estrategias adecuadas de tratamiento y finalmente se describió el pronóstico y mortalidad de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide.

Palabras clave: Reumatoide, artritis, enfermedad pulmonar intersticial, tratamiento, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is an inflammatory, multisystemic, autoimmune disease that causes bone and cartilage structure deterioration. Among its main extra-articular complications is interstitial lung disease, defined as a varied group of pathologies characterized by diffuse involvement of lung tissue due to inflammation of the alveolar wall and is therefore associated with mortality. For this reason, it is essential to identify the appropriate diagnostic procedures and treatment strategies.

Objective: To determine diagnostic and treatment strategies for interstitial lung disease as a complication in patients with rheumatoid arthritis.

Methodology: it was based on a bibliographic review. Different databases such as PubMed, Dialnet, and Elsevier were consulted, which included scientific articles on the subject under analysis.

Results: the literature review aims to determine the context of the development of rheumatoid arthritis and its relationship with interstitial lung disease. A preliminary indication is that there is an association between these two pathologies. Moreover, it is expected to identify the recommended diagnostic methods to detect this pathology, determine the appropriate treatment strategies, and describe the prognosis and mortality of ILD associated with RA.

Keywords: rheumatoid, arthritis, interstitial lung disease, treatment, diagnosis.

ÍNDICE

RESUMEN	IV
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Artritis reumatoide	9
1.1.1 Epidemiología	10
1.1.2 Etiología	10
1.1.3 Etiopatogenia	11
1.1.4 Manifestaciones clínicas.	11
1.1.5.1 Manifestaciones articulares	12
1.1.5.2 Manifestaciones extraarticulares	12
1.1.5 Diagnóstico	13
1.1.5.1 Pruebas de Laboratorio.	13
1.1.5.2 Técnicas de imagen	14
1.1.6 Tratamiento	14
1.1.6.1 Farmacológico	14
1.1.6.2 Biológicos	14
1.2 Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	15
1.2.1 Descripción	15
1.2.2 Fibrosis pulmonar idiopática	16
1.2.2 Neumonitis por hipersensibilidad (NH)	17
1.3 Enfermedad pulmonar intersticial en la artritis reumatoide (EPI-AR)	18
1.3.1 Epidemiología	18
1.3.2 Etiopatogenia y factores de riesgo	19
1.3.3 Clasificación	21
1.3.4 Diagnóstico	22
1.3.4.1 Pruebas de función pulmonar	22
1.3.4.2 Clínico	23
1.3.4.3 Radiológico	24
1.3.4.4 Broncoscopia	27
1.3.4.5 Biopsia pulmonar	27
1.3.8 Tratamiento	28
1.3.8.1 Toxicidad pulmonar	29
1.3.8.2 Estrategia interdisciplinar para gestionar la EPI-AR	31
1.3.4 Pronóstico y mortalidad	31
2. JUSTIFICACIÓN	33
3. OBJETIVOS	34
3.1 General	34
3.2 Específicos	35
4. MATERIALES Y MÉTODOS	35
4.1 Protocolo de revisión	35
4.2 Bases de datos	35
4.3 Criterios de inclusión	35
4.4 Criterios de exclusión	36
4.5 Metodología	36
5. RESULTADOS	37

6.	DISCUSIÓN	46
7.	CONCLUSIONES	55
8.	BIBLIOGRAFÍA	57

1. INTRODUCCIÓN

Las patologías crónicas, como la artritis reumatoide (AR), son un verdadero desafío para el contexto de las sociedades tanto desarrolladas, como en vías de desarrollo. Las enfermedades crónicas, dada la complejidad que va desde su diagnóstico, tratamiento e impacto en la vida del paciente así como de sus familiares son un problema para los sistemas de salud pública a diferencia de las enfermedades agudas (1).

Con los avances de la ciencia médica, en los últimos años ha existido un considerable beneficio en el pronóstico de estas patologías, en donde se incluye la AR. Esto, debido a la implementación de técnicas diagnósticas eficientes, estrategias de tratamiento tempranas y el descubrimiento de nuevos medicamentos, todo bajo el trabajo coordinado del personal de salud con sus diversas especialidades relacionadas con el área.

La AR es una patología inflamatoria, incapacitante, autoinmune y multisistémica, que ocasiona deterioro de la estructura ósea y cartilaginosa. Se manifiesta con la inflamación de las articulaciones, por intermedio de la membrana sinovial, que genera protección y actúa como amortiguador de las terminaciones óseas con la fricción del movimiento (2) .

La complicación respiratoria que con mayor frecuencia se presenta en pacientes diagnosticados con AR es la denominada enfermedad pulmonar intersticial (EPI), la cual, después de las enfermedades cardiovasculares ocupa el segundo lugar como causa de muerte en estos pacientes (3). La AR ha logrado ser manejada de manera eficaz; sin embargo, no ocurre igual en la AR con EPI (AR-EPI) (4).

La EPI, provoca formación gradual de cicatrices en el tejido pulmonar. Los principales

síntomas son la tos seca y dificultad para respirar. Puede ser ocasionada, entre otras causas, por una enfermedad autoinmune como la AR; generalmente es irreversible al momento que se ha iniciado la cicatrización del parénquima pulmonar (5).

En el presente trabajo, se pretende ofrecer una revisión general actualizada de la patogénesis, métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas de la EPI asociada a la AR. Los nuevos conocimientos que se proponen pueden favorecer a una correcta atención y mayor esperanza de vida de aquellas personas afectadas por esta condición. Para este cometido se ha estructurado la parte introductoria con un análisis en primera instancia por separado de AR y EPI, para luego estudiarla de manera conjunta. Sobre todo, se contempla: contexto, epidemiología, etiología, etiopatogenia, clasificación, diagnóstico, tratamiento, entre otros. Esto se ha ejecutado con la intención de que el lector tenga clara la ubicación de EPI-AR en el contexto de su origen y posibilidades de tratamiento. Pues no sería posible hablar de “estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad” sin conocer sus orígenes y componentes involucrados.

Marco Teórico:

1.1 Artritis reumatoide

El término AR fue utilizado por primera vez por el patólogo Robert Adams en el año 1857 (6). Es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, conocida como patología autoinmune, de etiología poco específica; provoca inflamación, dolor, deformidad y daños graves en las articulaciones, tiende a afectar principalmente la membrana sinovial articular. Como consecuencia produce una afección de la condición física, así como de la calidad de vida de los pacientes generando en ocasiones discapacidad (7, 8).

1.1.1 Epidemiología

Los casos de AR a nivel mundial se encuentran entre 0.3% y 1.2%, contemplando una mayoría en los países escandinavos (9). En Latinoamérica, la prevalencia de la AR varía y se considera cercana al 1%, difiriendo entre países, así para el caso de México, es del 1.6%; para Brasil, entre 0.2% y 1.0%; en Chile de 0.46% (10). Ecuador reporta una prevalencia del 0.8% (11).

La AR, se manifiesta en cualquier momento durante la vida de un individuo, con mayor probabilidad de aparición entre los 30 y 50 años. Se ha observado una mayor aparición en el sexo femenino con respecto a los varones con una relación de tres a uno (3-4:1) (12).

1.1.2 Etiología

Diferentes factores de riesgo toman un papel importante para la aparición de la AR, que contemplan factores genéticos, ambientales, de género y de otra causa (13).

Desde el punto de vista genético, un gran porcentaje de pacientes con AR son aleatorios, sin herencia familiar de primer grado; sin embargo, se considera en 60% el riesgo o susceptibilidad genética a la enfermedad (14). En consecuencia, desde el punto de vista genético, se ha determinado la amplia existencia de genes que vuelven susceptibles a la persona a desarrollar AR, específicamente los que pertenecen al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, en el cual se encuentran los genotipos del HLA-DRB1 (15,16).

Otros inhalantes específicos pueden inducir la pérdida de inmunidad para anticuerpos anti proteína citrulinada (ACPA)¹ (21, 22). Entre estos inhalantes están altos niveles

¹ Los ACPA son los marcadores serológicos más específicos de la AR, con una especificidad, de acuerdo a varios estudios del 98-99%.

de contaminación del aire (18) y el humo de leña, que originan la producción de autoanticuerpos específicos de la AR (17,19).

1.1.3 Etiopatogenia

La ciencia médica todavía sigue sin comprender de manera completa, cuándo y cómo interactúan los agentes involucrados en la AR. Se ha planteado el desarrollo de la AR en cuatro procesos (7, 34,12):

1. Susceptibilidad a la AR. No hay síntomas y no existen manifestaciones clínicas de autoinmunidad.
2. AR preclínica. Inicia la actividad inflamatoria de la membrana sinovial, la cual se desencadena debido a que los factores de riesgo predisponentes actuaron sobre un genotipo específico (14).
3. Artritis reumatoide indiferenciada. Se da inicio a las manifestaciones clínicas, lo que se denomina artritis indiferenciada, caracterizada por no cumplir criterios para el diagnóstico definitivo de AR (20).
4. Artritis reumatoide activa. Se cumple criterios diagnósticos de AR; se producen anticuerpos (AC) y la desregulación de la actividad inmune con sobreproducción de células pro inflamatorias (36, 37).

1.1.4 Manifestaciones clínicas.

El diagnóstico de AR es fundamentalmente clínico, pues presenta variedad de manifestaciones como: dolor poliarticular de inicio insidioso, monoartritis, además de una presentación extraarticular (34, 38). Las manifestaciones clínicas se subdividen en dos categorías: articulares y extraarticulares.

1.1.5.1 Manifestaciones articulares

Son aquellas que se presentan al inicio de la AR, implican tumefacción, dolor, inflamación, rigidez, calor.

Cuadro 1. Manifestaciones articulares por localización

Localización	Parte	Descripción	Referencia
Miembro Superior	Manos y carpos	Mayormente afectadas: las metacarpofalángicas (MCF).	(24)
	Codo	Neuropatía compresiva por compromiso del nervio cubital y del nervio mediano (rama interósea).	(25)
	Hombro	Difícil de apreciar / Se puede acompañar de otras complicaciones.	(26,27)
Miembro Inferior	Pie	Metatarsalgia / Dedos en martillo / Desviación peroneal.	(39, 42)
	Rodilla	Afectación de membrana sinovial con sinovitis y derrame sinovial.	(28)
	Cadera	Afectada en fases tardías.	(43)
Columna Vertebral	Columna Vertebral	La principal afectación observada es el compromiso axial cervical.	(28,29)

Elaborado por: Juan Francisco Cordero.

1.1.5.2 Manifestaciones extraarticulares

Entre el 1,5% y el 21,5% de pacientes con AR, llegan a presentar compromiso extraarticular grave. En el Cuadro 2, se adjunta una clasificación y sub clasificación de dichas manifestaciones a nivel pulmonar (30).

Cuadro 2. Descomposición de manifestaciones extra articulares pulmonares (características)

Clase	Subclase	Descripción	Referencia
Pulmonares	Derrame pleural	Presente del 40 al 70% de los casos / Es el más frecuente / Asintomático / Presenta cambios en el líquido pleural.	(31)
	Nódulos reumatoides pulmonares	Son asintomáticos / Principalmente aparecen en lóbulos superiores/ no requieren tratamiento excepto si ocasionan complicaciones.	(31)

	Enfermedad pulmonar intersticial difusa.	Conocida como EPI / SE desarrolla hasta en un 10%-50% de los casos/ es la segunda causa de mortalidad en la AR / Asociada al género masculino, tabaquismo, edad avanzada / Su presentación clínica incluye tos seca, disnea, crepitantes, entre otros.	(3)
--	--	--	-----

Elaborado por: Juan Francisco Cordero.

1.1.5 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para la AR incluyen a las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio e imagen (23).

1.1.5.1 Pruebas de Laboratorio.

No hay una prueba de laboratorio específica que confirme el diagnóstico de AR, sin embargo, la presencia de ciertos parámetros indican un probable desarrollo de la enfermedad.

Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados. Los ACPA² y su presencia predicen la evolución de la AR. No sirven para llevar control, tienen mayor grado de especificidad, de un 96% en relación a un 86% (32).

