



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

COMPROMISO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2017

PRESENTADA POR  
JUAN RUBEN SOTOMAYOR LINARES

ASESOR  
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
NEUMOLOGÍA

LIMA – PERÚ  
2019



**Reconocimiento - Compartir igual  
CC BY-SA**

El autor permite a otros re-mezclar, modificar y desarrollar sobre esta obra incluso para propósitos comerciales, siempre que se reconozca la autoría y licencien las nuevas obras bajo idénticos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**COMPROMISO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
JUAN RUBEN SOTOMAYOR LINARES**

**ASESOR  
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ  
2019**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	28
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	30
3.2 Variables y su operacionalización	30
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	32
4.2 Diseño	32
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	33
4.4 Procesamiento y análisis de datos	34
4.5 Aspectos éticos	35
<b>CRONOGRAMA</b>	36
<b>PRESUPUESTO</b>	37
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	38
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

La artritis reumatoide es una patología con un compromiso articular y extraarticular. Es bien conocido la afectación sistémica, dentro del cual se encuentra el compromiso pulmonar intersticial(1).

Los diversos tipos de enfermedad respiratoria asociada a la artritis reumatoide tienen una prevalencia difícil de estimar por varias razones. Las poblaciones de pacientes han sido heterogéneas entre los diversos estudios; los ejemplos incluyen estudios de pacientes con enfermedad en etapa temprana versus tardía, y estudios basados en comunidad versus hospital versus autopsia. Además, existe una gran variabilidad en la sensibilidad de las pruebas utilizadas para detectar enfermedades, que van desde el análisis de la función pulmonar hasta las radiografías de tórax y la tomografía de alta resolución computarizada (TCAR). Finalmente, la naturaleza subclínica de la patología en muchos afectados puede complicar aún más la evaluación epidemiológica definitiva(2).

En general, la prevalencia mundial de la artritis reumatoide reportada se encuentra entre el 0.3 y el 1.2%. Las proyecciones más altas corresponden a las de tribus esquimales e indias americanas, aproximadamente del 3%, y las mínimas se han reportado en Asia y África, menores del 0.2%. La epidemiología en Europa ha brindado cifras medias, menores en el entorno mediterráneo y las mayores en países nórdicos, sin embargo, es complicado generar comparaciones entre algunos trabajos por la existente heterogeneidad metodológica (3).

La prevalencia de artritis reumatoide a nivel de Europa, está bien descrita en países como España, siendo evaluada en 4 grupos, con rango resultante entre el 0.3% y el 1.6%. Este rango de variación se presenta por el tamaño de la muestra y según la definición aplicada de artritis reumatoide. Se diseñó el estudio EPISER, por la necesidad de conocer un estimador fiable, cuyo principal objetivo fue estimar la prevalencia de artritis reumatoide en dicho entorno en muestra representativa (4).

Con respecto a América, según las estadísticas nacionales de mortalidad de los Estados Unidos, la prevalencia de enfermedad pulmonar asociado a artritis reumatoide entre los pacientes con artritis reumatoide que murieron en los años 1988 a 2004 fue de aproximadamente el 10 por ciento en mujeres y el 6 por ciento en hombres. Las tasas de mortalidad debidas a la enfermedades intersticiales pulmonares asociadas a la artritis reumatoide tienden a ser más altas entre las mujeres, aunque ésta es generalmente más común entre los hombres(5).

La prevalencia de cambios característicos de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en la tomografía de alta resolución computarizada (TCAR), independientemente de los síntomas pulmonares, la función pulmonar anormal o la duración de la enfermedad reumatoide, fue de casi el 20%(6).

Hay estudios de prevalencia de artritis reumatoide en Latinoamérica con compromiso pulmonar publicados en Brasil y Argentina donde fueron reportadas respectivamente en el 0.45 y el 0.9%(7,8).

En un estudio realizado en Colombia se presenta una prevalencia reportada del 0.01% sin embargo, existen importantes sesgos de selección por lo que puede variar este resultado(9).

En Perú, se presentaron informes sobre la prevalencia de la artritis reumatoide desde el 2004, reportados en informes de pacientes de EsSalud en donde la media de la edad fue de  $54.9 \pm 13.6$  años al diagnóstico, 0.32% de prevalencia y 5,8 de ratio femenino/ masculino. Respecto a manifestaciones extra articulares la prevalencia fue del 61.72 %, siendo queratoconjuntivitis y nódulos reumatoides los más frecuentes factores asociados a las dichas manifestaciones(10).

Con respecto a la incidencia de la artritis reumatoide es más complicado uniformizar cifras puesto que requiere que el establecimiento brinde sistemas de adecuados registros de la enfermedad, por lo que la coordinación de todas las áreas del sistema de salud es fundamental. La mayor proporción de estos registros son presentados por países de alto desarrollo. Se calcula que la incidencia se presenta

entre 0.2 y 0.4 casos por 1000 habitantes. Con respecto a la incidencia a nivel de Latinoamérica al igual que en nuestro país, no se cuenta con datos precisos(3).

Como podemos evidenciar por los reportes y estudios previos, el compromiso extra articular está descrito de forma general, por lo que el objetivo de nuestra investigación es de poder estudiar el compromiso pulmonar y grado de severidad desde el momento diagnóstico, puesto de persistir el manejo de pacientes con artritis reumatoide sin una línea de base de función pulmonar solo se diagnosticarían al momento de un deterioro funcional marcado en el cual es muy pobre la intervención que se efectuaría para generar efectos positivos en la calidad de vida de nuestros pacientes.

En el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, dicha entidad es poco evaluada, pese a la importancia de su estudio puesto que es uno de los hospitales de referencia más grande que tiene el país, y en donde se manejan múltiples casos de enfermedades reumatológicas, por ello es necesario un abordaje integral, incluyendo la relación neumológica.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la relación entre el grado de compromiso funcional pulmonar y el índice de actividad de la artritis reumatoide en pacientes con diagnóstico reciente de Artritis Reumatoide en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2017?

