



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**``MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADO A
ARTRITIS REUMATOIDE.**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA``

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

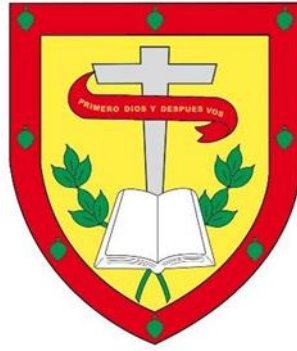
AUTOR: KEVIN ADRIÁN TAPIA MOGROVEJO

DIRECTOR: DR. JUAN DIEGO DOMINGUEZ VILLIZHAÑAY

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

“MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD
PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADO A ARTRITIS REUMATOIDE.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”

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

AUTOR: KEVIN ADRIÁN TAPIA MOGROVEJO

DIRECTOR: DR. JUAN DIEGO DOMINGUEZ VILLIZHAÑAY

CUENCA-ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Kevin Adrian Tapia Mogrovejo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 01406971179. Declaro ser el autor de la obra: “MANEJO DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADO A 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, 05 de agosto del 2022



Kevin Adrian Tapia Mogrovejo

CI: 0106971179

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **"MANEJO DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADO A ARTRITIS REUMATOIDE"** realizado por KEVIN ADRIAN TAPIA MOGROVEJO con documento de identidad No. 0106971179, 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, 05 de agosto de 2022


HOSPITAL VICENTE CORRAL NO. 050
U.R. JUAN DOMINGUEZ VILLIZHAÑAY
C.I. 1002222222
Dr. Juan Diego Domínguez Villizhañay

RESUMEN

Objetivo: Describir el manejo diagnóstico y terapéutico de la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociado a Artritis Reumatoide.

Metodología: Se desarrollo una revisión bibliográfica a través de las fuentes de investigación: Science Direct, Pubmed, Scopus, Redalyc, Epistemonikos, Medigraphic utilizando las siguientes palabras claves: “artritis reumatoide asociado a enfermedad pulmonar intersticial”, “diagnostico”, “tratamiento”, “medicamentos”, “afectación pulmonar”, “asociación”; “dosis”, utilizando los conectores “AND” y “OR”. Evaluando las publicaciones que cumplieran con los criterios de inclusión.

Resultados: Los artículos evaluados describen diferentes pruebas diagnósticas como método de elección en la afectación pulmonar, el uso de pruebas de función pulmonar, uso de pruebas imagenológicas como radiografía de tórax, tomografía computarizada, siendo esta ultima la prueba de elección. En relación al tratamiento en los últimos años se evidencia el uso de fármacos biológicos brindando seguridad a nivel pulmonar, proporcionando mayor beneficio de la patología.

Conclusión: La prueba de elección para esta patología es la tomografía computarizada por la capacidad de valoración de la misma. En relación al tratamiento en los últimos años se está recomendando el uso de fármacos biológicos por sus numerables beneficios.

Palabras claves: AFECTACIÓN PULMONAR, FÁRMACOS BIOLÓGICOS, PRUEBAS IMAGENOLÓGICAS, MEDICAMENTOS.

ABSTRACT

Objective: To describe the diagnostic and therapeutic management of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis.

Methodology: A bibliographic review was carried out through the following research sources: Science Direct, Pubmed, Scopus, Redalyc, Epistemonikos, and Medigraphic using the following keywords: "rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease," "diagnosis," "treatment," "drugs," "pulmonary involvement," "association"; "dose," using the connectors "AND" and "OR," evaluating the publications that met the inclusion criteria.

Results: The articles evaluated describe different diagnostic tests as the method of choice in pulmonary involvement, the use of pulmonary function tests, the use of imaging tests such as chest X-ray, and computed tomography, the latter being the test of choice. Regarding treatment, the use of biological drugs has been evidenced in recent years, providing safety at the pulmonary level and more significant benefit to the pathology.

Conclusion: The test of choice for this pathology is computed tomography due to its assessment capacity. Concerning treatment, biological drugs have been recommended in recent years due to their numerous benefits.

Keywords: PULMONARY INVOLVEMENT, BIOLOGIC DRUGS, IMAGING TESTS, DRUGS.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS.....	9
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECIFICOS	9
MARCO TEÓRICO.....	10
Definición	10
Epidemiología.....	10
Factores de Riesgo.....	11
Patogenia	11
Síntomas y Características Clínicas.....	11
Diagnóstico.....	12
Diagnóstico Diferencial.....	13
Tratamiento.....	14
Pronóstico	16
METODOLOGÍA	17
Tipo de estudio	17
Criterios de búsqueda	17
Criterios de selección.....	17
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión	17
Síntesis y presentación de los resultados (método Prisma) y cuadro de síntesis	17
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24
ANEXOS.....	33

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria, crónica muy frecuente, de origen autoinmune que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, se presenta con mayor prevalencia en el sexo femenino, en relación 3:1, con un rango de edad entre los 40-70. Esta patología produce inflamación prolongada a nivel de la membrana sinovial afectando principalmente articulaciones periféricas, ocasionando destrucción del cartílago y deformación articular de manera progresiva, de la misma manera también puede presentar manifestaciones extraarticulares complicando el cuadro clínico del paciente como manifestaciones cardiovasculares, pulmonares, entre otras (1). Una de las manifestaciones extra articulares más importantes y más frecuentes es la enfermedad pulmonar intersticial, presentando una incidencia alta. Aproximadamente un 58% de pacientes con AR pueden tener afectación pulmonar asociándose a una mortalidad de un 10 al 20 % de los casos con una media de supervivencia de 7.8 años en relación a los distintos factores de riesgo (2).

El desarrollo de compromiso intersticial va a depender de distintos factores: demográficos, genéticos, ambientales, inmunológicos y severidad de la enfermedad que interactúan entre si (3). El inicio de la afectación pulmonar en pacientes con AR se da aproximadamente a los 50-60 años de edad, considerando la edad el principal factor de riesgo, así como también antecedentes familiares, sexo masculino y el tabaquismo (4).

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) clínicamente se caracteriza por presentar tos no productiva y disnea de esfuerzo, radiológicamente presenta un patrón pulmonar intersticial con presencia de líneas y nódulos de Caplan, también presentan alteraciones funcionales respiratorias de patrón restrictivo en las pruebas de ventilación mecánica pulmonar y a su vez incapacidad funcional (5).

Dentro de las pruebas diagnósticas de imagenología para confirmar la sospecha de EPI en pacientes con AR la prueba de elección es la tomografía computarizada de alta resolución (TAC), permitiendo una valoración precisa del tipo de afectación pulmonar y su extensión, a su vez permite detectar y caracterizar a la EPI, siendo más sensible que la radiografía de tórax (RXT) (6). En la RXT los hallazgos encontrados son inespecíficos, sin embargo, es útil para confirmar la existencia de la patología (7).

Las pruebas de función respiratoria son útiles para evaluar el grado de afectación pulmonar ya que ayuda a tener un seguimiento de la evolución y establecer un pronóstico (8). La broncoscopia y biopsia con broncoscopia es un procedimiento útil para extraer una muestra de

tejido de pulmón, cuyo análisis posteriormente ayudara a establecer el diagnóstico. La biopsia quirúrgica pulmonar se reserva en casos en los que el diagnóstico sea dudoso o no se pueda definir con seguridad el tipo de enfermedad pulmonar intersticial (9).