Factor reumatoide (FR) es un anticuerpo de tipo IgM, es positivo si el valor se encuentra mayor a 40 UI/ml (33).

Reactantes de fase aguda. La proteína C reactiva (PCR)³, refleja mejor la fase aguda de la inflamación y la velocidad de sedimentación globular (VSG)⁴ la presencia conjunta de la fase de aguda y crónica. La PCR y VSG, son buenos indicadores, si bien no son específicos de la AR (34).

² Los ACPA (anticuerpos dirigidos contra péptido citrulinado) son, sin lugar a dudas, los marcadores serológicos más específicos de la AR, con especificidad del 98-99% en ciertos análisis

³ La prueba VSG (velocidad de sedimentación globular) y PCR (Proteína C reactiva) revela actividad inflamatoria en el organismo a través de un análisis de sangre.

1.1.5.2 Técnicas de imagen

Radiografía. Al inicio esta técnica no aporta datos importantes en el diagnóstico. Con estas imágenes es factible observar características como aumento de partes blandas, disminución del espacio articular, osteoporosis yuxtaarticular, quistes o geodas, deformación (35).

Resonancia magnética y ecografía. La resonancia magnética, es una técnica de imagen más sensible a la Rx para el diagnóstico de edema óseo y erosiones en la AR temprana. La ecografía es de utilidad para detectar sinovitis activa y valoración del cartílago y partes blandas (69, 70).

1.1.6 Tratamiento

La AR es crónica por lo tanto el tratamiento se orienta en proveer información sobre la AR al paciente, se busca obtener resultados alentadores para él, por lo que es necesario su compromiso y participación activa en el tratamiento (38).

1.1.6.1 Farmacológico

Especialistas recomiendan iniciar con un agente modificador de la enfermedad (FARME), que puede ser: metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina, ciclosporina, ciclofosfamida, entre otros. La combinación de uno o más FARMES son eficaces (39). Los denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINES), también tienen gran eficacia en el manejo de la AR (40), se debe considerar sus complicaciones al consumirse de manera crónica como úlcera gástrica, insuficiencia renal aguda o crónica (41), nefritis intersticial aguda, necrosis papilar (42).

1.1.6.2 Biológicos

Permiten controlar la inflamación de forma efectiva al actuar sobre los leucocitos, linfocitos, etc. Existen en gran variedad, los más conocidos: Abatacept (inhibe la

coestimulación de linfocitos T), Adalimumab (anticuerpo monoclonal humano), Etanercept (dímero proteico de fusión que se liga al receptor del TFN), Infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico), Golimumab y Certolizumab Rituximab, Tocilizumab (74, 75).

1.2 Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

1.2.1 Descripción

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo variado de patologías pulmonares, que se caracterizan por la afectación difusa del parénquima pulmonar, las cuales están asociadas a una alta mortalidad. Las EPI se caracterizan por una reacción inflamatoria producida por varios antígenos. De manera tradicional las enfermedades intersticiales han sido clasificadas de acuerdo a su etiología, así algunas están relacionadas con enfermedades autoinmunes, otras constituyen a las neumonías intersticiales idiopáticas. Sin lugar a dudas uno de los factores que generan mayor confusión, es que las conductas histológicas se comparten entre diferentes enfermedades como la neumonía intersticial usual (NIU) la cual incluye a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (de esta se desconoce su causa) así como a pacientes con esclerodermia y AR (43).

Desde el 2013 se clasifica a las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), en siete tipos, las NII mayores y dos enfermedades de rara ocurrencia. Así, en las mayores están: neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía organizada (NO), neumonía intersticial aguda (NIA), neumonía intersticial usual/fibrosis pulmonar idiopática (NIU/FPI), neumonía intersticial no específica idiopática (NINE), bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), neumonía

intersticial linfocítica (NIL). En las raras están: fibroelastosis pleuro-parenquimatosa idiopática, neumonía intersticial linfoide idiopática (NIL) (44,45).

El principal desafío en la EPI es su difícil diagnóstico. Es recomendable en un inicio buscar a través del examen físico y la historia clínica, ciertas claves como la exposición a antígenos que producen hipersensibilidad, preguntar por el uso de drogas con potencial neumotóxico, indagar presencia de manifestaciones sistémicas autoinmunes (46).

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es clave en el diagnóstico. Si la TCAR y la anamnesis no son elementos convincentes se debe recurrir a la biopsia pulmonar por medios quirúrgicos, en especial si la sospecha es de fibrosis pulmonar idiopática o neumonía intersticial no específica (47).

La cirugía para biopsia pulmonar no se recomienda ante la existencia de compromiso avanzado de los pulmones, generalmente ante la presencia de un DLCO⁵ inferior a 35% y CVF inferior a 55%, pacientes que están ventilados o inmunocomprometidos. En el caso de pacientes de edad avanzada o que presenten comorbilidades, es recomendable que se haga una valoración de la biopsia por medios quirúrgicos, con análisis riesgo – beneficio (48).

1.2.2 Fibrosis pulmonar idiopática

Es considerada la EPI de más relevancia debido a su alta prevalencia y mal pronóstico. Por mucho tiempo se creía a la actividad inflamatoria como el factor patogénico principal de la FPI, posteriormente se llegó a determinar que se produce por la cicatrización anómala a los constantes microtraumas en los alveolos, lo cual

⁵ La prueba DLCO (difusión de monóxido de carbono) evalúa la función pulmonar, en la cual se estudia la difusión de los gases a través de los alvéolos pulmonares hacia la sangre.

crea una acumulación de fibroblastos y de miofibroblastos, que desencadenan la fibrosis pulmonar (48,49).

Se han generado avances sobre el conocimiento de la genética de la FPI, a través de la identificación de alteraciones patogénicas que mantienen relación con el acortamiento de proteínas, telómeros, surfactante, entre otros. Un polimorfismo en el gen denominado MUC5B, se ha logrado presenciar hasta en el 40% de casos con FPI; ésta es la alteración genética que mantiene mayor relación en esta patología (85, 86, 82).

Dentro de las estrategias de manejo de la fibrosis pulmonar se encuentran los antifibróticos: nintedanib y pirfenidona. Su eficacia se orienta a disminuir la progresión de la enfermedad hasta en un 50% (50). Otras medidas de manejo incluyen dejar de fumar, uso de oxígeno, rehabilitación respiratoria (51). El trasplante pulmonar se reserva por los casos avanzados de fibrosis.

El índice de mortalidad con esta patología es alto a cinco años de su detección. Sin embargo, se logra observar índices de supervivencia superiores a lo indicado. Hay estudios que denotan la asociación de EPI con FPI en etapas iniciales, pero existe ausencia de conocimiento para establecer cuándo y en dónde ejecutar una intervención a enfermos con esta patología (52).

1.2.3 Neumonitis por hipersensibilidad (NH)

La NH se define como una respuesta desregulada de los linfocitos ante la presencia de agentes orgánicos inhalados por el paciente; la cantidad de agentes que producen NH es abundante, así como su incremento. Los antígenos ligados a esta enfermedad dependen de la población en estudio y están en función variables como el clima y la ubicación geográfica (53).

En el diagnóstico de NH hay un problema al tratar de identificar el antígeno causante, lo que da lugar a un mal pronóstico. La tomografía computarizada (TAC) torácica, es muy sugerente, sin embargo, los hallazgos son muy variables (54). La linfocitosis en el lavado alveolar y de precipitinas es indicador, sin embargo aún no se conoce exactamente el valor de linfocitos para confirmar el diagnóstico, por lo general se considera valores de 30 a 40%. Hay otras pruebas que se aplican, siendo la prueba de reacción con el agente causal la que tiene buenas recomendaciones, aunque su aplicación no se realiza (55). Otro tipo de prueba es la biopsia pulmonar, considerar que esta no da confirmación debido a la posibilidad de presencia de varios patrones histológicos (56).

La NH va a provocar un fallo progresivo del estado del paciente; para el tratamiento de esta se aplica el uso de drogas anti-fibróticas; como otra estrategia de tratamiento se usan fármacos como prednisona, azatioprina o micofenolato. Con estos tratamientos varios estudios han indicado diferentes tipos de resultados. De manera semejante el trasplante pulmonar es una opción en estados avanzados de la enfermedad (57).

1.3 Enfermedad pulmonar intersticial en la artritis reumatoide (EPI-AR)

La AR, produce manifestaciones sistémicas asociadas a la enfermedad, entre éstas se encuentra la EPI, dando lugar a la relación EPI-AR. Caracterizada por su difícil evaluación clínica, frecuencia, gravedad, y la falta de consenso en cómo tratarla.

1.3.1 Epidemiología

La EPI se manifiesta dentro de los primeros cinco años del diagnóstico. Los síntomas respiratorios pueden preceder a los articulares en 10 a 20% de los casos. La EPI es la manifestación extraarticular con mayor presencia en pacientes con AR asociada a

enfermedad pulmonar, con una prevalencia estimada del 4 al 50% (43). La incidencia de EPI-AR, aparentemente es constante a lo largo de los años (58).

El compromiso pulmonar debido a EPI, es la causa de aproximadamente 10% al 20% de mortalidad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide. La neumonía intersticial usual (NIU), en particular, se asocia con una tasa mediana de supervivencia de sólo 3 a 4 años después del diagnóstico, algo similar sucede con la FPI (43).

Varios estudios han determinado que la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial sintomática diagnosticada por TCAR, además con pruebas de función pulmonar tiene un porcentaje aproximado de 5%, 6,3% y 6,8% a los 10, 15 y 30 años respectivamente de seguimiento (58).

La EPI-AR tiene mayor frecuencia en varones, ciertos estudios sostienen una relación entre el sexo masculino y femenino de 2:1. Por lo general esta enfermedad se presenta entre los 50 y 60 años de edad, por lo cual el grupo etario tiene un papel fundamental para el desarrollo de la patología (59). La neumonía intersticial usual (NIU) es considerada como la EPI con mayor prevalencia dentro de la artritis reumatoide (60). En segundo lugar se encuentra la neumonía intersticial no específica (NINE), a estas dos se las asocia con una mayor mortalidad (61,62).

1.3.2 Etiopatogenia y factores de riesgo

La AR no es un problema únicamente articular, esta patología afecta a diferentes órganos del cuerpo. Las enfermedades pulmonares, presentes en un 40% de los pacientes son la principal causa de muerte (63,64). La AR puede afectar a las vías aéreas, pleura, vasos pulmonares, así como al parénquima pulmonar lo cual da origen a un grupo amplio de patologías conocidas como EPI de mal pronóstico y difícil

manejo (97, 98). Se ha observado una menor esperanza de vida después de los 5 años del diagnóstico de la EPI (65).

La EPI-AR puede afectar a varias partes del sistema respiratorio, esto por la propia enfermedad o como resultado del tratamiento de la AR. De hecho, ciertos medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento de la AR, como la leflunomida y agentes anti-TNF, se han asociado raramente con el desarrollo de EPI (66).

Fumar desempeña un papel preponderante en la EPI-AR, y es un factor de riesgo para la evolución y presencia de ACPA. Pacientes con EPI-AR tienen un historial de tabaquismo. El consumo de cigarrillo es directamente proporcional con la EPI; por lo cual fumar más de 25 paquetes de cigarrillo al año tiene una proporción de 3,8 para desarrollar EPI. Por el contrario, hay una proporción de 1,9 si se fuma menos de 25 paquetes por año, estos estudios concluyen que el tabaquismo es un indicador para el desarrollo de EPI-AR (67). Como factores adicionales o causas del inicio de EPI-AR, constan la presencia de nódulos reumatoides, marcadores de actividad y situaciones funcionales de mayor gravedad (68,69).

De acuerdo a Kelly, et al. (70) cerca del 89% de los pacientes con EPI-AR, se caracterizan por presentar un FR positivo; de ese mismo grupo el 94% es ACPA positivo; esto les indujo a concluir que el FR y los ACPA a títulos altos son factores de riesgo para la presencia de EPI. Sin embargo, se desconoce el mecanismo de la implicación del FR y los ACPA en la EPI; aparentemente se debe a la formación de complejos inmunes circulantes.