## **1.3 Objetivos**

### **a) Objetivo general**

Determinar la relación entre el grado de compromiso funcional pulmonar y el índice de actividad de la artritis reumatoide en pacientes con diagnóstico reciente de artritis reumatoide en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2017.

## **b) Objetivos específicos**

Determinar un punto de corte en la escala de índice de actividad (determinado por la escala DAS 28) en el cual se evidencie compromiso pulmonar.

Describir los diversos grados de compromiso funcional pulmonar en pacientes con reciente diagnóstico de artritis reumatoide.

Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que desarrollan alteración funcional pulmonar al momento del diagnóstico.

Diagnosticar precozmente estadíos leves o incipientes de compromiso funcional pulmonar en pacientes con diagnóstico reciente de artritis reumatoide.

### **1 4 Justificación**

El presente trabajo pretende determinar el compromiso funcional pulmonar en pacientes que son diagnosticados recientemente con artritis reumatoide para así brindar un manejo oportuno y precoz de la sintomatología pulmonar a estos mismos, y de esa manera mejorar la calidad de vida, disminuyendo los síntomas de la exacerbación respiratoria aguda en el momento que se presente y de la sintomatología diaria propia de la enfermedad.

Una de las bases fundamentales del manejo de la enfermedad intersticial pulmonar difusa es el óptimo control de síntomas y disminución del número de exacerbaciones y sobreinfecciones por año presentadas por dichos pacientes. La forma de monitorización adecuada de éstos es con pruebas de función pulmonar basales y seriadas para poder evaluar la efectividad de nuestra intervención para de esa manera tener la posibilidad de mejorar la calidad de vida de ellos, siendo esta de vital importancia dentro del contexto de una enfermedad sistémica progresiva.

Con este estudio se pretende obtener una base para futuras investigaciones de mayor extensión, para corroborar nuestros planteamientos, a fin de elaborar futuros protocolos de manejo conjunto entre las especialidades de reumatología y



neumología ante pacientes de reciente diagnóstico. El resultado, beneficiaría a múltiples pacientes al enfocarnos en la prevención de síntomas y así tener un impacto positivo en la calidad de vida y desarrollo de medicina preventiva.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El trabajo no tendrá problemas con la viabilidad, puesto que el trabajo será presentado al comité de investigación para su aprobación para ejecución y al trabajar con la revisión y el uso de historias clínicas del año 2017 de pacientes que son diagnosticados con artritis reumatoide por el servicio de neumología y/o medicina interna, no se incumplirá ninguna norma ética. Los recursos humanos requeridos para el estudio son el/los médicos neumólogos capacitados en realizar pruebas de función pulmonar y el área a trabajar es el piso 12B del HNERM a disponibilidad de turnos. la cantidad de muestra será suficiente para el periodo determinado.

Cabe la posibilidad de tener limitaciones de muestra, puesto que deberíamos evaluar si la incidencia de pacientes con artritis reumatoide de reciente diagnóstico es valor suficiente como para poder generalizar los resultados. Una limitación de instrumento es el turno para usar los equipos de función pulmonar puesto que los turnos en el área correspondiente están copados de pacientes que previa cita utilizan ese recurso a diario. Otra limitación importante sería de realización adecuada de las maniobras requeridas para aceptar como adecuada una espirometría por ser paciente – dependiente. No siempre los pacientes entienden o logran realizar las maniobras de forma adecuada y correcta.

El presente estudio también es factible debido a que el tesista se dedicará todo el tiempo necesario para realizar el estudio, y los recursos necesarios para llevar a cabo el estudio son mínimos.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

O'Dwyer D et al., en el 2013, estudiaron las asociaciones entre las características radiológicas e histopatológicas de la enfermedad intersticial pulmonar y artritis reumatoide además de las implicaciones pronósticas de la misma. Enfatizaron la necesidad de investigación en esta área dada la creciente carga de artritis reumatoide asociado a enfermedad intersticial pulmonar. Destacaron la importancia del médico respiratorio como un actor clave en el manejo multidisciplinario de este trastorno. La investigación centrada en las complicaciones pulmonares de la artritis reumatoide tiene como objetivo identificar enfermedades asintomáticas tempranas y definir la historia natural de esta manifestación extra articular. Determinaron que concentraciones séricas altas de factor reumatoide, así como de Anti CCP (anti péptido citrulinado cíclico) están altamente relacionadas con manifestaciones extra articulares de la artritis reumatoide incluyendo alteraciones pulmonares; así como la importancia del rol de la fisioterapia respiratoria y del cese de consumo de cigarrillos por el potencial enfisematoso e inflamatorio(11).

Natalini J et al., en el 2016, se centraron en estudiar la calidad de vida asociada a la salud de personas con artritis reumatoide y su afectación asociada con enfermedad pulmonar intersticial teniendo como objetivo caracterizar e identificar los determinantes clínicos en pacientes con artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial, y compararlos con personas con fibrosis pulmonar idiopática. Midieron la calidad de vida de éstas personas mediante una encuesta de salud de forma corta (SF-36), observándose que los pacientes con enfermedad intersticial pulmonar asociada a artritis reumatoide tenían más probabilidades de ser más jóvenes y mujeres que los estudiados con fibrosis pulmonar idiopática. Con respecto a la calidad de vida, observaron que personas con artritis reumatoide tuvieron una calidad de vida más baja que los pacientes con enfermedad intersticial difusa probablemente por la presencia de dolor y rigidez articular, además del grado de disnea. La salud mental y emocional fue similar en ambos grupos(12).