El manejo de la EPI se basa en el control primario de la enfermedad de base para lo cual el objetivo del tratamiento de la AR es alcanzar la remisión clínica o una actividad baja de la patología. Es recomendable iniciar el tratamiento inmediatamente después del diagnóstico o incluso antes cuando exista la sospecha clínica.

Se ha demostrado que si empieza el tratamiento en los primeros 3 a 4 meses posterior al inicio de los síntomas los pacientes presentan una evolución favorable y un buen pronóstico (10).

El plan terapéutico de EPI y AR es un tema complejo varían de un centro a otro, ya que actualmente no existe un tratamiento de primera línea actualmente, sin embargo, diferentes estudios han evidenciado la seguridad a nivel pulmonar de los fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato o leflunomida. Estos fármacos tienen un efecto potencial de recuperación presentando mayor control de la actividad sistémica y a su vez contribuyendo a una mejor evolución de la afectación pulmonar (11).

Las dosis variables de corticoesteroides sistémicos solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores constituyen el tratamiento para el manejo de esta patología. En relación a la afectación pulmonar con el uso de dosis variables de corticoides sistémicos, solos o combinados con otros agentes inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo, es considerado uno de los tratamientos (12). Las terapias biológicas han demostrado tener beneficio en la evolución de esta asociación de patologías (13). Dentro de ellas los fármacos de elección son el abatacept y rituximab de los cuales se ha demostrado un progreso favorable en la sintomatología del paciente en un seguimiento de doce meses con el tratamiento (14).

La colchicina es un fármaco con propiedades anti fibróticas y es considerada una alternativa en pacientes con mala tolerancia a glucocorticoides e inmunodepresores. Se recomienda un seguimiento en un periodo de seis meses y evaluar la respuesta al tratamiento (15).

Se ha evidenciado en la recolección de datos que la información es limitada por lo que el presente trabajo contribuirá a ser parte de los datos más actualizados sobre el tema, de esta manera se actualizará en el campo científico de la medicina y otras ramas asociadas a la misma.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ✓ Determinar el manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad pulmonar intersticial asociado a artritis reumatoide.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✓ Fundamentar teóricamente la asociación de enfermedad pulmonar intersticial con la artritis reumatoide.
- ✓ Identificar las principales pruebas diagnósticas de enfermedad pulmonar intersticial a causa de artritis reumatoide.
- ✓ Recopilar información acerca del manejo terapéutico en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociado a artritis reumatoide.
- ✓ Identificar la mortalidad y morbilidad de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial a causa de artritis reumatoide y sus complicaciones.

MARCO TEÓRICO

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune, que afecta principalmente a las articulaciones a nivel del cartílago y hueso. Debido a su evolución y cronicidad puede provocar disminución de la calidad de vida, problemas en la actividad laboral e incluso discapacidad (16,17). La principal característica que se presenta en los pacientes es la tumefacción poliarticular simétrica acompañado de rigidez matutina y dolor inflamatorio. Se han desarrollado los criterios EULAR que son de utilidad en la clasificación de la AR y así tener un mejor manejo diagnóstico precoz de la patología. Los criterios EULAR deben ser aplicados en pacientes que presenten una o más articulaciones inflamadas (18).

La AR puede presentar manifestaciones extraarticulares como nódulos reumatoideos, afectación neurológica, hematológica y compromiso a nivel pulmonar. Las manifestaciones pulmonares se presentan en aproximadamente el 40% de pacientes. El desarrollo del compromiso respiratorio se puede dar dentro de los primeros 5 años del diagnóstico y su evolución va a depender directamente de factores ambientales, demográficos, genéticos e inmunológicos (19).

Definición

La EPI es un trastorno pulmonar caracterizado principalmente por presentar engrosamiento de los tabiques alveolares y proliferación de fibroblastos, a medida que la afectación pulmonar sigue evolucionando la etapa final es la fibrosis pulmonar. Es considerada una complicación grave de la AR y favorece al aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes (19).

Epidemiología

La EPI es la manifestación pulmonar más frecuente, teniendo una incidencia medianamente alta, razón por la cual favorece al impacto de la historia natural de la enfermedad, presentando una mediana de supervivencia de 7.8 años, relacionado a una muerte prematura entre el 7 al 13% (18).

En el país de Colombia se ha evidenciado que el 5% de las personas con AR presentaron manifestaciones clínicas con compromiso pulmonar y el 18% de la mortalidad en pacientes con AR se da por afectaciones pulmonares (42). La relación de AR- EPI con características clínicas significativas se identifica en el 2 al 10% de pacientes con AR, esto depende directamente de la exposición a los factores de riesgo y la cronicidad o evolución de la patología de base. El principal riesgo del desarrollo de EPI aumenta con la duración prolongada de la AR. La

prevalencia de esta asociación de patologías varía del 10 al 42% y estos pacientes tienen tres veces más el riesgo de muerte en comparación con lo que no tienen la enfermedad (20).

Factores de Riesgo

Existen diferentes componentes importantes que favorecen al desarrollo de la afectación pulmonar en pacientes con AR. Estudios realizados en Chile han evidenciado que el tabaquismo es el principal factor de riesgo. También se describen factores predominantes como el sexo masculino, la edad, valores elevados del factor reumatoideo y la elevación de los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado, es decir que el nivel de actividad y severidad de la patología de base es fundamental para la aparición de EPI. El riesgo de que se desarrolle EPI aumenta con la duración prolongada de la AR y el único factor prevenible es el tabaquismo (21).

Patogenia

La combinación de predisposición genética y factores ambientales aparentemente están asociados en el desarrollo de esta patología. Se ha evidenciado que hay una mayor susceptibilidad en AR-EPI en pacientes fumadores y la presencia del antígeno leucocitario humano (HLA-DRB1). Estas presentaciones tienen mayor tendencia a la unión de proteínas citrulinadas y una mayor presentación de péptidos citrulinados a las células inmunitarias (22).

El evento inicial se da con la producción de péptidos citrulinados en los pulmones, lo que va a provocar una respuesta inmunitaria. Los fibroblastos en los pulmones se van a activar y se producen miofibroblastos los cuales son los que producen fibrosis, este proceso justifica la formación de un patrón inflamatorio. En los pacientes con EPI las células epiteliales alveolares inflamadas empiezan a secretar sustancias que fomentan la formación de fibrosis tisular ocasionando daños severos a nivel pulmonar (23).

Síntomas y Características Clínicas

Los síntomas característicos de la EPI no son específicos y se presentan con disnea de esfuerzo progresivo, tos seca, dolor torácico de leve a moderada intensidad y la fatiga. Al examen clínico se puede evidenciar hipocratismo digital, a la auscultación en el examen físico se presenta crujiidos en velcro, también en la mayoría de pacientes se constata crepitantes basales bilaterales debido a la afectación pulmonar en curso (24).

Diagnóstico

Prueba de Función Pulmonar

El uso de esta prueba diagnóstica se utiliza para evaluar el flujo de aire, volúmenes pulmonares, el intercambio gaseoso y la evaluación funcional de los músculos respiratorios, es considerada una prueba elemental para

confirmar la presencia de EPI, evaluar la progresión o respuesta al tratamiento y valorar su gravedad. En la mayoría de pacientes existe un mayor deterioro de la capacidad vital en comparación a los resultados de la capacidad funcional residual y del volumen residual (25).