En adición, ciertos análisis han determinado, que en la EPI ocurre una respuesta inmunitaria contra la proteína de choque térmico citrulinada 90 (HPs90), más resulta que esto no sucede en aquellos pacientes diagnosticados con artritis reumatoide sin

EPI, enfermedad mixta del tejido conectivo o FPI. Esta información sugiere que los ACPA 90 se deberían considerar como biomarcadores con el fin de reconocer a los individuos que en un futuro son susceptibles a presentar EPI-AR (71).

Además de los ACPA y del FR, otros biomarcadores son objeto de investigación para predecir el desarrollo de EPI-AR. Estas investigaciones están orientadas a determinar ciertas moléculas clave y proporcionar detalles acerca de la inmunopatogénesis de la enfermedad y las alternativas para el diagnóstico temprano (72). La aparición de EPI-AR ha mostrado relación con ciertos autoanticuerpos antipéptidos específicos como vimentina, fibrinógeno, interleucina 18, metaloproteinasa, interferón gamma 1, entre otros (73). Los pacientes diagnosticados con EPI-AR, son portadores de un alelo menor perteneciente al MUC5B similar a lo que ocurre en pacientes con el patrón radiológico de neumonía intersticial usual (74).

1.3.3 Clasificación

Es importante identificar las causas para el desarrollo de la EPI en el paciente, como lo son la exposición a medicamentos con efectos tóxicos, infecciones, factores ambientales, entre otros. No existe una clasificación exacta para la EPI-AR; sin embargo, de acuerdo a la Sociedad Respiratoria Europea y la estadounidense para la NIU del año 2013, se la puede subclasificar como se indicó en el numeral 1.2.1.

La EPI-AR en ocasiones se asemeja al patrón de la NIU en función de las muestras de tejido y los estudios de imágenes. Es importante, en el diagnóstico inicial diferenciar si el patrón pertenece a una NIU o no, debido a que el pronóstico de esta neumonía es malo y su mortalidad es alta (75).

Tratar de caracterizar los grupos de EPI-AR por endotipos implica tomar en cuenta distintos aspectos clínicos y fisiopatológicos importantes, de modo que identificar

cada subtipo ayuda a posteriormente administrar un tratamiento adecuado y medidas preventivas.

1.3.4 Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de una enfermedad pulmonar intersticial en un paciente con artritis reumatoide requiere la colaboración de varios campos como radiología, reumatología, neumología, etc. El tratamiento debe iniciarse basándose en la gravedad y la progresión de la EPI individualmente, la estrategia más común son los fármacos inmunosupresores, sin embargo, estos predisponen al paciente a desarrollar infecciones de las vías aéreas bajas y efectos adversos gastrointestinales como la falla hepática y pancreatitis (76).

Para un oportuno diagnóstico se debe tener presente una adecuada anamnesis la cual debe incluir una evaluación reumatológica de rutina cuando se sospeche de enfermedades autoinmunes o sus complicaciones, esto para poder conseguir un diagnóstico precoz acertado de la patología (77). La EPI se puede diagnosticar por sus manifestaciones clínicas como tos seca, dificultad para respirar, crepitantes secos en forma de velcro; a través de pruebas función pulmonar o espirometría; exámenes de imagen como TAC de alta resolución, resonancia magnética, rayos X y laboratorio (78).

1.3.4.1 Pruebas de función pulmonar

De igual forma, la EPI-AR se puede diagnosticar a través de pruebas de función pulmonar, estas son imprescindibles para evaluar el nivel de compromiso de los pulmones, puesto que estas pruebas pueden presentar resultados alterados incluso en pacientes que aún no presentan síntomas (78). Las PFP son de gran utilidad dentro

de la práctica clínica, puesto que permiten determinar cuan grave es la enfermedad, así como monitorizar su evolución y estimar el pronóstico.

La pérdida progresiva de la función pulmonar es común en la EPI-AR y es peor en pacientes con NIU que en aquellos con NINE. La identificación de predictores de progresión en pacientes con EPI asociada a AR pueden ayudar a identificar a aquellos con un peor pronóstico (79).

La EPI da lugar a una alteración fisiológica con reducción del volumen y capacidad del pulmón. Es común observar una disminución de la capacidad pulmonar total (CPT), capacidad vital forzada (CVF), de la capacidad residual funcional (CRF) y del volumen residual (VR) (80).

La DLCO es la medida de diagnóstico de mayor sensibilidad. Se registra un decremento en un 40% aproximadamente de todos los pacientes que no presentan alteraciones radiográficas y en un 82% cuando se observa alteraciones en la tomografía computarizada de alta resolución o TCAR (inclusive si se encuentran clínicamente asintomáticos); si DLCO es < 54% se puede presumir una mayor progresión de la EPI-AR (80).

Las pruebas de mayor uso para evaluar la gravedad de estos pacientes son la DLCO, la FVC, la prueba de marcha de 6 minutos y el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (81).

1.3.4.2 Clínico

El MUC5B (mucina 5B) es un gen encargado de codificar una familia de proteínas llamadas mucinas, las cuales forman la secreción mucosa dándole propiedades lubricantes y elásticas al moco pulmonar y a la saliva. El polimorfismo del promotor MUC5B es el factor genético más común asociado al desarrollo de la EPI (82). Los posibles mecanismos descritos son dos, primeramente debido a una hipersecreción

y acumulación de moco en las vías aéreas o debido a una reparación brusca después de un daño en la región bronqueoalveolar (83).

En la EPI-AR, las manifestaciones clínicas predominantes son la tos gradual y la disnea de esfuerzo; al inicio la auscultación aparentemente no presenta alteraciones, sin embargo, posteriormente se presentan crepitantes secos en forma de velcro en las bases pulmonares. Una manifestación común en la NIU, pues se presenta hasta en el 75%, son las acropaquias. Una vez que han iniciado los síntomas el avance de la enfermedad no se puede detener, aunque la velocidad en la que ocurre siempre puede variar (84). La detección de estertores en velcro en la respiración tiene una alta sensibilidad y especificidad antes que el uso de métodos de imagen para el diagnóstico de EPI (85).

1.3.4.2 Radiológico

Radiografía de tórax

Las manifestaciones radiológicas de la EPI se asemejan a las observadas en la NII. Ciertas afecciones del pulmón se pueden valorar a través de radiografía simple de tórax, pero tienen limitaciones. Las lesiones en la EPI, están desplazadas a nivel intersticial, sin embargo la mayoría son mixtas y tienen un componente inflamatorio tanto a nivel intersticial como alveolar, incluso bronquial; son de difícil interpretación radiológica; el desacuerdo entre los observadores llega hasta un 30% (86).

Desde el punto de vista radiológico, el patrón intersticial se presenta a través de imágenes lineales y nodulillares de distribución bilateral difusa (87).

La utilidad de la radiografía es principalmente para lograr observar los cambios radiológicos actuales y compararlos con radiografías anteriores, logrando así evaluar la evolución de la enfermedad, sin embargo, inicialmente se desaconseja el uso de la radiografía para el diagnóstico por su baja sensibilidad. Esta técnica se caracteriza

por ser accesible, económica, con dosis de radiación bajas (88). En el cuadro 3 y a manera de referencia se adjuntan dos ejemplos de las manifestaciones radiológicas de dos pacientes con AR y lesiones ocasionadas por NINI y FPI.

Cuadro 3. Referencias gráficas de Radiografía de Tórax

Manifestación radiológica.	Manifestación radiológica.	Ref.
 <p data-bbox="209 994 663 1093">Figura 1. Paciente con EPI-AR presenta compromiso pulmonar por neumonía intersticial no específica (NINE)</p>	 <p data-bbox="775 1021 1193 1048">Figura 2. Fibrosis pulmonar idiopática (FPI).</p>	<p data-bbox="1310 651 1353 678">(89)</p>

Elaborado por: Juan Francisco Cordero.

Tomografía computarizada de alta resolución

La TCAR es considerada actualmente como el estudio de imagen de mayor relevancia para el diagnóstico de EPI, en los pacientes que presentan síntomas respiratorios. Con esta técnica se confirma la presencia, extensión y distribución de las alteraciones parenquimatosas, detectando en forma precisa las condiciones patológicas subyacentes (45). Sin embargo, para establecer un diagnóstico preciso se requiere la coordinación con los signos y síntomas, así como con la comprobación anatomopatológica. La TCAR ayuda a impedir la realización de biopsias innecesarias (90).

Esta es la razón por la cual se recomienda, la familiarización de los médicos con los signos radiológicos más comúnmente presentes en la EPI, los cuales son: septal, reticular, nodular, en vidrio deslustrado, quístico y de condensación (91).

En el cuadro 4 y como referencia se adjuntan ejemplos de manifestaciones radiológicas de pacientes diagnosticados con TCAR.

Cuadro 4. Referencias gráficas de pacientes con TCAR.

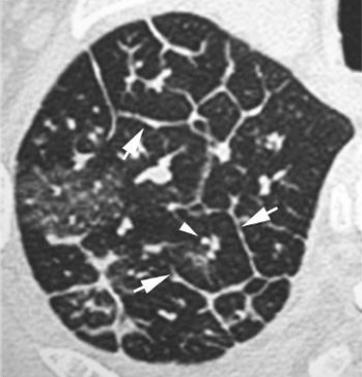
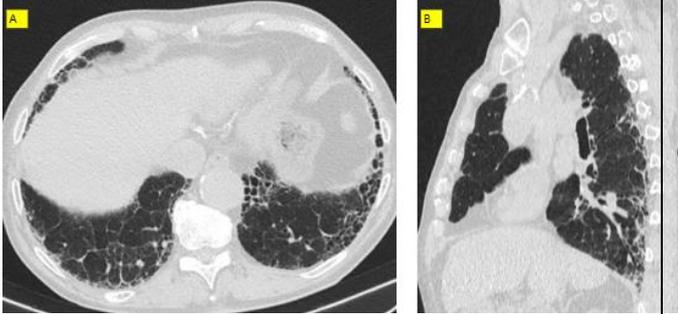
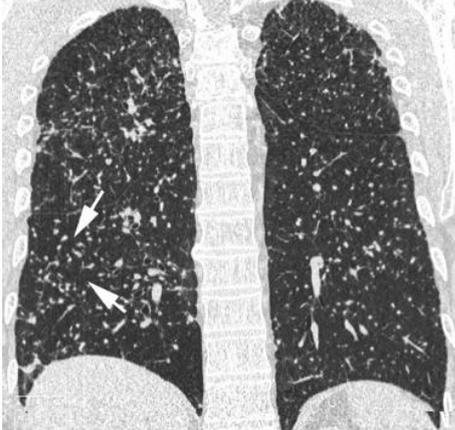
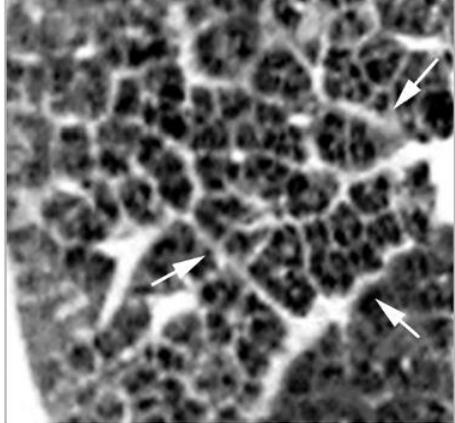
Manifestación radiológica.	Manifestación radiológica.	Ref.
 <p data-bbox="204 1137 667 1310">Figura 3. TCAR del LS del pulmón derecho, se observa ensanchamiento septal interlobular liso (flechas) en paciente con edema pulmonar.</p>	 <p data-bbox="691 1211 1342 1332">Figura 4. Paciente con FPI, con patrón NIU. A) Patrón reticular, B) Reconstrucción coronal el gradiente craneocaudal.</p>	(45)
 <p data-bbox="204 1803 667 1883">Figura 5. Imagen TCAR en reconstrucción multiplanar.</p>	 <p data-bbox="707 1794 1321 1874">Figura 6. Se observa en pulmón derecho un patrón reticular.</p>	(45)



Figura 7. Se observa los lóbulos inferiores, donde se aprecia patrones quísticos pulmonares bilaterales.