Kim E et al., en el 2010, determinaron que el patrón de neumonía intersticial usual encontrado en la tomografía de alta resolución computarizada (HRCT) es significativo en la artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial en un 24%, mostrando además, peor supervivencia respecto a quienes no tenían alteración tomográfica (supervivencia equiparada a la de fibrosis pulmonar idiopática), además concluyeron que sexo femenino (índice de riesgo de 0,30) y una mayor capacidad de difusión de la línea de base de monóxido de carbono (índice de riesgo de 0,96) se asociaría con una mejor supervivencia, por lo que el patrón tomográfico serviría como pronóstico de enfermedad(13).

Rojas – Serrano J et al., en el 2011, describieron la caída de la función pulmonar en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide; definida por pruebas de función pulmonar con patrón restrictivo y evidencia de patrón de neumonía intersticial usual en tomografía de alta resolución computarizada tratados previamente. Hicieron el seguimiento de pacientes en un tiempo mínimo de cuatro meses posterior a los cuales se realizó nuevas espirometrías y tomografías control, mientras mantenían el tratamiento con dosis altas de prednisona, metotrexato o leflunomida asociado o no a azatioprina, demostrando una mejoría en los valores basales funcionales pulmonares siendo más evidentes en pacientes con daño parenquimal mínimo o incipiente, por lo que concluyeron que los pacientes con artritis reumatoide asociado a enfermedad intersticial pueden tener mejoría de los parámetros respiratorios con un adecuado tratamiento de la enfermedad de fondo(14).

Mori S et al., en el 2012, identificaron los factores de riesgo clínicos y genéticos para la enfermedad pulmonar intersticial o la enfermedad de las vías respiratorias en pacientes con artritis reumatoide y evaluaron las diferencias entre las asociaciones de estos. Revisaron las imágenes de tomografía de alta resolución computarizada y los datos clínicos obtenidos de su grupo de estudio poblacional. Demostraron que los títulos altos de factor reumatoide se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, así como los niveles altos de anticuerpos anti péptido citrulinado. La edad también fue un factor de riesgo asociado para enfermedad intersticial. Las asociaciones de sexo y antecedentes de tabaquismo con enfermedad intersticial no fueron concluyentes(15).

Tanaka N et al., en el 2004, evaluaron los hallazgos tomográficos computarizados de la artritis reumatoide con enfermedad pulmonar relacionada y clasificaron los hallazgos de acuerdo con las características patológicas. Dos radiólogos del tórax evaluaron retrospectivamente las anomalías del parénquima pulmonar que incluían la consolidación del espacio aéreo, la opacidad del vidrio esmerilado, la reticulación, el panal, los nódulos, las bronquiectasias y el atrapamiento aéreo. La decisión final se alcanzó con el consenso de estos radiólogos y un tercer radiólogo y posteriormente correlacionaron la puntuación de extensión del hallazgo por imágenes y las pruebas de función pulmonar encontrando que el patrón tomográfico de neumonía intersticial usual fue el predominante, aunque también se encontró relación entre los otros tipos de patrones tomográficos presentes (neumonía intersticial no específica, bronquiolitis y neumonía organizada) con alteraciones funcionales pulmonares(16).

Lee H et al., en el 2005, investigaron el patrón histopatológico y las características de los pacientes con artritis reumatoide asociado a la enfermedad pulmonar intersticial según la clasificación de consenso de la *American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society* de la neumonía intersticial idiopática por biopsia pulmonar, encontrando diversos resultados histopatológicos, predominando el patrón de neumonía intersticial usual, además de demostrar un defecto restrictivo con o sin alteración en la capacidad de difusión de CO del pulmón (DLCO) en los estudios de función pulmonar, concluyendo que el tipo histopatológico pulmonar fue diverso siendo el patrón de neumonía intersticial usual más frecuente que el resto (17).

Olson A et al., en el 2011, estudiaron la tasa de mortalidad por artritis reumatoide con compromiso intersticial pulmonar asociado puesto que no eran del todo conocidas, determinando la tasa en Estados Unidos desde 1988 mediante uso de información del Centro Nacional de Estadísticas de Salud. De acuerdo con sus revisiones catalogaron criterios para diagnóstico de artritis reumatoide asociado a enfermedad intersticial determinando que la prevalencia está en aumento con respecto a ambos sexos con el tiempo, además de corresponder las enfermedades pulmonares aproximadamente a un 10% de toda la población con artritis reumatoide (12).

Solomon J et al., en el 2013, estudiaron los predictores de supervivencia de artritis reumatoide asociado a enfermedad pulmonar intersticial, encontrando que los pacientes con enfermedad intersticial difusa fibrótica tenían peor supervivencia que los pacientes con enfermedad intersticial no fibrótica, además de otros factores asociados como la mayor edad, la condición de fumador previo a diagnóstico de artritis reumatoide. Además, demostraron que la supervivencia de pacientes con artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa era muy parecida a la de personas con fibrosis pulmonar idiopática, siendo además este, un factor independiente de mortalidad asociada (18).

Nurmi H et al., en el 2017, compararon la presencia y el alcance de varias observaciones de tomografía de alta resolución computarizada en diferentes subtipos de enfermedad intersticial pulmonar relacionada con la artritis reumatoide y examinaron las asociaciones entre los hallazgos radiológicos, la hospitalización, la edad, el tiempo de enfermedad, las pruebas alteradas de función pulmonar y la supervivencia de 60 pacientes obteniendo como resultados que la extensión de la reticulación, las bronquiectasias de tracción, la distorsión arquitectónica y la presencia de líquido pleural se asociaron con disminución de la supervivencia, mientras que las extensiones de panal, la bronquiectasia de tracción y la distorsión arquitectónica se correlacionaron con hospitalizaciones debido a exacerbaciones respiratorias (19).