La evaluación de la función pulmonar mediante el uso de esta prueba diagnóstica ayuda a controlar la evolución de la patología, se considera que el descenso de un 10% aproximadamente de la capacidad vital dentro de los primeros seis meses del diagnóstico es indicativo de mal pronóstico (26).

Radiografía de Tórax

La RXT es una prueba imprescindible en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de EPI, tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 82%, siendo útil para valorar la evolución y gravedad del proceso ya que permite valorar la distribución y progreso de lesiones a nivel pulmonar. En el 90% de pacientes con esta patología se va a evidenciar alteraciones en la radiografía. Los hallazgos característicos radiológicos son la presencia de opacidades en vidrio esmerilado, consolidación, reticulación, pulmón en panal de abeja y nódulos, afectan de forma difusa ambos hemitórax y pueden acompañarse de disminución del tamaño de los campos pulmonares (27).

Tomografía Computarizada de Tórax

La evaluación de pacientes con EPI mediante esta prueba diagnóstica tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 92%, consiste en evaluar los patrones radiológicos y su distribución. Es una prueba rutinaria en el estudio de esta patología permitiendo la detección y caracterización de EPI, contribuye al diagnóstico específico sin tener que recurrir al uso de biopsia, evalúa el pronóstico y respuesta al tratamiento y a su vez selecciona el lugar para el desarrollo de biopsia en caso de requerirlo. Los hallazgos característicos son el patrón septal y reticular, micronodular, alteración estructural, consolidación alveolar, quistes aéreos, densidad en vidrio esmerilado (28).

El uso de la TAC también tiene como objetivo tener un tiempo estimado de la reversibilidad y el pronóstico de la EPI ya que con algunas características radiológicas como las imágenes en vidrio deslustrado son característicos de un proceso inflamatorio y benefician la reversibilidad, sin embargo, un patrón reticular y un hallazgo en panal indican fibrosis y los cambios son irreversibles. La magnitud y las características de los hallazgos fibróticos son considerados imprescindibles para decidir sobre el uso o la necesidad de realizar una biopsia pulmonar (29).

Biopsia Pulmonar

La biopsia pulmonar es un procedimiento quirúrgico a través de videotoracoscopia con el objetivo de recolectar muestras del parénquima pulmonar, la muestra será tomada de al menos dos áreas diferentes, y de preferencia de distintos lóbulos, esta prueba diagnóstica es el último recurso para brindar un diagnóstico definitivo y confiable mediante la evaluación histológica. Este recurso se utiliza cuando la evaluación conjunta de exámenes ya mencionados anteriormente no ha sido suficientemente explícita para definir el diagnóstico, por lo tanto, el uso de esta prueba debe darse exclusivamente en casos difíciles cuando las características clínicas y radiológicas no sean característicos del mismo. En el estudio histológico se va a evidenciar fibrosis marcada con cambios en la arquitectura, presencia de fibrosis en forma de parches, a su vez focos fibroblásticos (30,31).

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico inicial es importante al momento de considerar un diagnóstico diferencial, sin embargo, también se debe tener en cuenta el seguimiento y la evolución de la patología ya que el deterioro clínico de pacientes con AR-EPI y otras patologías pulmonares se considera un desafío en la actualidad (23).

La toxicidad pulmonar es una de las patologías que se debe considerar en el diagnóstico diferencial y se da mayoritariamente por los agentes biológicos inhibidores de TNF – alfa, los factores de riesgo de lesión pulmonar asociado a esta patología es la edad avanzada, estar en terapia inmunosupresora concomitante y tener como antecedente EPI (32). Las infecciones como la neumonía es una patología a tomar en cuenta y se puede complicar o el riesgo aumenta con el uso de terapias inmunosupresoras.

Los pacientes con antecedentes de AR también tienen prevalencia a desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar. Esta patología en las pruebas imagenológicas puede

presentarse con opacidades de vidrio esmerilado, así como también engrosamiento de los tabiques intralobulillares, por lo que complica la evaluación de la afectación pulmonar (33).

Tratamiento

Después del estudio diagnóstico de la enfermedad y considerar el compromiso orgánico que se presenta en esta patología, el procedimiento a seguir es la evolución de la misma e iniciar un tratamiento temprano para mejorar la capacidad y funcionalidad pulmonar, revertir el cuadro clínico del paciente y evitar el progreso del desarrollo a presentar fibrosis pulmonar. La respuesta al tratamiento tiene mayor expectativa si el patrón de la EPI es inflamatorio ya que si el patrón es fibrótico la evolución de la enfermedad es deteriorable y no se da una respuesta adecuada al tratamiento. El inicio del tratamiento se da cuando la clínica es significativa o cuando hay evidencia de la progresión pulmonar, esto controlado mediante pruebas de función pulmonar e imagenológicas. El periodo de tiempo de seguimiento se recomienda que sea en un intervalo de 3 a 6 meses (34).

Las alternativas de tratamiento como los FARME han demostrado tener una disminución en el progreso de la enfermedad pulmonar. El uso de corticoides, la azatioprina o el micofenolato son los fármacos más utilizados, con rituximab o inhibidores del TNF-alfa en pacientes que presenten episodios refractarios (35). Actualmente el tratamiento es empírico. El uso de corticoides está indicado actualmente, prednisolona en dosis de 0,5 a 1mg/kg/ día. Se deben realizar seguimientos cada 6 meses y una vez que se evidencie remisión del progreso pulmonar se reduce la dosis gradualmente a lo más bajo posible. Otros fármacos inmunosupresores como los inhibidores del TNF-alfa, el metotrexato, la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y la ciclofosfamida se utilizan como terapia de mantenimiento o en casos resistentes a los corticosteroides (36).

El uso de micofenolato de mofetilo en pacientes resistentes a los corticosteroides tiene eficacia con la estabilización o mejoría de la función pulmonar con una tendencia a mejorar la capacidad vital y mejorar la sintomatología del paciente. Así mismo el uso de ciclofosfamida combinado con metilprednisolona tiene gran beneficio en la EPI grave rápidamente progresiva presentando una disminución de la actividad de la patología (37).

En los últimos años el uso de abatacept o rituximab en el tratamiento de EPI ha demostrado tener eficacia a nivel pulmonar y se está convirtiendo en uno de los fármacos más utilizados. Se ha demostrado que estos fármacos tienen una gran eficacia en la supresión de la

sintomatología articular y en la mejoría de la progresión de la asociación de enfermedades mejorando la capacidad de la función pulmonar y demostrando efectos reversibles a nivel pulmonar mediante seguimientos de la evolución de la enfermedad (38).

Tipo de fármaco	Fármaco	Administración	Dosis	Duración del Tratamiento
Corticoide	Prednisona	Oral	0,5-1mg/kg/día día.	Valorar en 6 meses. Total 1 - 2 años.
Inmunosupresor	Azatioprina	Oral	1-2 mg/kg/día	Valorar en 6 meses. Total 1 - 2 años.
Inmunosupresor	Micofenolato de mofetilo	Oral	1gr/día	Valorar en 6 meses. Total 1 - 2 años.
Inmunosupresor	Metrotexato	Oral	7.5 mg/semana	Valorar en 6 meses. Total 1 - 2 años
Inmunosupresor	Ciclofosfamida	Oral	1-2mg/kg/día	Valorar en 6 meses. Total 1 - 2 años.
Biológico	Abatacept	Subcutánea	125mg/ 1 vezpor semana	Valorar en 6 meses. Total 1 - 2 años.
Biológico	Rituximab	Perfusion Intravenosa	Dia 1: 1000mg en perfusión intravenosa. Dia 14: 1000 mg en perfusión intravenosa. Evaluar después de 24semanas paraseguir con un ciclo más.	Valorar en 6 meses. Total 1 - 2 años.

Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de AR-EPI.

Pronóstico

Los pacientes con EPI asociado a AR presentan una mayor mortalidad. Un peor pronóstico se da en pacientes de sexo masculino, adultos mayores, la alta actividad de la enfermedad de base y un mayor deterioro de la función pulmonar. Las características radiológicas e histológicas son la base principal para definir el pronóstico de un paciente, en los casos donde se evidencia fibrosis el pronóstico es más desafortunado (39).

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Revisión Bibliográfica tipo Narrativa

Criterios de búsqueda

El presente estudio es una revisión bibliográfica narrativa de artículos como guías clínicas, revisiones sistemáticas, meta análisis, estudios originales, estudios de cohorte, encontrados en buscadores como scopus, science direct, epistemonikos, pubmed, Cochrane, Redalyc, medigraphic, con las siguientes comandos de búsqueda: “artritis reumatoide asociado a enfermedad pulmonar intersticial”, “diagnostico”, “tratamiento”, “medicamentos”, “afectación pulmonar”, “asociación”; “dosis”, se utilizaron los conectores “AND” y “OR”.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- ✓ Estudios originales que evaluaron el objetivo general de la presente revisión entre los años 2016-2022.
- ✓ Estudios descriptivos.
- ✓ Estudios analíticos
- ✓ Estudios transversales, longitudinales.
- ✓ Estudios con metodología de tipo cuantitativa.

Criterios de exclusión

- ✓ Estudios con metodología poco clara.
- ✓ Revisiones con bibliografía no confiable.

Síntesis y presentación de los resultados (método Prisma) y cuadro de síntesis

El alcance del presente estudio es descriptivo, pues por medio de cuadros se procede a categorizar los artículos revisados y a la descripción sistemática de las coincidencias y contrastes de los distintos estudios. La calidad de presentación del informe se realiza con base en las directrices PRISMA.

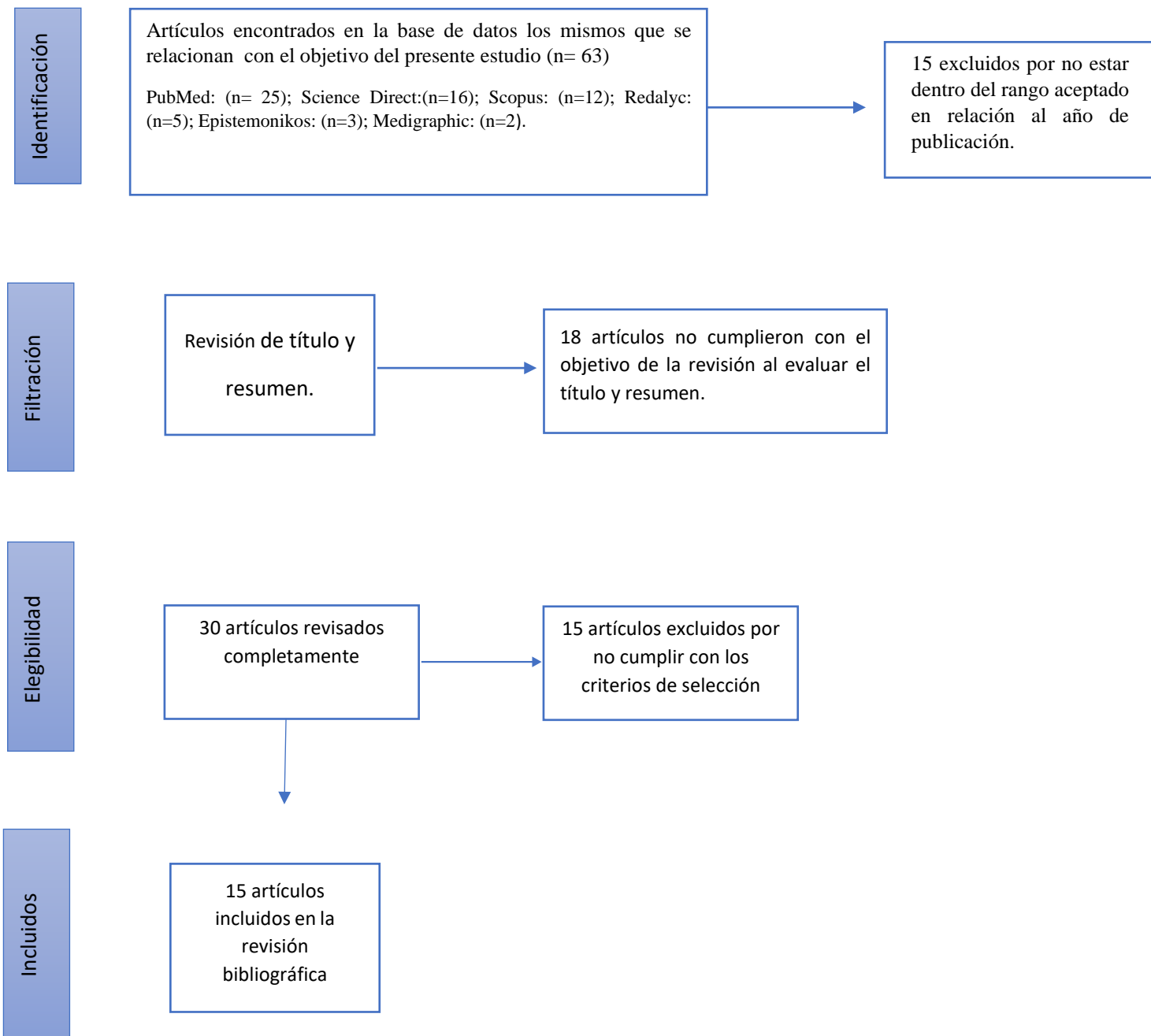


Gráfico 1. Diagrama de selección de artículos para la revisión bibliográfica

Posterior a la búsqueda de artículos, fueron seleccionados 63, de estos 15 fueron excluidos por no estar dentro del rango aceptado en relación al año de publicación, 18 no cumplieron el objetivo de la revisión al evaluar el título y resumen, 30 fueron revisados en su totalidad, 15 artículos excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión, siendo incluidos 15 artículos en la presente revisión.

RESULTADOS

Inicialmente se identificaron 63 artículos, se procedió a eliminar 15 por no cumplir con el limitante de tiempo y se excluyeron 18 por no cumplir con el objetivo de la revisión al evaluar el título. Finalmente, se procedió a evaluar la elegibilidad de un total de 30 artículos, de los cuales 15 artículos se incluyeron en la presente investigación. 4 estudios sobre las principales manifestaciones clínicas pulmonares y los factores de riesgo asociados a desarrollar EPI, 5 estudios relacionados directamente con el método diagnóstico de la patología valoración de función pulmonar y valoración de pruebas imagenológicas con sus respectivas características. 1 estudio sobre los patrones de tomografía computarizada en pacientes con afectación pulmonar asociado a AR, 1 estudio sobre el uso de metotrexate como tratamiento farmacológico y la asociación de EPI, 3 estudios sobre la eficacia y seguridad a nivel pulmonar de abatacept como tratamiento en pacientes con EPI asociado a AR, 2 estudios sobre la efectividad a nivel pulmonar del uso de rituximab en la asociación de patologías.