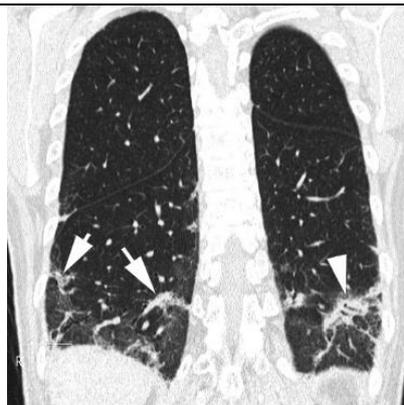


Figura 8. Condensaciones en ambas bases de morfología arqueada (flecha).

(45)

1.3.4.4 Broncoscopia

Esta técnica, así como el lavado broncoalveolar (LBA), no son de relevancia para la EPI-AR; a pesar de esto, resultan de utilidad en el diagnóstico de infecciones, enfermedades generadas por medicamentos o neoplasias. La capacidad diagnóstica de la biopsia transbronquial (BTB) para EPI-AR, es baja y no llega a superar el 30%, esto se debe al nivel de afección, los tamaños de la muestra y las deficiencias en la preservación. Con la criobiopsia (BTB por medio de criosonda), se pueden obtener muestras más grandes para llevar a cabo el estudio histopatológico, efecto que mejora la precisión del diagnóstico; llegando hasta un 70% de los casos; este último método se lo hace de manera ambulatoria sin necesidad del uso de un quirófano (92,93).

1.3.4.5 Biopsia pulmonar

Esta técnica de diagnóstico, se la ejecuta por intermedio de una minitoracotomía pulmonar o con el uso de una videotoracoscopia; de hecho la segunda es la de mayor uso para el diagnóstico de la EPI. La videotoracoscopia es menos invasiva, hay menor morbimortalidad, el costo es asequible y permite una rápida recuperación del paciente (94).

1.3.8 Tratamiento

La EPI es una de las manifestaciones extraarticulares de la AR que más preocupa a los clínicos, no sólo por la amplia gama de tipos de EPI. Es por el posible aumento del riesgo y la gravedad de las enfermedades respiratorias infecciosas, además, por la falta de terapias eficaces. A continuación se detallan algunas estrategias de tratamiento de esta patología.

El manejo de la EPI-AR en pacientes con enfermedad subclínica sigue sin estar clara. No se sabe si el tratamiento alterará el curso de la enfermedad en estos pacientes. El pilar del tratamiento en EPI-AR es la inmunosupresión. El fármaco de primera línea es la prednisona en dosis altas, por duración prolongada. Los estudios observacionales sugieren que puede haber beneficios en el uso de otras formas de inmunosupresión, como agentes ahorradores de esteroides (77). De hecho, en una cohorte de 40 pacientes con EPI-AR, la adición de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS) a dosis decrecientes de prednisona, se asoció con una mejora en la CVF inicial. Los FAME utilizados por los médicos tratantes en este estudio incluyeron metotrexato, leflunomida y azatioprina

Una gran mayoría de los pacientes con AR necesitan tratamiento con un DMARD. El MTX suele ser la primera opción. Un estudio reciente demostró una mayor supervivencia en pacientes con EPI tratados con MTX en comparación con aquellos sin este medicamento, presumiblemente debido al control de la inflamación subyacente (95).

Según Duarte, et al (43) en los pacientes con artritis reumatoide la complicación pulmonar con mayor prevalencia es la EPI y está asociada con una mayor mortalidad; además menciona que los fármacos inmunosupresores utilizados en la AR rara vez

se asociaron con toxicidad pulmonar y el rituximab demostró resultados prometedores para el tratamiento de EPI-AR. Como resultado, el anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 rituximab (RTX) se ha propuesto como un eficaz terapia de rescate para EPI-RA (96).

De acuerdo a ciertas investigaciones, se ha demostrado la mejora en la supervivencia de pacientes con EPI-AR; esto se lo relaciona con el uso cada vez más acentuado de inmunosupresores y biológicos específicos (70).

El metotrexato es el fármaco modificador de la enfermedad utilizado con mayor frecuencia a nivel mundial para el tratamiento de la AR a pesar de que hay evidencia de que el MTX o LEF empeoran el pronóstico de los pacientes con EPI-AR. El rituximab, tocilizumab y abatacept parecen tener mejores resultados que otros biológicos, como el TNFi, consiguiendo en muchas ocasiones la estabilización y, en algunos casos, la mejora de la EPI en pacientes con AR (97).

1.3.8.1 Toxicidad pulmonar

Se sostiene en algunas investigaciones que ciertos medicamentos utilizados como tratamiento de la artritis tienen la capacidad de provocar toxicidad pulmonar. El fármaco que más controversia presenta es el metotrexato; se ha establecido que en la artritis reumatoide existen dos formas de presentación clínica, como son, la neumonitis aguda inducida por fármacos y la EPI. Es trascendente diferenciar la toxicidad pulmonar causada por metotrexato de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a AR, para no dejar de administrar MTX en los casos en que los pacientes podrían beneficiarse de este fármaco (98).

La toxicidad pulmonar inducida por MTX tiene un inicio agudo, ocurre con mayor frecuencia durante los primeros 12 meses de administración; en el diagnóstico con

TCAR se logra observar opacidades en vidrio deslustrado e infiltrados intersticiales difusos, patrón que comparte con la NH, estos signos no van a depender de la dosis del medicamento (99). Son considerados como factores de riesgo para toxicidad: la afectación pleuropulmonar previa, adultos mayores a 60 años, hipoalbuminemia, DM, consumo de sulfasalazina, sales de oro o D-penicilamina (100). De acuerdo a ciertos investigadores, la posibilidad de que el MTX se asocie con el desarrollo de toxicidad pulmonar es aparentemente mayor en pacientes con EPI preexistente (101). Se ha concluido que la administración de MTX no tiene la capacidad de incrementar el riesgo de EPI, incluso es probable que retrase su desarrollo (102).

Sobre la relación entre leflunomida y EPI, se ha detectado prevalencia en cerca del 1% en pobladores asiáticos, por el contrario, en los países occidentales la prevalencia baja hasta diez veces. En los resultados de una investigación efectuada en el año 2014 no se logró identificar un aumento de alteraciones respiratorias en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide a los que se les administró leflunomida (102).

Los estudios publicados acerca del tratamiento con fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNFi), han presentado contradicciones. Algunas investigaciones consideran improbable que estos fármacos tengan la capacidad de desarrollar EPI; en cambio, otras deducen que los TNFi pueden inducir la EPI. No se han encontrado variaciones en la aparición de la EPI al cotejar datos de pacientes que recibieron tratamiento con TNFi y FAME sintéticos, de igual forma no se halló diferencias al comparar los distintos tipos de TNFi con sueros biológicos, principalmente el abatacept, rituximab, o tocilizumab (103,104).

Con respecto al abatacept, en un número inferior de casos se relaciona su administración con la aparición de la EPI-AR; y más se recomienda como tratamiento alternativo al rituximab.

1.3.8.2 Estrategia interdisciplinar para gestionar la EPI-AR

Con el análisis de la enfermedad, es necesario precisar que algunos factores como lo son un diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y precoz ha contribuido a que la calidad de vida y el pronóstico de pacientes con esta enfermedad hayan mejorado de manera sustancial. La EPI contribuye, en gran parte, a incrementar los índices de morbilidad de estos pacientes. En consecuencia, el trabajo conjunto entre el área de reumatología y neumología es de vital relevancia y tiene beneficio en el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico (105).

Una de las ventajas de un tratamiento interdisciplinar es que los profesionales pueden intercambiar la experiencia en todos los ámbitos de la patología. Con esto se alcanzaría mejor control de la evolución y, por ende, un servicio asistencial efectivo. Algo adicional y de importancia es que el paciente recibe de la misma fuente información acerca de su patología, origen, conducta terapéutica, seguimiento, evolución y pronóstico. Así se evita el hecho de que el paciente reciba información tergiversada y contradictoria, lo cual puede provocar incertidumbre, falta de confianza, ansiedad y depresión por las consecuencias en la salud (106).

1.3.4 Pronóstico y mortalidad

La EPI-AR ha mostrado un alto índice de mortalidad, principalmente después de los 5 años del diagnóstico (107). Una paciente de sexo femenino con diagnóstico de AR con FR y ACPA positivos, presenta una posibilidad tres veces mayor de fallecer a diferencia de otra mujer con edad igual y sin AR (108). En función de lo indicado, es

probable que las muertes por EPI lleguen, en un futuro, a convertirse en la primera causa de muerte en la AR (109).

Estadísticas sobre la EPI-AR, efectuados en países como Inglaterra y Estados Unidos, demuestran que el pronóstico era nada alentador y que el promedio de vida posterior al diagnóstico se encuentre en 2.6 y tres años, con una esperanza de vida pasados cinco años del 38.8%. Mientras que la tasa de supervivencia en pacientes con AR sin diagnóstico de EPI es de 10 años (109). A pesar de que la mortalidad total por AR tiende a la baja, la mortalidad de EPI-AR aparentemente aumenta, con un riesgo tres veces mayor, sobre todo en mujeres y en grupos de mayor edad (107,109) Un estudio en Dinamarca muestra una mortalidad a los 5 años del 36% por EPI únicamente y del 18% en pacientes con AR (93).

A largo plazo el pronóstico de la EPI depende de su extensión, pues en aquellos pacientes con gran compromiso pulmonar tienen un peor pronóstico. Si ya existe un diagnóstico de EPI, el pronóstico va a depender del patrón histopatológico (110), a pesar de que esto no es un dato presente en todos los trabajos publicados. Estudios determinan que los predictores de mayor mortalidad en EPI-AR son: el género masculino, diagnóstico de NIU, menor DLCO, edad avanzada, entre otros (89, 90, 91).

Sin embargo, otros estudios indican que no hay una relación entre la mortalidad temprana y la edad, sexo, hábito tabáquico, títulos altos de FR, ACPA, enfermedad erosiva, NIU y pruebas de función pulmonar alteradas (92, 93, 94).

2. JUSTIFICACIÓN

Tomado en consideración los grados de prevalencia de la AR y sus afectaciones relacionadas como en el caso de la EPI; y al ser una de las enfermedades de origen reumatológico de mayor presencia en la población. Se considera relevante indagar en conocimientos sobre la EPI-AR, que apoye a los profesionales de la medicina, así como a la población que padece esta patología, con la intención de que se conozcan: causas, etapas de desarrollo, signos y síntomas, que les permita tratarla de una manera más efectiva, que contemplen una mejor calidad de vida para el paciente.

Para disponer de mayores elementos de juicio desde el punto de vista médico, queda plenamente justificado el análisis de los tres componentes principales de la revisión bibliográfica propuesta: primero por separado, la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI); y luego una análisis conjunto de EPI-AR.

Para combatir esta patología, es necesario analizar entre las alternativas de tratamiento disponibles. Previo la determinación de indicadores que alerten la posible presencia de esta enfermedad, esto con la finalidad de apalancar un diagnóstico precoz, que permita instaurar un tratamiento inmediato, que contribuya a mejorar la calidad de vida del paciente en el corto, mediano y largo plazo.

EPI-AR, es una patología a la que se le debe tomar medidas preventivas en lo posible, evitando al paciente a la exposición a factores de riesgo, que pueden ser mitigados o modificados y que la población debe conocer.

En razón de que el tratamiento de EPI-AR, implica un costo elevado, es importante para la clase médica gestionar de manera efectiva su diagnóstico y tratamiento, por ello la necesidad de proponer una lectura técnicamente justificada como la descrita en el presente aporte de revisión bibliográfica. En este punto el médico tiene un papel muy importante, garantizando su conocimiento, de modo que el tratamiento

suministrado implique beneficios para el paciente, dando lugar a una adecuada relación costo-beneficio.

Además las recomendaciones de tratamiento al ser suministradas al paciente deben ir acompañadas de un conjunto de motivaciones éticas y morales, de modo que el paciente tenga mayores grados de empatía, afinidad, confianza, y no deje de seguir su tratamiento, evitando los hechos esporádicos de pacientes que no son constantes, que más bien ingieren medicinas sólo cuando tienen dolores, malestar, o empiezan a notar mayor incapacidad funcional.