Haye M et al., en el 2013, estudiaron los marcadores reumatológicos asociados entre artritis reumatoide y manifestaciones extra articulares entre las cuales se encuentra la enfermedad pulmonar intersticial difusa, siendo su objetivo determinar la relación entre los anticuerpos anti citrulinado y los pacientes con artritis reumatoide que presenten manifestaciones extra articulares, concluyendo que los pacientes que tenían mayores títulos de anticuerpos (anti citrulinado y de factor reumatoideo) presentaban mayores complicaciones extra articulares como xerostomía, xeroftalmia, nódulos subcutáneos, y fibrosis pulmonar idiopática de forma significativa, además determinaron el tabaquismo activo como un independiente factor de riesgo para la presentación de manifestaciones extra articulares (20).

Quintero H et al., realizaron un estudio transversal descriptivo para evidenciar las más frecuentes manifestaciones extraarticulares en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech", desde el 2003 hasta el 2005. En la investigación realizada se encontró que el compromiso pulmonar más frecuente (6% de todos los pacientes evaluados) fueron la pleuritis con o sin derrame pleural, la enfermedad intersticial difusa (manifestación más frecuente de todas), los nódulos reumatoideos intraparenquimales no neumoconióticos y las bronquiectasias, además de una clara asociación entre la enfermedad reumatológica y el sexo femenino (21).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Artritis reumatoide (AR)**

Es un trastorno crónico, sistémico e inflamatorio de causa no conocida que afecta las articulaciones sinoviales principalmente. La artritis suele ser simétrica, y generalmente conduce, si no se controla, a la erosión del cartílago y el hueso y posterior destrucción de las articulaciones, causando deformidades en las articulaciones. La enfermedad generalmente progresa desde la periferia hacia articulaciones más proximales y da como resultado una discapacidad locomotora significativa en 10 a 20 años en pacientes que no responden completamente al tratamiento(19).

### **Presentación clínica inicial**

La artritis reumatoide se presenta más típicamente como enfermedad poliarticular y de inicio gradual, pero algunos pacientes pueden presentar un inicio agudo con compromiso articular intermitente o migratorio o con enfermedad monoarticular. Los síntomas de la artritis pueden afectar las actividades diarias del paciente (caminar, subir escaleras, vestirse, ir al baño, levantarse de una silla, abrir frascos, escribir) y la capacidad para hacer su trabajo(22).

Los síntomas sistémicos también pueden estar presentes en estos pacientes; en hasta un tercio de los pacientes, la aparición aguda de poliartritis se asocia con mialgia prominente, fatiga, fiebre baja, pérdida de peso y depresión. Con menos

frecuencia, también pueden presentarse manifestaciones extraarticulares dentro de las cuales se incluyen, las manifestaciones pulmonares(22).

### **Artritis reumatoide típica "clásica"**

Suele ser insidioso el inicio de la enfermedad, y los síntomas son rigidez (especialmente la rigidez matutina) dolor e hinchazón de muchas articulaciones. Generalmente, las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de los dedos, las articulaciones interfalángicas de los pulgares, las articulaciones metatarsfalángicas de los dedos de los pies y las muñecas son sitios de artritis en una etapa temprana. Otras articulaciones sinoviales de las extremidades superiores e inferiores, como y las rodillas , los codos, los tobillos y los hombros, también suelen verse afectados(22).

Una característica común es la rigidez matutina en aquellos con actividad de artritis reumatoide; puede definirse como "lentitud o dificultad para mover las articulaciones al levantarse de la cama o después de permanecer en una posición durante demasiado tiempo, lo que afecta a ambos lados del cuerpo y mejora con el movimiento". La rigidez matutina con duración mayor de una hora refleja una severidad de la inflamación articular que rara vez ocurre en otras enfermedades que no sean artritis reumatoide, aunque la rigidez después de un prolongado período de inactividad o rigidez matutina, se observa también en prácticamente todas las artropatías inflamatorias(23).

En ocasiones, las características que sugieren polimialgia reumática pueden estar presentes además de las características de la artritis poliarticular, y algunos pacientes que posteriormente desarrollan artritis reumatoide pueden presentar una polimialgia típica. Cuando esto ocurre en ausencia de sinovitis clínicamente detectable, las características clínicas distintivas de la artritis reumatoide pueden no desarrollarse hasta meses o incluso años más tarde.(23)

### **Compromiso extraarticular**

Una proporción de pacientes se queja de una constelación de síntomas persistentes no articulares, incluso anteriores a la aparición de la poliartritis por muchos meses; estos incluyen rigidez, dolor generalizado, pérdida de peso,

síntomas del síndrome del túnel carpiano bilateral, fatiga y depresión (el último síndrome crónico de fatiga simulada, también conocido como encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica). Además, los pacientes rara vez presentan enfermedad extraarticular en ausencia de artritis clínica(23).

Aunque la artritis reumatoide desarrolla su patología central dentro del sinovio de las articulaciones diartrodiales, muchos órganos no articulares se involucran, particularmente en pacientes con enfermedad articular grave. A pesar de las diferencias entre la forma normal y la función de las articulaciones y, por ejemplo, la médula ósea, es cada vez más claro que las mismas citoquinas que conducen la patología sinovial también son responsables de generar patología en los tejidos extraarticulares(23).

Involucramiento del sistema musculoesquelético distinto de las articulaciones (por ejemplo, hueso y músculo) y de órganos que no se consideran parte del sistema musculoesquelético (por ejemplo, piel, ojo, pulmón, corazón, riñón, glándulas salivales, vasos sanguíneos, médula ósea y sistema nervioso central y periférico) ocurre en aproximadamente el 40% de los pacientes con artritis reumatoide durante una vida de enfermedad(23).