DISCUSIÓN

La AR es considerado un proceso inflamatorio reversible, sin embargo, puede evolucionar ocasionando daños irreversibles de las estructuras articulares provocando así la pérdida funcional. Esta patología se caracteriza principalmente por presentar sinovitis crónica simétrica afectando principalmente a articulaciones periféricas pequeñas y a su vez puede afectar todas las articulaciones mediante la membrana sinovial. Las manifestaciones extraarticulares se dan entre el 18 al 40% de pacientes ya diagnosticados, pero en algunos pacientes puede ser la primera manifestación de la patología (40). Las manifestaciones respiratorias se presentan aproximadamente dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico de la enfermedad de base y está relacionado directamente con los factores de riesgo (41).

Un estudio realizado en México por Martínez Julia et al. (43), en pacientes con EPI constataron que el 40 % tienen antecedentes de artritis reumatoide y al momento del diagnóstico mediante de la evaluación de la función pulmonar se presenta restricción moderadamente grave e hipoxemia leve, evidenciando que a mayor deterioro de la función pulmonar el grado de afectación intersticial es mayor.

La prueba de función pulmonar está indicada en el diagnóstico de EPI en pacientes con AR, sin embargo, la utilidad de esta prueba está limitada por la variabilidad del rango normal ya que los resultados esperados en esta prueba dependen directamente de la gravedad de la enfermedad (44).

La RXT es una prueba imprescindible en la evaluación inicial en pacientes con EPI, siendo útil para valorar la evolución y gravedad del proceso. En el 90% de pacientes con esta patología se van a evidenciar alteraciones en la radiografía. La localización del patrón intersticial se caracteriza principalmente por la presencia de opacidades en vidrio esmerilado, consolidación, e imágenes lineales y nodulillares, distribuidos en forma difusa y bilateral (45).

Diaz Carolina et al. (46), realizaron un estudio en Uruguay valorando el patrón imagenológico en pacientes con EPI asociado a AR donde el 50% de pacientes presentaron la patología dentro del primer año y se evidencio que el 57% presentaron características específicas de una neumonía intersticial usual, seguido del 42% con patrones radiológicos no específicos, el síntoma más frecuente fue la disnea acompañada de crepitantes a la valoración en el examen físico.

La TAC es la prueba imagenológica de elección para el diagnóstico, permitiendo evidenciar la existencia de afectación intersticial en aquellos pacientes con sospecha clínica y que su radiografía de tórax sea normal. Este estudio permite identificar completamente el parénquima pulmonar y obtener imágenes morfológicas de la anatomía del lobulillo pulmonar, a su vez permite valorar la actividad de la patología para obtener un adecuado tratamiento (47).

En los últimos años la ecografía pulmonar como parte del diagnóstico de patologías respiratorias ha estado en constante evolución, obteniendo ciertas ventajas sobre otras pruebas como la ausencia de radiaciones, su fácil acceso y menor gasto económico, obteniendo imágenes en tiempo real, sin embargo, actualmente esta prueba no reemplaza el uso de la TCAR, pero se puede utilizar como alternativa en procesos que ayuden al enfoque del diagnóstico y tratamiento de la patología (48).

El tratamiento va a depender del estado clínico del paciente, y la evolución de la misma, medidos por las distintas pruebas diagnósticas. El tratamiento en pacientes asintomáticos asociados con AR y EPI, donde se evidencie progresión de la enfermedad según los hallazgos clínicos o radiológicos se debe recibir tratamiento adicional al de base para la AR.

Anteriormente se fomentaban teorías sobre la inseguridad y la afectación a nivel pulmonar del uso de los FAME, sin embargo, en la actualidad, se evidencia que no existe relación entre el uso de estos medicamentos y el desarrollo de EPI. Kiely Patricio et al. (49), evaluaron y compararon el comportamiento a nivel pulmonar de un grupo de pacientes en tratamiento con metrotexate y pacientes sin metrotexate, donde se evidencio que los pacientes con metrotexate presentan menor prevalencia de desarrollar EPI, prolongando así la afectación a nivel pulmonar y retrasando la aparición de esta asociación de patologías.

Brito Yoel, et al. (50), realizaron un estudio con el uso de ciclofosfamida en combinación con metilprednisolona como tratamiento en pacientes con EPI-AR donde se ha demostrado un beneficio a corto plazo presentando mejoría a nivel pulmonar y demostrando eficacia a nivel de la función pulmonar.

En los últimos años se ha enfatizado en la posible eficacia y seguridad del uso de abatacept como el tratamiento optimo en pacientes con EPI con AR, dando estabilidad a nivel de la función pulmonar y obteniendo buenos resultados en el periodo de seguimiento (51). Cassone Giulia et al. (52), realizaron un seguimiento de un año y medio a pacientes con EPI y AR en tratamiento con abatacept donde se evidencio un aumento de la función pulmonar en el 91,7% de los pacientes, en relación al seguimiento con TCAR se mantuvo estable o mejoro en el

81,4%, por lo que en este estudio se constata la seguridad y la buena evolución de los pacientes con el uso de abatacept. Otro estudio realizado en España por Fernández Carlos et al. (53), realizaron un seguimiento de 36 meses donde se obtuvo que el 71%, de pacientes se mantuvieron estables y el 20% obtuvo una leve mejoría en relación a la función pulmonar, sin embargo, en seguimiento con TCAR se evidencio mejoría tan solo en el 18,8%, y empeoramiento en el estudio del 23,4%.

Un estudio realizado por Yusof Md, et al. (54), sobre la eficacia y seguridad a nivel pulmonar del uso de rituximab en un seguimiento de un año con pruebas de función pulmonar se evidencio que el 68% de pacientes se mantuvieron estables y el 13% empeoraron, también se realizaron pruebas de TCAR para el seguimiento en pacientes que presentaron progresión del cuadro clínico o deterioro de la función pulmonar donde el 7% presento mejoría, el 42% permaneció estable, y el 50% de los pacientes presentaron deterioro progresivo en las imágenes.

CONCLUSIONES

La investigación realizada determina que existe un alto nivel de incidencia de afectación pulmonar en pacientes con antecedentes de AR, el diagnóstico inicial de EPI se da con mayor prevalencia dentro de los primeros cinco años de la patología de base y existe un mayor riesgo en personas de edad avanzada. El manejo diagnóstico de la EPI asociado a AR es de suma importancia y se evidenció que existe un protocolo diagnóstico a seguir iniciando con pruebas de función pulmonar, seguido de pruebas imagenológicas y por último pruebas histológicas teniendo así un correcto manejo diagnóstico de la patología a nivel mundial, la prueba de elección es la TACAR, evaluando sus complicaciones y pronósticos a nivel de la afectación pulmonar.