Al contribuir a una educación y cultura de salud en el paciente y sus allegados, se está contribuyendo desde la clase médica a una mejora de la calidad de vida, a un ahorro de los presupuestos de la salud pública. Y sobre todo, al disponer de elementos y estrategias adecuadas de diagnóstico y tratamiento de la EPI-AR, se alcanza una mejora de la capacidad física, la salud mental y social, así como, una mejor calidad de vida del paciente.

Por lo expuesto, se ha llevado a cabo la revisión bibliográfica, con la plena certeza que alcanza los objetivos planteados.

3. OBJETIVOS

3.1 General

Determinar estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial como complicación en pacientes con artritis reumatoide.

3.2 Específicos

- Definir a la enfermedad pulmonar intersticial, epidemiología, clasificación y etiopatogenia.
- Analizar las estrategias de diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial
- Determinar los principales tratamientos establecidos para la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide.
- Identificar el pronóstico y mortalidad de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la consecución de la revisión bibliográfica, sobre las estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial como complicación en pacientes con artritis reumatoide, se ejecutó el proceso de búsqueda en base a los parámetros descritos a continuación.

4.1 Protocolo de revisión

Se consideró el análisis de publicaciones científicas bajo un grupo de parámetros expuestos a continuación.

4.2 Bases de datos

Exploración diferentes bases de datos, entre ellas: MEDLINE, SCOPUS, ELSEVIER

4.3 Criterios de inclusión

Los criterios considerados para revisión de la bibliografía implican:

- Revisiones sistemáticas de literatura.
- Publicaciones que aborden el tema en relación con los objetivos del presente trabajo.
- Publicaciones desde 2012 hasta 2022 (10 años). En lengua inglesa y española.

- Los artículos deben incluir al menos unas de las siguientes variables: dolor, calidad de vida, rigidez, deformaciones, fuerza y movilidad articular.
- Estudios realizados en humanos.

4.4 Criterios de exclusión

- Publicaciones con más de 10 años de antigüedad, a excepción de aquella con gran impacto y relevancia.
- Publicaciones sin información de relevancia sobre el tema.
- Publicaciones en idioma diferente al español e inglés.

4.5 Metodología

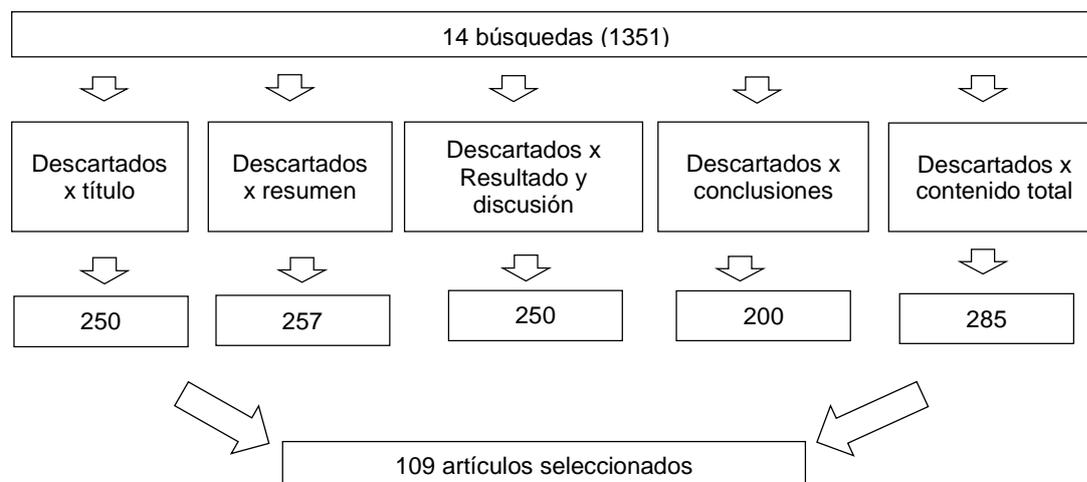
En base a la combinación de los términos relacionados con el estudio, se utilizó operadores booleanos AND y OR según las bases de datos, se encontró el grupo de artículos necesitados. A continuación se ejecutó la depuración de los mismos, tras su revisión por título, resumen, resultados, discusión, conclusiones y contenido total, se descartó publicaciones duplicadas. Del grupo total de artículos se seleccionó 109, en base de los cuales se armó el contenido con hilaridad, atendiendo a la temática del estudio. En la Figura 10 se representa la lógica de revisión aplicada; y en el Cuadro 5 consta la estrategia de búsqueda y resultados en número de los artículos seleccionados.

Cuadro 5. Estrategia de búsqueda y resultados de la bibliografía utilizada.

Base de Datos y buscador	Estrategia de Búsqueda	Artículo Encontrados	Artículos Seleccionados
MEDLINE A través de PUBMED	Rheumatoid AND arthritis review	151	6
	Interstitial lung AND Rheumatoid arthritis	134	14
	Diagnosis OR treatment of interstitial lung disease	130	12
	Rheumatoid arthritis	180	8
	Predictors of mortality in rheumatoid arthritis	130	2
	Rheumatoid arthritis treatment	100	12
DIALNET	Interstitial lung disease	90	11
	Rheumatoid arthritis	50	5
	Interstitial lung disease treatment	65	7
	Tobaco And rheumatoid arthritis		
ELSEVIER A través de Google Scholar	Rheumatoid AND arthritis review	100	4
	Rheumatoid arthritis treatment	80	1
	Interstitial lung AND Rheumatoid arthritis	76	11
	Interstitial lung disease	66	14
Total		1351	109

5. RESULTADOS

Figura 9. Diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda.



- Definir a la enfermedad pulmonar intersticial, epidemiología, clasificación, etiopatogenia.

Duarte A. et al. (43), en su estudio “The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment” define a la enfermedad pulmonar intersticial como un grupo heterogéneo de patologías cuya

principal característica es la afectación del tejido pulmonar debido a una reacción inflamatoria, en la cual el patrón histológico no siempre es similar.

Con respecto a la epidemiología, Duarte A. et al. (43) menciona que la EPI en aquellos pacientes con AR muestra una prevalencia aproximada del 4% hasta el 50%. Bonilla H. et al. (4), en su estudio "A Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population" determinó la prevalencia de EPID en pacientes con AR entre el 1% y 67,3% diagnosticado mediante TCAR y del 1% al 6% utilizando radiografía de tórax, la cual es mayor en varones (3,11% vs. 1,23%) y la edad de inicio fue más común en menores de 55 años. Wolff V. et al. (60) en su revisión "Evaluación reumatológica del paciente con enfermedad pulmonar intersticial" menciona que los pacientes con AR presentan entre un 10% a 30% una enfermedad pulmonar intersticial. Salinas M. et al. (64) en su revisión "Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual" manifiesta que la prevalencia de EPI en pacientes con AR es del 40%. Giménez A. et al. (45) en su revisión "Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial" afirma que la incidencia de EPI es de 31,5 casos en varones vs. 26,1 casos en mujeres por cada 100.000 habitantes.

Según la clasificación Travis W. et al. (44), en su estudio "An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias" menciona que la EPI varía de acuerdo a su etiología. En la AR es más común encontrar a la enfermedad pulmonar intersticial de etiología desconocida o denominadas como neumonías intersticiales idiopáticas (NII) a las cuales las clasifica en: neumonía

intersticial descamativa (NID), neumonía organizada (NO), neumonía intersticial aguda (NIA), neumonía intersticial usual/fibrosis pulmonar idiopática (NIU/FPI), neumonía intersticial no específica (NINE), bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI). Giménez A. et al. (45) en su revisión, apoya la clasificación mencionada, sin embargo, dentro de las NII agrupa también a la neumonía intersticial linfocítica (NIL).

Para explicar la etiopatogenia de la EPI-AR, Kadura S. et al. (31) en su revisión “Manifestations and current concepts in pathogenesis and management” afirma que las variantes del promotor MUC5B, el cual interviene en el aclaramiento de las vías respiratorias y en la defensa de microorganismos bacterianos, es el factor de riesgo genético más fuerte para desarrollo de EPI y se observa en el 50% de pacientes con un patrón de neumonía intersticial usual/fibrosis pulmonar idiopática (NIU/FPI). Plantea dos hipótesis acerca del origen de la EPI-AR, primeramente que se inicia en el tejido sinovial tras una respuesta inmunitaria y que posteriormente presenta una reacción cruzada con antígenos, pero esta vez en los pulmones. Y la hipótesis de los orígenes mucosos, la cual sugiere su origen en la mucosa del tracto oral, vías respiratorias o tracto gastrointestinal y luego pasar a afectar a las articulaciones y tejido pulmonar.

Juge P. et al. (74) en su revisión “MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease” afirma que los pacientes con diagnóstico de EPI-AR tienen una alteración en el promotor MUC5B, indicando además que el patrón radiológico que se identifica con mayor frecuencia es el de NIU.

Tyker A. et al. (67) en su estudio “High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial

lung disease” determina que los factores ambientales como el cigarrillo pueden predisponer a un paciente a desarrollar EPI-AR, pues una persona que fuma más de 25 paquetes de cigarrillos anules tiene una proporción de 3,8 veces mayor vs. 1,9 menos de aquel que fuma menos de 25 paquetes.

- Estrategias de diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide.

De acuerdo a Levi Y. et al. (77) en su revisión, “Rheumatological assessment is important for interstitial lung disease diagnosis” describe que el diagnóstico inicial debe hacerse mediante una adecuada anamnesis, notando además la presencia de manifestaciones clínicas como disnea, crepitantes y tos seca principalmente. Ekici M, et al. (84) en su estudio, “Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated lung disease: A retrospective study on ten years” añade que la tos tiene un inicio insidioso. La auscultación es normal en un principio y posteriormente hay presencia de crepitantes secos en forma de velcro. La presencia de acropaquias se manifiesta en un 75% de pacientes con diagnóstico de neumonía intersticial usual (NIU). Apoyando la detección de manifestaciones clínicas, England B. et al. (85) en su estudio “Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease” manifiesta que existe una alta prevalencia de EPI subclínica diagnosticada mediante TCAR por lo que sugiere un algoritmo para detectar estertores en velcro en la respiración, registrado mediante estetoscopio electrónico.

La radiografía de tórax, según Chen K. et al. (87) en su revisión, “Diagnosis of common pulmonary diseases in children by X-ray images and deep learning” permite observar los signos de EPI como imágenes lineales y nodulillares de distribución

difusa en ambos pulmones. Xaubet A. et al. (86) en su estudio, "Fibrosis pulmonar idiopática" describe que las lesiones tiene un componente inflamatorio a nivel intersticial, alveolar y bronquial; sin embargo, la radiografía de tórax es muy limitada para el diagnóstico de EPI-AR debido a que son de difícil interpretación. Emad Y. et al. (88) en su revisión "Antisynthetase syndrome complicating the course of established case with rheumatoid arthritis: A rare and under-recognized overlapping disease" afirma que la radiografía de tórax tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de EPI, motivo por el cual, la recomienda como técnica alternativa de seguimiento para el progreso de la enfermedad. En su revisión, Spagnolo P. et al. (61) "The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease" menciona que una radiografía de tórax es insensible e imprecisa para diagnosticar EPI en pacientes con AR.

Giménez P. et al. (45) en su revisión "Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial" señala a la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) como el método de imagen de elección para el diagnóstico de EPI debido a su capacidad de confirmar la presencia, extensión y distribución de las lesiones. Pierre A. et al. (78) en su revisión "Recent advances in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease" menciona a la TCAR como el "gold estándar" para diagnóstico precoz de EPI-AR por su capacidad de visualizar la extensión de la lesión y su buena correlación con el patrón histológico.

La prueba de función pulmonar de mayor utilidad para el diagnóstico de EPI es, según Manfredi A. et al. (81), la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO), puesto que tiene una alta sensibilidad. De igual forma, Spagnolo P. et al. (61) afirma que en la EPI-AR existe un defecto ventilatorio restrictivo con una disminución en la prueba

de DLCO, aún en ausencia de síntomas respiratorios, lo cual la vuelve muy sensible para diagnosticar EPI. Además, menciona que los cambios relevantes en EPI son una capacidad vital forzada $\geq 10\%$ o una disminución de la DLCO $\geq 15\%$ durante un tiempo de seis a doce meses.