### **Factores de riesgo**

Incluyen la edad, la presencia de factor reumatoide o anticuerpos antinucleares, antígeno leucocitario humano (HLA) -DRB1 "epitelio compartido" alelos, discapacidad temprana y tabaquismo. Los pacientes con artritis reumatoide extraarticular grave a menudo tienen niveles altos de factor reumatoideo al presentar manifestaciones sistémicas y es más probable que tengan anticuerpos circulantes contra las proteínas citrulinadas que los pacientes con artritis reumatoide, pero sin enfermedad extraarticular(24).

La afectación extraarticular en la artritis reumatoide es un marcador de la severidad de la patología y se asocia con un aumento de la morbilidad general y la prematura mortalidad. El manejo exitoso de las manifestaciones sistémicas de la artritis reumatoide se basa en el manejo adecuado de la patología articular subyacente y con frecuencia incluye tratamientos con glucocorticoides e inmunosupresores(24).



### **Síntomas constitucionales / sistémicos**

Pueden incluir rigidez, dolor generalizado, y síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso y fatiga. Estos síntomas a veces son anteriores a la presentación de la patología articular por varios meses. El peso puede disminuir con el tiempo, especialmente entre los pacientes mayores y entre aquellos con marcadores inflamatorios elevados, enfermedad erosiva e índice de masa corporal inicial más alto. La fatiga suele ser multifactorial. Una revisión sistemática ha reportado que el dolor; trastornos del sueño; funcionamiento cognitivo, emocional y físico; y los factores sociales contribuyen a la fatiga. Por el contrario, no se han informado relaciones constantes entre las variables inflamatorias y la fatiga(24).

Los trastornos afectivos son comunes en la artritis reumatoide. Un metaanálisis de 2013 informó una prevalencia combinada del 17% de trastorno depresivo mayor y una prevalencia de depresión del 39 por ciento utilizando el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9) en pacientes con artritis reumatoide. No está claro si la depresión está mediada por percepciones cognitivas negativas, tendencias de comportamiento o procesos inmunomediados. Un modelo de enfermedad propuesto sugiere que la salud física y mental y la actividad de la enfermedad de la artritis reumatoide están conectadas a través de vías neuroendocrinas centrales, así como vías dopaminérgicas alteradas, lo que resulta en un procesamiento anormal del dolor, afecto negativo y estrategias de adaptación inadaptadas, lo que en última instancia contribuye a la angustia física y psicosocial en algunos casos(25).

### **Enfermedad pulmonar asociada con la artritis reumatoide**

Las manifestaciones no articulares de la artritis reumatoide incluyen nódulos subcutáneos, vasculitis, pericarditis, mononeuritis múltiple y episcleritis. El pulmón y la pleura también son sitios frecuentes de afectación extraarticular por la artritis reumatoide, pero pueden no producir síntomas significativos(17).

Las manifestaciones parenquimales y pleurales de la artritis reumatoide incluyen:

- Enfermedad parenquimatosa asociada a reumatoides que incluye enfermedad intersticial y nódulos pulmonares.

- Infección pleuropulmonar, relacionada con AR e inmunosupresión inducida por fármacos.
- Obstrucción de la vía aérea grande y pequeña.
- Enfermedad pleural reumatoide.
- Enfermedad pulmonar relacionada con medicamentos secundaria a los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad reumatoide.
- Enfermedad vascular con vasculitis e hipertensión pulmonar.
- Condiciones médicas comórbidas (p. Ej., Inmovilidad de la caja torácica, tromboembolismo venoso, cáncer de pulmón).
- Síndromes clínicos superpuestos (p. Ej., Enfermedad pulmonar intersticial y engrosamiento pleural)(16).

### **Tipos histopatológicos de enfermedad intersticial asociado a artritis reumatoide**

Se observa un espectro de histopatología pulmonar en la artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial, y los tipos histopatológicos generalmente se pueden clasificar según la clasificación de la Sociedad Americana de Tórax/ Sociedad Respiratoria Europea. Los tipos histopatológicos más comunes son la neumonía intersticial usual (UIP) y la neumonía intersticial no específica(17).

Los patrones histopatológicos incluyen los siguientes:

- Neumonía intersticial usual, que es la imagen asociada a la fibrosis pulmonar idiopática.
- Neumonía intersticial no específica.
- Neumonía criptogénica organizada.
- Neumonía intersticial descamativa.
- Neumonía intersticial linfocítica.
- Daño alveolar difuso.

En algunos pacientes, puede haber una combinación de tipos histopatológicos, en cuyo caso se realiza una determinación del tipo dominante. Se observaron las diferencias en la imagen patológica de la fibrosis pulmonar idiopática y de la imagen asociada a la artritis reumatoide, con menos focos fibroblásticos(26).

La neumonía intersticial descamativa se asocia con mayor frecuencia al consumo de cigarrillos, pero se notificaron casos raros en la artritis reumatoide en ausencia de tabaquismo(18).

### **Epidemiología**

A menudo asintomática, la frecuencia informada depende de la investigación utilizada y la gravedad de la AR en la población estudiada(27). Las siguientes observaciones ilustran el rango de hallazgos:

- Según las estadísticas nacionales de mortalidad de los Estados Unidos, la prevalencia entre los pacientes que murieron en los años 1988 a 2004 fue de aproximadamente el 10 por ciento en mujeres y el 6 por ciento en hombres. Las tasas de mortalidad tienden a ser más altas entre las mujeres, aunque la afectación pulmonar intersticial es generalmente más común entre los hombres(12).
- Entre los pacientes con enfermedad reumatoide temprana (síntomas articulares <2 años) que fueron encuestados con una variedad de investigaciones que incluyeron pruebas de función pulmonar, radiografías de tórax y lavado broncoalveolar, 21 de 36 pacientes (58 por ciento) tuvieron resultados anormales en al menos una modalidad que eran compatibles con la enfermedad pulmonar intersticial. Entre estos pacientes, la afectación pulmonar fue clínicamente evidente en el 14 por ciento y clínicamente silenciosa en el 44%(28).
- En otra serie, la prevalencia de cambios característicos de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en la tomografía de alta resolución computarizada (TCAR), independientemente de los síntomas pulmonares, la función pulmonar anormal o la duración de la enfermedad reumatoide, fue de casi el 20 por ciento(24).