El tratamiento de esta asociación de patologías aun es indeterminado, existen ciertos fármacos que han demostrado tener eficacia a nivel pulmonar como los corticoides, sin embargo, actualmente ha aumentado el uso de fármacos biológicos, ya que en los últimos años los estudios evidencian que el uso de estos fármacos presentan gran mejoría en los pacientes estudiados, obteniendo cuadros reversibles de la patología en pruebas de función pulmonar y en pruebas imagenológicas, se ha evidenciado el beneficio de este tratamiento, por lo que actualmente los fármacos biológicos siguen en estudio para en un futuro ser el tratamiento de primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *SciFed J Cardiol*. 2018;2(3):1000019.
2. Mena N, Pérez L, Manrique S, Romero CM, Gómez C, Ureña I, et al. Análisis de las características clínico- analíticas de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial: casos y controles. *Reumatol Clínica*. 1 de abril de 2021;17(4):197-202.
3. Orozco BJD, Imbachí SAJ, Ospina AI. Manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide, una revisión en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 5 de marzo de 2021 [citado 18 de octubre de 2021];28(4). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812321000220>
4. Bonilla H, Gomez C, Fernandez V, Alvarez W. Prevalencia y características clínicas de la enfermedad pulmonar intersticial difusa sintomática en la artritis reumatoide en una población española. *Rev Clínica Esp* [Internet]. 8 de abril de 2021 [citado 7 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256521000783>
5. Salinas M, Florenzano M, Wolff V, Rodríguez JC, Valenzuela H, Fernández C, et al. [Update on interstitial lung diseases]. *Rev Med Chil*. noviembre de 2019;147(11):1458-67.
6. Rodríguez H, Concepción U, Hilario V, Cornejo P, Alquizar H. Clinical and tomographic characterization of patients with interstitial lung disease at the Trujillo Regional Teaching Hospital, Peru. *Medwave*. 2021;21(5):e8221.

7. Barandica D, Vidal JL, Martínez M, Suárez M. A patient with interstitial lung disease of uncommon cause. *Med Spain*. 2018;12(67):3970.e1-3970.e3.
8. Tenes JA, Laorden D, Cabanillas JJ, Prados C. Enfermedad intersticial pulmonar. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de noviembre de 2018;12(67):3909-16.
9. Martos JL, Hita JLM, Arroyo J, Morán P, Martínez MR. Paciente varón de 62 años con artritis reumatoide, brote de artritis en manos, tos seca y disnea de esfuerzo. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de abril de 2021;13(30):1735-8.
10. Cardiel MH, Carrillo S, Pérez M, Andrade L, Pacheco Tena C, Silveira LH, et al. Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. *Reumatol Clínica*. 1 de abril de 2021;17(4):215-28.
11. Robles P, Luburich P, Bolivar S, Dorca J, Nolla JM, Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 24 de septiembre de 2020;10(1):15640.
12. Patrick K, Busby A, Nikiphorou E, Sullivan K, Young A. Is Incident Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease Associated with Methotrexate Treatment? Results from a Multivariate Analysis in the Eras and Eran Inception Cohorts. *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2019;78(Suppl 2):330-330.
13. Robles A, Molina M, Narváez J. Tratamiento actual de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide. *Open Respir Arch*. 1 de abril de 2021;3(2):100106.
14. Robles-Pérez A, Molina-Molina M, Narváez J. Tratamiento actual de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide. *Open Respir Arch [Internet]*. 1 de abril

de 2021 [citado 4 de mayo de 2022];3(2). Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-open-respiratory-archives-11-articulo-tratamiento-actual-enfermedad-pulmonar-intersticial-S2659663621000254>

15. Carrasco C, Chamizo E, Vela P. Systematic Review of the Impact of Drugs on Diffuse Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin.* 2021;17(9):504-13.

16. Martínez MR, Morán-Álvarez P, Arroyo-Palomo J, Expósito MV, Díaz MV. Artritis reumatoide. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 1 de abril de 2021;13(30):1669-80.

17. Orozco BJD, Imbachí SAJ, Ospina AI. Manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide, una revisión en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2. *Rev Colomb Reumatol [Internet].* 5 de marzo de 2021 [citado 24 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812321000220>

18. Díaz Cuña C, Consani S, Rostan S, Fernández L, Moreira E, Sanmartí R. Artritis reumatoide: manifestaciones extraarticulares y comorbilidades. *Rev Colomb Reumatol [Internet].* 16 de julio de 2021 [citado 24 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812321000888>

19. Furini F, Carnevale A, Casoni GL, Guerrini G, Cavagna L, Govoni M, et al. The Role of the Multidisciplinary Evaluation of Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review of the Current Evidence and Future Perspectives. *Front Med [Internet].* 2019 [citado 2 de junio de 2022];6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2019.00246>

20. Antin-Ozerkis D, Hinchcliff M. Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease: Evaluation and Management. *Clin Chest Med.* 1 de septiembre de 2019;40(3):617-36.

21. Salinas M, Florenzano M, Wolff V, Rodríguez JC, Valenzuela H, Fernández C, et al. Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual. Rev Médica Chile. noviembre de 2019;147(11):1458-67.
22. Chicot M, Valenzuela C, Rodríguez DA. Rapidly progressive interstitial lung disease without cutaneous involvement associated to anti-MDA5 antibodies. Med Clin (Barc). 2021;156(8):413-4.
23. Amat JD, López MJS, Compaired MA, Riba MB, Llorens AI, Sancho MI, et al. Diagnóstico Diferencial de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Rev Hosp Universitario Barc. 2019;26(1):26-30.
24. Anduaga M, Castro B, Rivera P. Enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a enfermedades autoinmunes. Rev Urug Med Interna. marzo de 2021;6(1):66-8.
25. Salguero . López, Collado MA. Cómo identificar la afectación pulmonar intersticial relacionada con patología autoinmune: IPAF. Rev SVR Soc Valencia Reumatol. 2018;7(3):223.
26. Toledo M, Rivero M, Díaz C, Consani S. Manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide. Rev Esp Casos Clínicos En Med Interna. 12 de agosto de 2019;4(2):54-6.
27. Roa M, Ruiz A, Collado M, Carazo E. El papel del radiólogo en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. Seram [Internet]. 18 de mayo de 2021 [citado 2 de junio de 2022];1(1). Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4149>

28. Guerrero LV, Guzmán MS, Sanchez CA, Fajardo MJB. El TCAR en las manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. Soc Esp Radiol Medica [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 2 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2825>
29. Tenes JA, Laorden D, Cabanillas JJ, Prados C. Enfermedad intersticial pulmonar. Medicine (Baltimore). 1 de noviembre de 2018;12(67):3909-16.
30. Garrote-Corral S, Fernández L, Seoane-Mato D, Rodríguez M, Aburto M, Castañeda S, et al. Cribado de enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con artritis reumatoide: una revisión sistemática. Reumatol Clínica [Internet]. 10 de octubre de 2021 [citado 2 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X21001960>
31. Salvador I, Quirant B, Serra A, Centeno C, Moreno A, Rodríguez-Pons L, et al. Detección de autoanticuerpos en el lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Arch Bronconeumol. 1 de mayo de 2021;57(5):351-8.
32. Sánchez R, Tejado P, Mesa M, Gómez S, Monago M. Fibrosis pulmonar idiopática: nuevos criterios diagnósticos y principales diagnósticos diferenciales. Soc Esp Radiol Medica [Internet]. 18 de mayo de 2021 [citado 2 de junio de 2022];1(1). Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4162>
33. Tapia L, Pérez A, Cuba S. Protocolo diagnóstico diferencial de la afectación pulmonar en las enfermedades autoinmunes. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de mayo de 2021;13(32):1852-5.