Leslie KO. (47) en su revisión "My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns" indica que la anamnesis y medios de imagen como la TCAR son la base para un adecuado diagnóstico, adicionalmente, sugiere recurrir a una biopsia pulmonar por medios quirúrgicos especialmente en casos de sospecha de fibrosis pulmonar intersticial. Por el contrario, Han, et al. (48) en su revisión "Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis" no recomienda la biopsia pulmonar por cirugía en aquellos pacientes con daño pulmonar avanzado, ventilados o inmunocomprometidos, en los cuales sugiere analizar el riesgo-beneficio antes de realizar este procedimiento.

- Estrategias de tratamiento para la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide.

El metotrexato es el fármaco modificador de la enfermedad utilizado con mayor frecuencia a nivel mundial para el tratamiento de la AR. Carrasco C. et al. (97) en su revisión "Systematic review of the impact of drugs on diffuse interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis" desaconseja el uso de metotrexato debido a que lo relaciona con un inicio y progresión de la EPI, sin embargo, no lo vincula con una aparición de la misma.

Fragoulis G. et al. (98) en su revisión “Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature” menciona que la asociación entre MTX y EPI está bien establecida, a pesar de que, aún es cuestionable si este fármaco predispone o empeora la EPI que se desarrolla como parte de la historia natural de la AR. Finalmente, concluye que a pesar de que algunos estudios demuestran una relación entre dosis altas de MTX con EPI, no está claro si se trata de un hallazgo real.

Ibfeft H. et al. (95) en su estudio “Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study” investigó el tratamiento con MTX y su relación con la enfermedad pulmonar intersticial; sin embargo, no encontró un riesgo considerable con el uso de este fármaco.

Dai Y. et al. (62) en su revisión “Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management” menciona a la leflunomida como un fármaco efectivo para el tratamiento de la AR, además, sugiere que la leflunomida no debe recomendarse en pacientes con AR complicada con EPI.

Yuzafuif et al. (96) en su estudio “Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years’ experience at a single centre” describe que después del tratamiento con rituximab, de los 56 pacientes con diagnóstico de EPI-AR, solo 3 de 700 fueron nuevamente diagnosticados con EPI.

Manfredi A. et al. (81) en su estudio “Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study” recolectó información de un grupo de pacientes con diagnóstico de EPI-AR tratados con al menos una dosis de tocilizumab, el cual demostró ser eficaz y seguro, además de tener un efecto potencial

en la estabilización de la afectación pulmonar. Desaconseja el uso de los inhibidores del factor de necrosis tumoral, puesto que es posible que causen nueva aparición o exacerbaciones de la EPI. Describe que los pacientes tratados con TNFi presentaron un 3% de aparición de nuevas EPI y 24% de pacientes presentaron un empeoramiento de su EPI.

Nathan S. et al.(51) en su estudio “Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis” demostró a través del análisis agrupado el efecto beneficioso de la pirfenidona, en la mortalidad relacionada con fibrosis pulmonar idiopática.

- Pronóstico y mortalidad de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide.

Bonilla H. et al. (4), en su estudio “A. Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population” determinó la mortalidad de la EPI entre un 10% al 20%. La mayor parte de pacientes fallecidos tuvieron hábitos tabáquicos y presentaron FR - ACPA a títulos altos.

Duarte, et al. (43) menciona que la afectación pulmonar es responsable de hasta el 20% de las muertes, indica además que la neumonía intersticial usual/fibrosis pulmonar idiopática (NIU/FPI) se asocia con una tasa de supervivencia de solo 3-4 años después del diagnóstico. Menciona un peor pronóstico en pacientes mayores de 55 años, fumadores y con ACPA o FR positivos.

Reid P. et al. (93) en su estudio “Mortality trends in rheumatoid arthritis: Zooming in on interstitial lung disease“ hace énfasis en la mortalidad de la EPI-AR basándose en

el sexo de los pacientes, concluyendo que hay una mayor mortalidad en el sexo femenino.

England B. et al. (85) en su estudio "Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease" determina a dos factores pronósticos, como los más importantes en la EPI-AR los cuales son el patrón y la gravedad. La NIU es el patrón más común en estos pacientes, seguida por la NINE, además, indica que la fisiología pulmonar (FVC) es un mejor indicador del pronóstico que el patrón de la EPI.

Fu Q. et al. (79) en su estudio "Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population" concluye que la tasa de supervivencia a los 5 años de pacientes con diagnóstico de EPI-AR disminuye de forma considerable. El pronóstico y la supervivencia fueron menos alentadoras en aquellos pacientes mayores de 60 años y aquellos que presentaron compromiso pulmonar extenso en la TCAR.

6. DISCUSIÓN

En esta parte se presentan los resultantes de la revisión bibliográfica. Este se lo hace a través de dos vías desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo.

Bonilla H. et al. (4) en su estudio “A Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population” ha estimado que la prevalencia de EPI en AR en los 2.729 pacientes que asistieron a consulta y que fueron referidos al Hospital Universitario La Paz se encuentra entre 1% y 67,3% si se utiliza una TCAR como método diagnóstico, por el contrario, es del 1% al 6% si se utiliza una radiografía de tórax. Estima además que es mayor en varones con una edad promedio de 55 años. Su estudio manifiesta una prevalencia alta en comparación con otros, estos pacientes presentan una AR seropositiva con un FR y ACPA a títulos altos, además por el sexo (48.9% eran mujeres), mantener un hábito tabáquico (16%), ser exfumadores (45%) y el método diagnóstico mediante TCAR.

De manera similar Duarte A. et al. (43) en su revisión ““The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment” menciona que la EPI en pacientes con AR muestra una prevalencia aproximada del 4% hasta el 50%. En su estudio, de los 1129 pacientes con AR un 7% (87 pacientes) tenía EPI diagnosticada únicamente mediante TCAR, se documentó hábitos de tabaquismo en 48 pacientes, los ACPA a títulos altos se presentó en 87,8% y el FR en 88,1%. Sin embargo, con la diferencia de que la edad media fue de 63 años, con una presencia mayor en el sexo femenino.

Kadura S. et al. (31) en su revisión “Manifestations and current concepts in pathogenesis and management” reporta que la patogenia de la EPI asociada a AR tiene varios posibles orígenes. El mecanismo de mayor posibilidad es debido a la

variación del promotor MUC5B, el cual se encuentra presente en el 50% de los pacientes con EPI-AR. Apoyando esta afirmación, Juge P. et al. (74) en su revisión “MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease” reporta que el patrón radiológico más común de EPI es la neumonía intersticial usual, la cual se origina por alteraciones en el promotor MUC5B.

El diagnóstico de la EPI según Levi Y. et al. (72) en su revisión “Rheumatological assessment is important for interstitial lung disease diagnosis” debe llevarse a cabo mediante la anamnesis y la presencia de manifestaciones clínicas. En concordancia con lo mencionado Ekici M, et al. (84) en su estudio “Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated lung disease: A retrospective study on ten years” añade que las principales manifestaciones clínicas son tos de inicio insidioso, crepitantes secos y disnea de esfuerzo. England B. et al. (85) sugiere un algoritmo diagnóstico para la auscultación de estertores en velcro mediante estetoscopio electrónico, basándose en el hecho de que en su estudio, 137 pacientes con AR fueron sometidos a una TCAR, de ellos los sonidos respiratorios tuvieron una sensibilidad de 93,2% y especificidad del 76,9% para la detección de EPI superando a los hallazgos físicos, radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar.

La radiografía de tórax como técnica de imagen es recomendada por Emad Y. et al. (88) debido a que es accesible, económica y con exposición baja a la radiación. Añade que su utilidad radica en etapas avanzadas, puesto que permite observar y comparar cambios en la radiografía que antes no se presenciaba y así lograr seguir la evolución de la enfermedad. Por el contrario, Xaubet A. et al. (86) no recomienda el uso de radiografía debido a su difícil interpretación para una EPI. Apoyando lo mencionado,

Spagnolo P. et al. (61) refiere que la radiografía es poco sensible para el diagnóstico de EPI, indicando que en un estudio de pacientes que no presentaron síntomas de AR, la radiografía únicamente mostró características de EPI en el 6%, por el contrario, en la misma población una TCAR mostró las mismas características en el 33% de los pacientes.

De igual forma, la tomografía computarizada de alta resolución de tórax (TCAR) es mencionada según Giménez P. et al. (45) en su revisión "Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial" como el método de elección para diagnóstico de EPI. Esta afirmación es apoyada por Pierre A. et al. (78) en su revisión "Recent advances in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease" afirmando que la TCAR es capaz de detectar hasta un 50% de pacientes con EPI. Zulma X. et al. (90), menciona un estudio en 150 pacientes, de los cuales la TCAR identificó EPI en el 19%, mientras que la radiografía de tórax logró identificar EPI apenas en un 3% de los mismos pacientes, razón por lo cual menciona que la TCAR es mucho más sensible y precisa.

De acuerdo a Spagnolo P. et al. (61), la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) muestra una disminución incluso en pacientes sin síntomas respiratorios. Afirma que un estudio con pacientes diagnosticados de AR temprana, el 33% tenían un DLCO < 80% mientras que solo el 14% presentaba sintomatología respiratoria, razón por la cual es muy sensible para predecir la presencia de EPI, mientras que los volúmenes pulmonares pueden ser más útiles para evaluar la extensión de la enfermedad. Manfredi A. et al. en su estudio "Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study" (81), menciona que se dio seguimiento a 28 pacientes tratados con Tocilizumab por al menos 30

meses, al final la DLCO se mantuvo estable en 14 pacientes (56%), mejoró en 5 pacientes (20%) y empeoró en 6 pacientes (24%), demostrando la sensibilidad de la DLCO para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EPI.

Han, et al. (48) en su revisión "Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis" recolectó 23 estudios, de los cuales se eligieron 2148 pacientes para el análisis; 618 pacientes (33,5%) tuvieron un diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática mediante TCAR y biopsia pulmonar. La tasa de mortalidad postoperatoria fue de 3,6% debido a que no se consideró la técnica de biopsia pulmonar ni la enfermedad pulmonar intersticial subyacente, razón por la cual, no recomienda la biopsia pulmonar en pacientes con daño pulmonar avanzado, apoyo ventilatorio o inmunosupresión.

Carrasco C. et al. (97) en su estudio "Systematic review of the impact of drugs on diffuse interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis" menciona que no se encontró una relación entre el consumo de metotrexato y la aparición de la EPI; sin embargo, si hubo una relación entre este fármaco y el inicio, progresión y mortalidad de la EPI. Analizó un total de 2.692 pacientes con AR de los cuales a 1.578 se les administró MTX y a los otros 1.114 no se suministró ningún medicamento. En los individuos que recibieron MTX, el comienzo de la EPI fue más prolongado, a comparación de aquellos que no lo hicieron, así mismo, el MTX mostró un pequeño aumento en la posibilidad de presentar problemas respiratorios debido únicamente a infecciones y riesgo de neumonitis aguda.

Apoyando lo mencionado anteriormente, Fragoulis G. et al. (98) en su revisión "Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative

review of the literatura” analiza un estudio en el cual compara dos grupos de pacientes de género femenino con diagnóstico de AR, el primer grupo presentó EPI y el otro no. En el primer grupo se demostró que las pacientes estuvieron en tratamiento con MTX a dosis altas y la dosis acumulada de la droga fue más alta; sin embargo, para los autores no está claro si es que se trata de un hallazgo real la aparición de EPI por exposición al MTX, debido a esto, solo lo sugiere como una causalidad.

Como otra alternativa de tratamiento se encuentra la leflunomida. Dai Y. et al. (62) en su revisión “Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management” describe un estudio observacional en el cual 61 de 5.054 pacientes con AR desarrollaron EPI nueva o agravada bajo el tratamiento con LEF, además se demostró que el tabaquismo, peso y talla baja fueron factores de riesgo para el desarrollo de EPI inducida. La LEF puede disminuir los efectos adversos no infecciosos, respaldando su eficacia, por tanto, sugieren analizar riesgo-beneficio antes de administrar este fármaco.