### **Factores de riesgo asociado a enfermedad intersticial**

Los factores de riesgo para la artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada incluyen artritis más grave, sexo masculino, edad avanzada y tabaquismo(18). El principal prevenible factor de riesgo para la enfermedad pulmonar intersticial es fumar cigarrillos. Un trabajo de 336 pacientes con artritis reumatoide descubrió que aquellos con un historial de tabaquismo de más de 25

años de paquete tenían una probabilidad significativamente mayor de presentar evidencia de ILD radiográfica (odds ratio de 3.76; IC del 95%: 1.59 a 8.88)(29).

Los estudios serológicos también pueden identificar pacientes con riesgo alto de enfermedad pulmonar intersticial. En una serie de casos de 356 pacientes con artritis reumatoide, los títulos altos de factor reumatoide (p. Ej.,  $\geq 100$  UI / ml) se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar intersticial. Si bien un título más alto de anticuerpos peptídicos citrulinados anticíclicos (ACPA) también es un factor de riesgo para la enfermedad intersticial pulmonar, la positividad de estos anticuerpos predice con más fuerza la enfermedad de la vía aérea asociada a la artritis reumatoide, aunque los subtipos específicos de ACPA (Hsp90) pueden ser importantes para la enfermedad intersticial(30).

Se cree que la lesión pulmonar por fumar cigarrillos y otros estímulos pueden contribuir a la modificación postraducciona (citrulinación) de las proteínas, que luego crea nuevos epítomos y las posteriores respuestas autoinmunes. Los niveles más altos de una variedad de anticuerpos peptídicos anti-citrulinados específicos y un repertorio expandido de estos anticuerpos estaban presentes en pacientes con anomalías de la función pulmonar. Se han encontrado en el esputo de pacientes con riesgo de artritis, anticuerpos asociados a la artritis reumatoide mucho antes de que se desarrolle la enfermedad articular. Se necesita más investigación para aclarar el papel de los autoanticuerpos contra las proteínas citrulinadas(30).

### **Características clínicas**

En la artritis reumatoide asociado con enfermedad pulmonar intersticial, el inicio de los síntomas suele ser alrededor de los 50 a 60 años de edad. Los hombres son dos o tres veces más propensos a adquirir la enfermedad pulmonar intersticial que las mujeres. Si bien a menudo se asocia con una enfermedad erosiva de las articulaciones y después de la fecha de aparición de los síntomas articulares hasta en cinco años, en ocasiones puede preceder a la enfermedad articular(31).

La presentación clínica exacta depende de la patología pulmonar subyacente. Usualmente, se desarrollan los síntomas de manera insidiosa e incluyen disnea al hacer un esfuerzo y tos seca. El reconocimiento de la disnea de

esfuerzo se retrasa debido a la limitación del ejercicio asociada con la enfermedad articular. Los pacientes con el patrón patológico de neumonía intersticial usual (UIP), típicamente se vuelven sintomáticos en la última etapa de su curso cuando hay una fibrosis generalizada. En contraste, se ha descrito un inicio fulminante en unos pocos casos de síndrome de Hamman-Rich rápidamente fatal, que tiene el patrón patológico de neumonía intersticial aguda. Las manifestaciones menos comunes incluyen fiebre y dolor en el pecho(31).

Los signos físicos pueden estar ausentes en la enfermedad temprana. Los crepitantes bibasales están presentes en más del 75 por ciento, mientras que los signos de insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar pueden desarrollarse en el transcurso de la enfermedad. Los roncales se observan con frecuencia en pacientes con el patrón de neumonía intersticial usual (> 75 por ciento), pero es mucho menos común entre aquellos con otros patrones(32).

### **Evaluación**

La artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial generalmente se sospecha cuando un paciente con artritis reumatoide desarrolla disnea, tos, crepitantes auscultatorios o anomalías en las pruebas de función pulmonar o radiografía de tórax. La evaluación de la sospecha generalmente incluye una combinación de pruebas de laboratorio, pruebas de diagnóstico por imágenes y, a veces, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar. Estas pruebas están diseñadas para caracterizar la presencia, el patrón y la gravedad de la enfermedad intersticial, y también para excluir diagnósticos alternativos(18).

Un componente clave de la evaluación es la determinación del tipo de daño intersticial, ya que todos los tipos histopatológicos de enfermedad pulmonar intersticial idiopática pueden ocurrir en relación a la artritis reumatoide. A menudo, la causa y el tipo de enfermedad intersticial se pueden determinar por la combinación de presentación clínica, tomografía de alta resolución computarizada (TCAR) y pruebas de función pulmonar. En una minoría de casos, cuando estas características no son típicas para un tipo dado y el paciente es sintomático, apto para la cirugía, y la biopsia cambiaría el enfoque terapéutico, la caracterización mediante biopsia de pulmón es apropiada(25).

Es importante determinar si el paciente está experimentando una primera presentación de una nueva enfermedad intersticial, una exacerbación de una enfermedad intersticial previamente desconocida (generalmente neumonía intersticial usual), o una de estas posibilidades combinada con una enfermedad superpuesta que no se deba directamente a la artritis reumatoide. Las investigaciones que evalúan las diversas manifestaciones pulmonares están diseñadas para excluir la posibilidad de que otra enfermedad pulmonar o proceso extrapulmonar sea etiológica o coexistente, como infecciones, enfermedad intersticial inducido por medicamentos, hipersensibilidad, vasculitis, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, cáncer u aspiración gastroesofágica recurrente(25).