34. Rosales Rosado, Font J, Abásolo L, Jover J. Manejo clínico y discontinuación de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide de inicio en una consulta de Reumatología. *Reumatol Clínica*. 1 de febrero de 2022;18(2):77-83.
35. Acosta Fernández O, Aburto Barrenetxea M, Llanos González AB, Rodríguez Nieto MJ, Molina Molina M, Valenzuela C. Manejo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) asociadas a enfermedades autoinmunes, por el neumólogo en las diferentes unidades de EPID en España. *Open Respir Arch*. 1 de enero de 2022;4(1):100160.
36. Bes C. Comprehensive review of current diagnostic and treatment approaches to interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. julio de 2019;6(3):146-9.
37. Carrasco C, Chamizo E, Vela P. Revisión sistemática sobre el impacto de los fármacos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a Artritis Reumatoide. *Reumatol Clínica*. 1 de noviembre de 2021;17(9):504-13.
38. Narváez J, Díaz del Campo Fontecha P, Brito García N, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 2: tratamiento. *Reumatol Clínica* [Internet]. 27 de mayo de 2022 [citado 2 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X22001140>
39. Collado M, Lopez M, Ramos A, Rodriguez B. Enfermedades intersticiales pulmonares, Nuevo consenso de la sociedad Fleischner. Lo que el radiólogo debe de saber. *Seram* [Internet]. 18 de mayo de 2021 [citado 2 de junio de 2022];1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4154>

40. Figus F, Piga M, Azzolin I, McConnell, Iagnocco. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev* [Internet]. abril de 2021 [citado 13 de mayo de 2022];20(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609792/>
41. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *BioMed Res Int* [Internet]. 7 de noviembre de 2017 [citado 13 de mayo de 2022];2017. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/7915340/>
42. Ocampo JM, Hernández H, Reyes CA. Artritis reumatoide de inicio tardío asociada a enfermedad pulmonar intersticial. *Rev Colomb Reumatol*. 1 de octubre de 2018;25(4):287-91.
43. Martínez-Ponce JC, Mejía-Ávila M, Vázquez-López S, Pou-Aguilar YN, Ortiz-Farias DL, Cortes-Telles A. [Overview of the interstitial lung disease in the Southeast of Mexico]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc*. 2 de febrero de 2021;59(1):55-64.
44. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 21 de noviembre de 2019;8(12):2038.
45. Paulin F, Babini A, Mamani M, Mercado J, Caro F. Practical Approach to the Evaluation and Management of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Based on its Proven and Hypothetical Mechanisms. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr*. octubre de 2017;69(5):235-42.
46. Díaz C, Consani S, Torres V, Alonso F, Berez A, Díaz Cuña C, et al. Estudio multicéntrico descriptivo de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades autoinmunes en centros de salud en Montevideo, Uruguay. *Rev Urug Med Interna*. octubre de 2018;3(3):12-9.

47. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S, Fernandez-Perez ER, Olson AL, Huie TJ, et al. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. *Respir Med.* 1 de mayo de 2017;126:100-4.
48. Wangüemert Pérez AL. Aplicaciones clínicas de la ecografía pulmonar. *Med Clínica.* 10 de abril de 2020;154(7):260-8.
49. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 17 de mayo de 2022];9(5). Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/5/e028466>
50. Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Curr Rheumatol Rep.* 9 de noviembre de 2017;19(12):79.
51. Ye W, Fifield MC, Östör AJK. Refractory Rheumatoid Arthritis and Associated Interstitial Lung Disease: Could Abatacept be the Answer? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* marzo de 2017;23(2):125-6.
52. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med.* 19 de enero de 2020;9(1):277.
53. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid

arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology*. 1 de diciembre de 2020;59(12):3906-16.

54. Yusof M, 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 Oxf Engl*. agosto de 2017;56(8):1348-57.

ANEXOS

Tabla 1. Resultados de artículos incluidos en la presente revisión

#	Título	Autor, lugar, Año	Tipo de Estudio	Muestra	Estudio realizado	Resultados obtenidos	Conclusiones
1	Análisis de las características clínico-analíticas de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial.	Mena Natalia, et al. España. 2019	Estudio transversal multicéntrico de casos y controles.	82	Identificar factores asociados con EPI en pacientes con AR.	La edad media del estudio fue de 67 años, correspondiente al 51,2% en el sexo masculino. El 73% eran fumadores, el 26,8% nunca fumo. El 61% presento disnea de moderados esfuerzos	Los pacientes con AR y EPI se asociaron significativamente por la edad del paciente, el tabaco, y la actividad de la enfermedad reumática.
2	Prevalencia y características clínicas de la enfermedad pulmonar intersticial difusa sintomática en la artritis reumatoide en una población española	Bonilla Hernan, et al. España, 2021	Estudio observacional longitudinal	92	Identificar factores de riesgo asociados con EPI en pacientes con AR	El 51.1% son de sexo masculino. 16% fumadores actuales. 45% ex fumadores. 58% de pacientes diagnosticados presento disnea y el 66% crepitantes. Mas del 60% de pacientes eran mayores a 55 años.	El desarrollo de EPI en pacientes con AR, se da más en el sexo masculino, en una edad promedio de 55 años, en pacientes ex fumadores y fumadores actuales. La principal sintomatología es la disnea y la presencia de crepitantes al examen físico.

3	Caracterización clínica y tomográfica de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial del Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú	Rodriguez Luis, et al. Perú, 2021	Estudio transversal de casos y controles	103	Datos clínicos y tomográficos en pacientes con EPI	El 60% correspondió al sexo femenino. Promedio de edad: 72 años. El 46.6% de pacientes tenía exposición a humo de leña-El 82% presentaron, 75% disnea, 43% dolor articular, crepitantes 35%	La tendencia en este estudio se da más en el sexo femenino y la exposición a combustibles de biomasa es el factor de riesgo principal para desarrollar EPI.
4	Un estudio prospectivo de enfermedad pulmonar en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide	Robles Perez, et al. España, 2020	Estudio prospectivo de casos y controles	40	Evolución de la afectación pulmonar en la AR y su relación con parámetros de actividad	El 18,8% presentó disminución significativa de la función pulmonar. El 12,5% presentó alteraciones radiológicas en la TCAR. El 15,6% presentó disnea de esfuerzo leve. La afectación pulmonar durante los primeros 5	La evaluación continua del progreso de la enfermedad es el principal método para identificar tempranamente un compromiso pulmonar. Los pacientes con mayor riesgo se pueden identificar mediante

						años de diagnóstico de AR fue del 32,5%	marcadores serológicos de la actividad de la enfermedad.
5	Estudio retrospectivo de las características clínicas y factores de riesgo de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide	Zhang Yongfeng, et al. China, 2017	Estudio retrospectivo de casos y controles	550	Características clínicas y factores de riesgo de EPI asociado a AR	Durante el estudio el 43,1% de pacientes con AR fueron diagnosticados de EPI. El 69.6% se produjo durante los primeros 10 años. El 16.9% después de los 10 años. En la TCAR el 57,8% presentaron patrones reticulares. El 57% engrosamiento pleural. El 53,2% atenuación en vidrio deslustrado, nódulos, bullas enfisematosas, panal de abeja.	La relación de AR-EPI se da con mayor prevalencia dentro de los primeros 10 años, la edad, el tabaquismo, la actividad de la enfermedad son los principales factores de riesgo para el compromiso pulmonar