Yuzaiful et al. (96) en su estudio “Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years’ experience at a single centre” describe a 700 pacientes de los cuales 56 pacientes fueron diagnosticados de EPI-AR con una media de 5 años de evolución de la EPI, 36 pacientes eran de sexo femenino y 55/56 presentaban FR o ACPA a títulos altos. Se administraron un total de 181 ciclos de RTX a los 56 pacientes, donde se observó una disminución del DAS28, mejoría en la prueba de CVF. Posterior al seguimiento se diagnosticó nuevamente de EPI a 3/700 pacientes. Un total de 12 pacientes fallecieron, 9 debido a EPI y él resto debido a otras causas.

Apoyando lo propuesto anteriormente, respecto al uso de biológicos para el tratamiento de la EPI, Manfredi A. et al. (81) en su estudio "Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study" incluyó a 28 pacientes con EPI-AR tratados con TCZ, de los cuales 18 fueron de sexo femenino y 10 de sexo masculino. Se les administró el fármaco a dosis estándar tanto por vía intravenosa (8 mg/kg cada 4 semanas) como por vía subcutánea (162 mg semanales). Todos los pacientes fueron positivos para FR y solo dos fueron negativos para ACPA. Se describió un patrón de neumonía intersticial usual en 14/28 (50%) pacientes, mientras que en otros 13 pacientes se identificó un patrón de NINE y un patrón de enfisema. Veintitrés pacientes tomaron TCZ como monoterapia y 5 la recibieron junto con MTX. El seguimiento tuvo una media de 30 meses, luego de lo cual la CVF se mantuvo estable en 14 (56%) pacientes, mejoró en 5 pacientes (20%) y empeoró en 6 pacientes (24%). La TCAR se realizó al final del seguimiento en todos los 28 pacientes, se mantuvo estable en 25 casos, empeoró en 2 y mejoró en el último caso. El empeoramiento se registró en pacientes con patrón de NIU, mientras que el único caso en él que se observó mejoría fue un paciente con NSIP. Los autores concluyeron que el tratamiento con TCZ en EPI-AR es eficaz y seguro, ya que no se observó un aumento de la prevalencia de progresión de la enfermedad.

Nathan S. et al.(51) en su estudio "Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis" realizó un análisis agrupado de la población con respecto al uso de pirfenidona vs. placebo. En los tres ensayos de fase 3, un total de 3,623 pacientes fueron asignados a recibir pirfenidona y 624 a recibir placebo. Entre los pacientes que recibieron pirfenidona, de los 47 fallecidos, 15 muertes fueron por FPI, mientras que de los 68 fallecidos que recibieron

placebo, 26 muertes fueron por FPI. Con esto se demostró que el riesgo de mortalidad fue significativamente menor en aquellos pacientes que utilizaron pirfenidona.

Con respecto al pronóstico Bonilla H. et al. (4), en su estudio "A. Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish populatio" dio seguimiento entre 2007 y 2018 en el Hospital Universitario La Paz (HULP) a todo paciente con diagnóstico de AR que fue enviado a la consulta con neumología por presencia de síntomas respiratorios. Se registró 2.729 casos de AR en el área. La EPI-AR fue de 90 casos, de los cuales solo el 52% (47 pacientes) seguían vivos en la fecha del estudio. La mortalidad estimada fue de un 10% al 20% de los casos. El patrón radiológico más frecuente, asociado a peor pronóstico y mayor mortalidad, fue NIU (31%) seguido de NINE (22%), patrón inespecífico (10%) y la NO (6,7%). La mayoría de los pacientes presentaron FR y ACPA altos, además el 16% fueron fumadores y un 45% exfumadores, concluyendo que estos factores indican una menor esperanza de vida.

En concordancia con lo mencionado, Duarte, et al. (43) menciona que en su estudio fueron seleccionados 1129 pacientes, de los cuales 87 presentaron compromiso pulmonar mediante TCAR, 72 pacientes (87.8%) presentaron ACPA a títulos altos mientras que 74 pacientes (88.1%) presentaron FR a títulos altos. Con respecto a sus hábitos, 10 pacientes (11,5%) fumaron 21 cajetillas al año y 38 pacientes (43,7%) consumieron 18 cajetillas al año. De los 87 pacientes hubo 18 muertes (20.7%), de estas, 7 estuvieron relacionadas con EPI y ocurrieron 5.3 ± 3.5 años posteriores al diagnóstico. De los fallecidos cuatro tuvieron neumonía intersticial usual y tres neumonía intersticial no específica (NINE). En este estudio el pronóstico fue malo

para pacientes diagnosticados con NIU, siendo el patrón más común en los fallecidos; pacientes fumadores y con ACPA o FR elevado. La mortalidad relacionada con EPI fue del 8%.

Por el contrario, con lo mencionado anteriormente Reid P. et al. (93) en su estudio "Mortality trends in rheumatoid arthritis: Zooming in on interstitial lung disease" utilizó datos del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de Estados Unidos, del cual los autores observaron una disminución de la mortalidad en los pacientes con AR en un 30% en hombres y un 26% en mujeres; sin embargo, la mortalidad en pacientes con EPI-AR no presentaron disminución durante los 13 años estudiados, presentando una mortalidad del 77%. Indica que la AR es más común en mujeres, considerando que, los hombres son más propensos a desarrollar EPI-AR. A pesar de lo mencionado, al analizar certificados de defunción determinaron que ocurren más muertes por EPI-AR en mujeres que en hombres en los Estados Unidos. Los pacientes hispanos presentaron una mortalidad 26% más alta en comparación con pacientes de raza blanca.

England B. et al. (85) en su estudio "Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease" indica dos factores pronósticos importantes, el patrón de la EPI y la gravedad. Basándose en un metanálisis de 10 estudios de cohortes que incluyeron, 1256 pacientes con EPI-AR estimó un riesgo de muerte 1,6 veces mayor en aquellos con un patrón de NIU en comparación con otros patrones; sin embargo, la capacidad vital forzada (CVF) es mejor para el pronóstico en comparación con el patrón intersticial.

Fu Q. et al. (79) en su estudio "Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population" estudia 266 pacientes diagnosticados con EPI-

AR, a los 3 años la tasa de supervivencia fue de 81,24% y a los 5 años de 69,71%. Durante el seguimiento se produjo un total de 82 muertes (49 después de 3 años del diagnóstico), de las cuales 52 fueron por progresión de la insuficiencia respiratoria o neumonía, mientras que 24 por neoplasias malignas. El análisis mostró que los títulos altos de ACPA y un DLCO < 45% era factores de riesgo independientes, la edad avanzada (mayor a 60 años) y la afectación pulmonar extensa se asociaron con menor supervivencia.

7. CONCLUSIONES

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es un grupo heterogéneo de patologías, en la cual va a existir un compromiso del tejido pulmonar, diversos estudios concluyen en una prevalencia de hasta el 50%, la artritis reumatoide es más común en el sexo femenino; sin embargo, los varones presentan mayor predisposición a desarrollar EPI asociada a AR, cuya edad de aparición fue más frecuente pasados los 55 años. El origen de la EPI-AR se cree que ocurre debido a variantes en el promotor MUC5B, sumado a otros factores como el tabaquismo, edad y AR seropositiva, los cuales predisponen para un posible desarrollo de la enfermedad.

El diagnóstico de la EPI-AR se lo lleva a cabo mediante una adecuada anamnesis y pruebas de imagen, así como pruebas de función pulmonar. Los principales síntomas de la EPI son disnea de esfuerzo, tos seca de inicio insidioso, crepitantes secos en forma de velcro, acropaquias. Como método de diagnóstico inicial no se recomienda el uso de la radiografía de tórax debido a su baja sensibilidad y difícil interpretación; sin embargo, se sugiere su uso como técnica alternativa de seguimiento para el progreso de la enfermedad. La tomografía computarizada de alta resolución de tórax (TCAR) es el “gold estándar” para el diagnóstico de EPI debido a su capacidad para identificar la presencia, extensión y distribución de las lesiones. Las pruebas de función pulmonar, específicamente la CVF y la DLCO tienen una alta sensibilidad para el diagnóstico.

La EPI está en constante investigación científica; diversas alternativas nuevas de tratamiento están en estudio. Actualmente se utilizan fármacos ya conocidos como los antirreumáticos modificadores de la enfermedad (metotrexato, leflunomida y azatioprina), glucocorticoides y biológicos. El metotrexato es el fármaco más

comúnmente utilizado para la AR. A pesar de que se ha planteado la asociación entre MTX y el desarrollo de EPI, no está completamente claro si se trata de un hallazgo real, debido a que no ha logrado ser comprobado. De igual forma, la leflunomida ha demostrado ser un fármaco efectivo para la AR, pero se desaconseja su uso en la EPI-AR. Por el contrario, el tratamiento con biológicos como el tocilizumab demostró en los estudios ser eficaz y seguro debido a que logra una estabilización de la afectación pulmonar, de igual forma, el rituximab demostró una regresión en el avance de la EPI. Se espera que, en un futuro, se descubran nuevas estrategias de tratamiento con el objetivo de mejorar la calidad y esperanza de vida de estos pacientes.

El pronóstico de la EPI empeora en los pacientes con edad mayor a 55 años, hábitos tabáquicos, FR y ACPA a títulos altos, sexo masculino, patrón histológico de neumonía intersticial usual/fibrosis pulmonar idiopática (NIU-FPI), neumonía intersticial no específica (NINE) y compromiso pulmonar extenso. La mortalidad aumenta a los 5 años del diagnóstico.

La EPI es una complicación frecuente de la AR y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad. Hay distintos subtipos histopatológicos de EPI-AR, que parecen tener diferente origen y causa. No se puede determinar con certeza si existe algún beneficio al clasificar a los pacientes por su subtipo histopatológico. En otras palabras, es posible que se esté perjudicando a un subconjunto de pacientes con EPI-AR, al tratar de manera general la patología. En consecuencia, son necesarias más investigaciones que determinen diferencias entre aquellos tipos de enfermedades pulmonares asociadas a artritis reumatoide, que mantienen cierto patrón y las que no lo tienen, ya que esto puede cambiar el paradigma actual de manejo y tratamiento de la patología en mención.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rosa-Gonçalves D, Bernardes M, Costa L. Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis – Cross-sectional study. *Reumatol Clin*. 2018;14(6):360–6.
2. Peres D, Sagawa Y, Dugué B, Domenech SC, Tordi N, Prati C. The practice of physical activity and cryotherapy in rheumatoid arthritis: systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(5):775–87.
3. Azam AT, Odeyinka O, Alhashimi R, Thoota S, Ashok T, Palyam V, et al. Rheumatoid Arthritis and Associated Lung Diseases: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022;14(2).
4. Bonilla Hernán MG, Gómez-Carrera L, Fernández-Velilla Peña M, Álvarez-Sala Walther R, Balsa A. Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Rev Clin Esp*. 2022;222(5):281–7.
5. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: A systematic review. *J Clin Med*. 2018;7(10):1–30.
6. Croia C, Bursi R, Sutura D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019 : pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):347–57.
7. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(13):1360–72.
8. Baenas DF, Retamozo S, Pirola JP, Caeiro F. Shrinking lung syndrome and pleural effusion as an initial manifestation of primary Sjögren’s syndrome. *Reumatol Clin*. 2020;16(1):65–8.
9. García-Gómez MC, de Lama E, Ordoñez-Palau S, Nolla JM, Corbella E, Pintó X. High prevalence of gallstone disease in rheumatoid arthritis: A new comorbidity related to dyslipidemia? *Reumatol Clin*. 2019;15(2):84–9.
10. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. Epidemiology, resource use and costs of rheumatoid arthritis in argentina [Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en argentina]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(3):532–40.
11. Guevara-Pacheco S, Feicán-Alvarado A, Sanín LH, Vintimilla-Ugalde J, Vintimilla-Moscoso F, Delgado-Pauta J, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador: a WHO-ILAR COPCORD study. *Rheumatol Int*. 2016;36(9):1195–204.
12. Smolen JS. Rheumatoid arthritis Primer — behind the scenes. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1).
13. Ruiz-Esquivel V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2012;8(6):342–50.
14. Martínez MR, Morán-Álvarez P, Arroyo-Palomo J, Expósito MV, Díaz MV. Rheumatoid arthritis. *Med*. 2021;13(30):1669–80.
15. Paradowska-Gorycka A, Malinowski D, Haladyj E, Olesinska M, Safranow K, Pawlik A. Lack of association between rheumatoid arthritis and genetic variants rs10889677, rs11209026 and rs2201841 of IL-23R gene. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):191–5.
16. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2012;63(3):633–9.
17. Catrina AI, Jimmy Ytterberg A, Reynisdottir G, Malmström V, Klareskog L. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):645–53.
18. Shepherd A, Mullins JT. Arthritis diagnosis and early-life exposure to air pollution.