### **Pruebas de laboratorio**

Para los pacientes con (o sin) artritis reumatoide que presentan enfermedad pulmonar difusa, generalmente obtenemos un recuento de células completo y un diferencial para detectar leucocitosis (infección), leucopenia (supresión inmunitaria debida a la medicación) o eosinofilia (posible reacción al fármaco). Se mide el nivel de péptido natriurético en suero para detectar insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar. La mayoría de los pacientes ya cuentan con pruebas serológicas para el factor reumatoide (RF) y los anticuerpos peptídicos citrulinados anticíclicos (ACPA), pero se debe realizar una evaluación completa de otros autoanticuerpos, incluidos los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, y también crioglobulinas para evaluar para la enfermedad reumática coexistente que puede ser contributiva en el contexto clínico apropiado, como cuando hay púrpura, fenómeno de Raynaud, úlceras en la piel o enfermedad renal(15).

El factor reumatoide puede estar presente en títulos altos en pacientes con patología intersticial difusa. Positividad de ACPA se correlaciona con una enfermedad intersticial más grave(15).

Si bien la tasa de sedimentación (TSG) y la proteína C reactiva (PCR) se relaciona bien con la actividad de la patología de la articulación, su papel en la evaluación de la enfermedad pulmonar no está claro(15).

### **Pruebas de función pulmonar**

Pruebas de función pulmonar completo (espirometría, capacidad de difusión y volúmenes pulmonares) y la oximetría de pulso se obtienen en todos los pacientes con sospecha de enfermedad intersticial pulmonar para evaluar el patrón, la gravedad y progresión de la insuficiencia respiratoria(28).

Las anomalías asociadas incluyen reducciones en los volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, conocido como factor de transferencia), desaturación de oxígeno durante el ejercicio y, en las últimas etapas, hipoxemia en reposo(28).

Entre los pacientes con artritis reumatoide, las anomalías restrictivas en las pruebas de función pulmonar son comunes incluso en ausencia de síntomas y pueden reflejar una fuerza muscular pobre o cifosis debido a la osteoporosis. La asociación de anomalías restrictivas y la evidencia de intercambio anormal de gases (p. Ej., DLCO reducido, baja saturación de oxígeno en el pulso) apoyan el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial(28).

La falta de aliento y la hipoxemia suelen ser más evidentes en el esfuerzo que en el reposo. Por lo tanto, medir la oximetría durante una prueba de caminata de seis minutos puede proporcionar más información sobre el intercambio anormal de gases, que un gas de sangre arterial obtenido en reposo. En ocasiones, se requieren gases de la sangre arterial y pruebas de ejercicio cardiopulmonar para corroborar la saturación anormal de oxígeno del pulso o los hallazgos de DLCO(28).

### **Estudios de imagen**

En los pacientes con artritis reumatoide, generalmente se obtiene una radiografía de tórax para evaluar las quejas de disnea o hallazgos anormales en el examen pulmonar. Las imágenes adicionales dependen de lo evidenciado de la radiografía de tórax y de la gravedad de los síntomas(16).

### **Radiografía de tórax**

La radiografía de tórax puede ser normal en pacientes con daño pulmonar temprano o leve. Cuando son anormales, los hallazgos potenciales incluyen opacidades de vidrio esmerilado bibasal, opacidades reticulares y nodulares y panal. Al final del curso de la enfermedad, se pueden detectar cambios sugestivos de hipertensión pulmonar(16).

### **Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)**

Se obtiene en casi todos los pacientes con síntomas, hallazgos de pruebas de función pulmonar anomalías en la radiografía de tórax que sugieren enfermedad parenquimatosa difusa. Se obtienen vistas tanto prona como supinas para evitar una mala interpretación de las opacidades inducidas por la gravedad en áreas dependientes. La TCAR detecta anomalías antes que la radiografía de tórax y puede revelar un rango de anomalías parenquimatosas(16).

### **Imagen nuclear**

La imagen nuclear con galio y tecnilio-99m dietilén triamina ácido pentaacético (Tc-99m DTPA) puede ser anormal. Sin embargo, el papel de estos estudios en el diagnóstico o pronóstico en este campo no se ha definido(33).

### **Lavado broncoalveolar**

El papel principal del lavado broncoalveolar (BAL) en pacientes con un inicio agudo de síntomas respiratorios o fiebre y anomalías radiográficas es excluir enfermedades pulmonares difusas distintas, como neumonía eosinofílica aguda, hemorragia alveolar, malignidad o Infección oportunista o atípica. El lavado broncoalveolar es frecuentemente anormal, pero los hallazgos son inespecíficos(25).

Las anomalías en los constituyentes celulares y los mediadores encontrados en el lavado broncoalveolar no son útiles para diferenciar entre los tipos de enfermedad intersticial o inferir la respuesta al tratamiento o el pronóstico. Como resultado, lavado broncoalveolar no se considera una parte rutinaria del enfoque de diagnóstico. Los hallazgos informados son: incremento de células totales, neutrófilos y eosinófilos; linfocitosis, incremento de factor de necrosis tumoral(25).



### **Biopsia pulmonar**

Rara vez se requiere una biopsia pulmonar en el contexto de artritis reumatoide con compromiso pulmonar. Sin embargo, cuando los resultados no le permiten al médico realizar un diagnóstico seguro de un tipo dado de enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad pulmonar del paciente es clínicamente significativa y / o progresando, la biopsia de pulmón con examen cuidadoso del tejido pulmonar es apropiada. Una biopsia transbronquial obtenida a través de una broncoscopia flexible suele ser inadecuada para el diagnóstico, por lo que la biopsia de pulmón generalmente se realiza mediante toracoscopia asistida por video (VATS) o toracotomía abierta(34).