6	Estudio multicéntrico descriptivo de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades autoinmunes	Diaz Carolina, et al. Uruguay, 2018	Estudio multicéntrico descriptivo	59	Describir las características clínicas de pacientes con EPI asociado a AR	En el 71% de pacientes presentaron disnea, el 47% al examen físico crepitantes basales. El 57% presentaron patrones imagenológicos característicos de la enfermedad.	Los hallazgos más frecuentes de esta asociación de patologías se da mediante la evaluación del patrón imagenológico por sus características habituales y forma de presentación
7	Correlación entre compromiso pulmonar y articular en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial	Mercedo Paulina, et al. Argentina, 2017.	Estudio observacional transversal	46	Evolución de compromiso pulmonar en paciente con AR	El 69.6% de pacientes pertenecieron al sexo femenino. La edad media es de 59 años. En la TCAR el 21,7% presentó patrones de neumonía intersticial habitual. El 39,1% presentó posibles patrones de afectación pulmonar.	En este estudio el autor menciona que el desarrollo de EPI tiene mayor prevalencia en el sexo femenino. La evolución de compromiso pulmonar se da de manera paulatina y hay una relación entre la VSG y las características de vidrio esmerilado en la TCAR para el diagnóstico.

8	Panorama de la enfermedad pulmonar intersticial en el sureste de México	Martinez Julia, et al. México. 2021	Estudio observacional prospectivo analítico y descriptivo	110	Análisis multimedial y contrastado de la EPI.	La edad media de pacientes con EPI fue de 60 años. El 40% de pacientes tenía antecedentes de artritis reumatoide. El 68% eran mujeres- El 20% de pacientes tenía antecedentes de tabaquismo.	La EPI se da principalmente en mujeres de edad avanzada y se relaciona directamente con la enfermedad reumatológica como artritis reumatoide.
9	El incidente de enfermedad pulmonar intersticial está asociado en el tratamiento con metrotexate	Kiely Patricia, et al. 2019	Estudio retrospectivo de casos y controles	92	Asociación entre el desarrollo de EPI y metrotexate como tratamiento farmacológico	El 2,5% de pacientes desarrolló EPI en tratamiento con metrotexate. El 4,8% desarrolló EPI sin exposición a metrotexate. Mas del 60% que presentaron EPI estaba en relación a la mayor edad de inicio de la AR, haber fumado alguna vez y en el género masculino.	La asociación de AR y EPI se asocia directamente con la edad y el inicio de AR, el tabaco y en el género masculino. No existe asociación entre el uso de metrotexate y el desarrollo de EPI.

10	Abatacept en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial: un estudio multicentrico nacional de 63 pacientes.	Fernandez Carlos, et al. España, 2018	Estudio multicentrico	63	Evaluar la eficacia de abatacept en pacientes con EPI asociada a AR	La edad media del estudio fue de 63 años. A los 12 meses de seguimiento el 50% de los casos controlados con TCAR mostraron estabilización a nivel pulmonar y un 3% empeoramiento de patrón pulmonar.	La utilización de abatacept como tratamiento en este estudio ha demostrado ser eficaz en la EPI asociada a la AR.
11	Abatacept en enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide	Fernandez Carlos, et al. España, 2020	Estudio observacional multicentrico	263	Evaluar la eficacia de abatacept en pacientes con AR y EPI.	La edad media del estudio fue de 64 años. El seguimiento fue de 36 meses con un resultado del 71,2% de pacientes se mantuvo estable, el 20,7% mejoró su función pulmonar. En la TCAR de control se evidenció que el 18,8% presentó mejoría radiológica, el 23,4% empeoramiento del patrón pulmonar y el 57,8% se mantuvo	El uso de abatacept en pacientes con EPI asociada a AR ha demostrado ser eficaz y controlar de manera gradual el compromiso pulmonar.

						o estable.	
12	Seguridad de abatacept en pacientes italianos con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial	Cassone Giulia, et al. Italia 2020	Estudio retrospectivo multicéntrico	44	Analizar la evolución de EPI en pacientes con AR- EPI tratados con abatacept	La edad media del estudio fue de 65 años. El seguimiento fue de 12 meses. En relación a la función pulmonar el 77,8% de los pacientes se mantuvieron estables, el 8,3% mejoró y el 13,9% empeoró. En relación al seguimiento con TCAR el 70,4% se mantuvo estable, el 18,2% empeoró y mejoró en el 11,4%	El uso de abatacept como tratamiento en pacientes con AR-EPI ha demostrado tener un buen perfil de seguridad a nivel pulmonar.
13	Efecto de rituximab en la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial relacionada con la artritis	Yusof Md, et al. Reino Unido, 2017	Estudio observacional prospectivo.	56	Evaluar el efecto de rituximab en pacientes con EPI relacionada a AR.	La edad media del estudio fue de 64 años. EL 64% eran mujeres. Después del tratamiento con rituximab en	La mayoría de pacientes en tratamiento con rituximab permanecieron estables o mejoraron después del tratamiento

	reumatoide.					la evaluación pulmonar el 16% mejoró, el 52% estaban estables y el 32% la EPI progresó. De los pacientes que la EPI progresó el 79% tenían ya una PI grave y progresiva preexistente.	durante un periodo prolongado. Los pacientes que presentaron complicaciones fueron pacientes con EPI preexistente grave por lo que rituximab aparenta ser una buena opción terapéutica en este tipo de pacientes.
14	Efectividad clínica real de la terapia de rescate con rituximab en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con la artritis reumatoide	Narvaez Javier, et al. España, 2020	Estudio observacional retrospectivo o longitudinal	31	Evaluar la efectividad a largo plazo de rituximab en pacientes con EPI asociada a AR.	En el 80,6% de los pacientes en un seguimiento de dos años mejoró significativamente la función pulmonar. En el 10% fracaso el tratamiento, el resto de pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos.	Rituximab puede ser efectivo como terapia de rescate en un porcentaje considerable de pacientes con EPI-AR que no han tenido buena respuesta al tratamiento convencional.
15	Patrón de tomografía computarizada de alta resolución de neumonía intersticial habitual en enfermedad	Yunt ZX, et al. Estados Unidos, 2017	Estudio observacional multicéntrico.	158	Valor pronóstico de la TAC en pacientes con EPI-AR	En el 68% de los pacientes se determinó EPI por las características radiológicas determinadas. El 15% con posible	La TAC como uso de valor pronóstico tiene un alto porcentaje de confiabilidad, permitiendo evaluar el

	pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide.					patrón pulmonar afectado. El 22% con características inespecíficas .	progreso de la enfermedad y obtener una mediana de supervivencia.
--	---	--	--	--	--	--	---

PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Kevin Adrian Tapia Mogrovejo, portador de la cédula de ciudadanía No. 0106971179, en calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**MANEJO DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADO A ARTRITIS REUMATOIDE**”, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del 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; asimismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de agosto del 2022.



Kevin Adrian Tapia Mogrovejo

CI: 0106971179