- Environ Pollut. 2019;253:1030–7.
19. Shin J, Lee J, Lee J, Ha EH. Association between exposure to ambient air pollution and rheumatoid arthritis in adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(7).
 20. Ruta S, Prado ES, Chichande JT, Ruta A, Salvatori F, Magri S, et al. EULAR definition of “arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis” in a large cohort of patients included in a program for rapid diagnosis: role of auto-antibodies and ultrasound. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1493–9.
 21. McInnes and Schett 2011. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis Iain B. McInnes, F.R.C.P., Ph.D., and Georg Schett, M.D. *R. Dep Hum Serv*. 2012;(April):1–5.
 22. Barile A, Arrigoni F, Bruno F, Guglielmi G, Zappia M, Reginelli A, et al. Computed Tomography and MR Imaging in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(5):997–1007.
 23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
 24. Hirtler L, Rath C, Platzgummer H, Aletaha D, Kainberger F. Pseudoerosions of hands and feet in rheumatoid arthritis: Anatomic concepts and redefinition. *J Clin Med*. 2019;8(12):1–17.
 25. Schäfer VS, Recker F, Vossen D, Geffken I, Matuschek E, Hartung W. Prevalence of elbow joint arthritis and enthesitis in rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2020;9(5):1–11.
 26. Mangold DR, Wagner ER, Cofield RH, Sanchez-Sotelo J, Sperling JW. Reverse shoulder arthroplasty for rheumatoid arthritis since the introduction of disease-modifying drugs. *Int Orthop*. 2019;43(11):2593–600.
 27. Simonsen MB, Hirata RP, Næsborg-Andersen K, Leutscher PDC, Hørslev-Petersen K, Woodburn J, et al. Different types of foot orthoses effect on gait mechanics in patients with rheumatoid arthritis. *J Biomech*. 2022;139(xxxx).
 28. Lee YH, Ko PY, Kao SL, Lin MC, Cheng-Chung Wei J. Risk of Total Knee and Hip Arthroplasty in Patients With Rheumatoid Arthritis: A 12-Year Retrospective Cohort Study of 65,898 Patients. *J Arthroplasty*. 2020;35(12):3517–23.
 29. Tong J jing, Xu S qian, Zong H xiang, Pan M juan, Teng Y zhu, Xu J hua. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):357–64.
 30. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, González-Álvaro I, Illera O, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):445–58.
 31. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160).
 32. Perrot L, Hemon M, Busnel JM, Muis-Pistor O, Picard C, Zandotti C, et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(1):e6–8.
 33. Morsley K, Miller A, Luqmani R, Fina-Aviles F, Javaid MK, Edwards CJ, et al. Rheumatoid factor testing in Spanish primary care: A population-based cohort study including 4.8 million subjects and almost half a million measurements. *Reumatol Clin*. 2019;15(6):350–4.
 34. De Camargo MC, Barros BCA, Fulone I, Silva MT, Do Nascimento Silveira MS, De Camargo IA, et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis receiving long-term biological agents in a real-life setting. *Front Pharmacol*. 2019;10(September):1–12.
 35. Sánchez-Nava DA, Garay-Mora JA. Artritis reumatoide de la cabeza a los pies.

- Hallazgos radiológicos comunes. *Rev An Radiol México*. 2020;19(4):353–62.
36. Cikutovic P, Contreras O, Burdiles Á, Llanos C, Díaz G. Protocolo de resonancia magnética de manos en diagnóstico precoz de artritis reumatoide: ¿por qué? ¿cómo? ¿para qué? *Rev Med Chil*. 2020;148(9):1315–27.
 37. Serralta San Martín G, Canora Lebrato J. Clinical ultrasonography in systemic autoimmune diseases. *Rev Clin Esp*. 2020;220(5):297–304.
 38. da Mota LMH, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):1–17.
 39. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6(1).
 40. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2019;15(3):133–9.
 41. Bujor O, Groppa L, Bujor O, Groppa L. Aprecierea impactului asupra biologic anti IL6 versus Assessment of the impact on the quality of life of the biologic treatment with IL6 versus methotrexate monotherapy and with rheumatoid arthritis : pro. 2018;17(3):31–43.
 42. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):10018–31.
 43. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(11):2031–8.
 44. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–48.
 45. Giménez Palleiro A, Franquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *Semin la Fund Esp Reumatol*. 2013;14(4):97–105.
 46. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557–65.
 47. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol*. 2012;62(5):387–401.
 48. Han Q, Luo Q, Xie JX, Wu LL, Liao LY, Zhang XX, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1394-1401.e1.
 49. Fahim A. Idiopathic pulmonary fibrosis—A challenging disease with new horizons and changing therapeutic landscape. *Clin Respir J*. 2021;15(4):369–73.
 50. Verleden SE, Tanabe N, McDonough JE, Vasilescu DM, Xu F, Wuyts WA, et al. Small airways pathology in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):573–84.
 51. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33–41.
 52. Araki T, Putman RK, Hatabu H, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. Development and progression of interstitial lung abnormalities in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1517–22.

53. Matiz Bueno CE. Neumonitis por Hipersensibilidad. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp.* 2021;33(2):37–50.
54. Pérez ERF, Swigris JJ, Forssén A V., Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013;144(5):1644–51.
55. Morell F, Villar A, Ojanguren I, Muñoz X, Cruz MJ. Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges in Diagnosis and Management, Avoiding Surgical Lung Biopsy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(3):395–405.
56. Churg A. Centrilobular fibrosis in fibrotic (chronic) hypersensitivity pneumonitis, usual interstitial pneumonia, and connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(12):1509–16.
57. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017;3(3):1–11.
58. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby T V., et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(6):2019–27.
59. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1457–70.
60. Wolff V, Omar C. 7 . Evaluación reumatológica del paciente. 2019;278–81.
61. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(10):1544–54.
62. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1211–20.
63. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102776.
64. Salinas M, Florenzano M, Wolff V, Rodríguez JC, Valenzuela H, Fernández C, et al. Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual. *Rev Med Chil.* 2019;147(11):1458–67.
65. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: Results from an inception cohort. *Rheumatology.* 2010;49(8):1483–9.
66. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):1–16.
67. Tyker A, Ventura IB, Lee CT, Strykowski R, Garcia N, Guzy R, et al. High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–8.
68. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: Results from an inception cohort. *Rheumatology.* 2012;49(8):1483–9.
69. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2016;47(2):588–96.
70. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease - Improving outcomes over 25 years: A large multicentre UK study. *Rheumatol.* 2021;60(4):1882–90.

71. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, Mikuls TR, Dellaripa PF, Oddis C V., et al. Identification of citrullinated Hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):869–79.
72. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1700–6.
73. Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, Kubo T, Uozumi R, Furu M, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(2):87–94.
74. Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2209–19.
75. Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Kettunen HP, Selander TA, Kaarteenaho RL. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):1.
76. Taha N, Hosein K, Grant-orser A, Lin-shaw A, Mura M. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics TPMT and HLA-DQA1-HLA-DRB genetic profiling to guide the use of azathioprine in the treatment of interstitial lung disease : First experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;66(2020):101988.
77. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Shochet GE, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological assessment is important for interstitial lung disease diagnosis. *J Rheumatol.* 2018;45(11):1509–14.
78. Juge PA, Crestani B, Dieudé P. Recent advances in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(5):477–86.
79. Fu Q, Wang L, Li L, Li Y, Liu R, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1109–16.
80. Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2018;27(148).
81. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J.* 2020;50(9):1085–90.
82. Ottaviani S, Oka S, Tohma S, Tsuchiya N, Serrano JR, Pérez MIG, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(23):1–11.
83. Yang IV, Fingerlin TE, Evans CM, Schwarz MI SD. MUC5B and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;2:193–9.
84. Ekici M, Baytar Y, Kardas RC, Sari A, Akdogan A, Durhan G, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated lung disease: A retrospective study on ten years. *Jt Bone Spine.* 2021;88(3).
85. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(3):255–63.
86. Xaubet A, Ancochea J, Molina-Molina M. Fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin (Barc).* 2017;148(4):170–5.
87. Chen KC, Yu HR, Chen WS, Lin WC, Lee YC, Chen HH, et al. Diagnosis of common pulmonary diseases in children by X-ray images and deep learning. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–9.
88. Emad Y, Ragab Y, Abd-Elsalam M, Rasker JJ. Antisynthetase syndrome complicating the course of established case with rheumatoid arthritis: A rare and under-recognized

- overlapping disease. *Reumatol Clin.* 2020;16(5):419–22.
89. Ocampo-Chaparro JM, Hernández H, Reyes-Ortiz CA. Late onset rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(4):287–91.
 90. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(2):225–36.
 91. Pérez-Dórame R, Mejía M, Mateos-Toledo H, Rojas-Serrano J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. *Reumatol Clin.* 2015;11(1):12–6.
 92. Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, et al. Cryobiopsy for identification of usual interstitial pneumonia and other interstitial lung disease features further lessons from COLDICE, a Prospective Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(10):1306–13.
 93. Reid P, Guler SA. Mortality trends in rheumatoid arthritis: Zooming in on interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(12):1953–4.
 94. Flores Padilla G, Mora Mendoza B, Pedraza Montenegro A. Adjuvant induced autoimmune/inflammatory syndrome presenting as joint and lung manifestations. *Reumatol Clin.* 2014;10(6):406–8.
 95. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(7):1493–500.
 96. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017;56(8):1348–57.
 97. Carrasco Cubero C, Chamizo Carmona E, Vela Casasempere P. Systematic review of the impact of drugs on diffuse interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clínica (English Ed.* 2021;17(9):504–13.
 98. Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: Controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology.* 2019;58(11):1900–6.
 99. Yamakawa H, Yoshida M, Takagi M, Kuwano K. Late-onset methotrexate-induced pneumonitis with neutrophilia in bronchoalveolar lavage fluid. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:2–4.
 100. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(4):493–500.
 101. D'Elia T. Methotrexate-induced pneumonitis: Heterogeneity of bronchoalveolar lavage and differences between cancer and rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy - Drug Targets.* 2014;13(1):25–33.
 102. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study. *Rheumatology.* 2021;60(1):346–52.
 103. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1–13.
 104. Johnson C. Recent advances in the pathogenesis, prediction, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.*

- 2017;29(3):254–9.
105. Stoustrup P, Pedersen TK, Nørholt SE, Resnick CM, Abramowicz S. Interdisciplinary Management of Dentofacial Deformity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2020;32(1):117–34.
 106. Santos-Moreno P, Castañeda O, Garro B, Flores D, Sánchez G, Castro C. From the model of integral attention to the creation of centers of excellence in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34:71–7.
 107. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(9):1676–82.
 108. Singh N, Varghese J, England BR, Solomon JJ, Michaud K, Mikuls TR, et al. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):358–65.
 109. Yamakawa H, Sato S, Tsumiyama E, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/ JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis.* 2019;11(12):5247–57.
 110. Kim HC, Lee JS, Lee EY, Ha YJ, Chae EJ, Han M, et al. Risk prediction model in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respirology.* 2020;25(12):1257–64.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Juan Francisco Cordero Cambi portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302452362**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL COMO COMPLICACIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 15 de noviembre de 2022



.....
Juan Francisco Cordero Cambi

C.I. 0302452362