La decisión sobre si se debe realizar una biopsia de pulmón debe realizarse caso por caso, de acuerdo a la condición clínica del paciente y si los resultados generarían un impacto en el manejo del paciente. Como ejemplo, la biopsia de pulmón puede estar justificada en pacientes más jóvenes en los que podría considerarse un trasplante de pulmón con el tiempo(34).

### **Marcadores séricos**

No hay marcadores séricos que hayan demostrado utilidad clínica para el diagnóstico, aunque algunos pueden ser prometedores. El aumento de las concentraciones séricas de KL-6, una glucoproteína que se encuentra predominantemente en neumocitos tipo II y macrófagos alveolares, se ha informado en pacientes con neumonía intersticial(35).

Los títulos séricos de anticuerpos anti-interleucina-1-alfa fueron significativamente más altos en pacientes con compromiso pulmonar, en comparación con pacientes sin compromiso pulmonar. Los títulos mayores se asociaron con concentraciones séricas más altas de deshidrogenasa láctica (LDH) y mayores gradientes de oxígeno alveolar a arterial. Además, se encontró que una metaloproteinasa de matriz (MMP-7) y una proteína inducible por interferón-gamma-10 (IP-10 / CXCL10) estaban elevadas en todos los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad intersticial pulmonar y se observó una relación dosis-respuesta entre los niveles de estos marcadores y severidad radiográfica(36).

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de la artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial generalmente se basa en la combinación de características clínicas compatibles, pruebas de la función pulmonar (por ejemplo, cambios restrictivos y anomalías en la transferencia de gases) y tomografía computarizada de alta resolución con hallazgos (p. ej., reticular, vidrio molido o cambios de consolidación), y también la exclusión de otros procesos, como infección, toxicidad pulmonar inducida por fármacos y neoplasia(18).

## **Diagnóstico diferencial**

En pacientes con artritis reumatoide y compromiso pulmonar, el diagnóstico diferencial incluye toxicidad pulmonar inducida por fármacos, infección oportunista, insuficiencia cardíaca, aspiración recurrente, malignidad y otras causas inflamatorias de la enfermedad pulmonar intersticial. Además, los pacientes que presentan nuevos síntomas respiratorios pueden tener una exacerbación de la enfermedad intersticial difusa previamente desconocida. En esta última situación, obtener imágenes antiguas de tomografía computarizada, incluso si se realiza para un problema abdominal, puede proporcionar pistas sobre una enfermedad preexistente(37).

### - Toxicidad pulmonar inducida por medicamentos

La toxicidad pulmonar inducida por medicamentos se ha asociado con la mayoría de la medicación usada para tratar la artritis reumatoide, incluidos los antiinflamatorios no esteroides (AINE), metotrexato, leflunomida, oro, penicilamina y agentes biológicos (por ejemplo, inhibidores del factor de necrosis tumoral, rituximab, tocilizumab). La toxicidad rara vez se publicaron con anakinra y no con abatacept. Además, no se han publicado informes de enfermedad intersticial pulmonar inducida por fármacos desde la aprobación del inhibidor de la enzima Janus cinasa (JAK) tofacitinib para uso en la artritis reumatoide. Un paso esencial en la evaluación de la posible toxicidad pulmonar inducida por medicamentos es detener cualquier medicamento o medicamentos implicados y observar su mejoría en los próximos días o semanas.

El desarrollo de una reacción tipo sarcoide en los pulmones se ha informado con infliximab, etanercept y adalimumab, y parece ser un efecto de clase de los

agentes antitumoral del factor alfa (anti-TNF-alfa). Los pacientes pueden presentar tos seca, sudores nocturnos y pérdida de peso. El inicio de la enfermedad varía de 1 a 50 meses después del inicio del agente anti-TNF. También se notificaron granulomas de tipo sarcoide en la piel, los ganglios linfáticos y la médula ósea en asociación con agentes anti-TNF-alfa(38).

- Infección oportunista

Las infecciones oportunistas son complicaciones bien conocidas de las terapias inmunosupresoras utilizadas para tratar la artritis reumatoide. El diagnóstico de infección oportunista generalmente requiere tinciones especiales y cultivo de esputo inducido y / o muestras de lavado broncoalveolar(18).

La neumonía por *Pneumocystis (jirovecii)* (PCP) se asocia con todos los agentes inmunosupresores, especialmente cuando el paciente recibe una dosis de glucocorticoide equivalente a 20 mg de prednisona por día durante un mes o más, además de un segundo agente inmunosupresor o un anti-TNF-alfa agente en combinación con otra inmunosupresión intensiva.

La PCP debe estar en el diferencial de la nueva disnea de aparición reciente, la fiebre y la difusión de la enfermedad radiográfica en parches. Los agentes anti-TNF-alfa también aumentan el riesgo de nuevas y reactivaciones de infecciones fúngicas latentes, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis y otras infecciones fúngicas invasivas. La enfermedad micobacteriana (tanto tuberculosa como no tuberculosa) es una complicación bien descrita de los agentes anti-TNF-alfa(18).

- Neumonitis por hipersensibilidad

Las características clínicas, de imágenes e histopatológicas de la neumonitis por hipersensibilidad crónica son similares a las del patrón habitual de neumonía intersticial (UIP). Los hallazgos radiográficos típicos de la neumonitis por hipersensibilidad subaguda (p. Ej., Micronódulos difusos, atenuación del vidrio esmerilado) también se observan en algunos pacientes con artritis reumatoide y neumonía organizada(25).

- Otras causas

La insuficiencia cardíaca generalmente se excluye según el examen físico, la medición del péptido natriurético y el ecocardiograma(25).

## **Manejo de enfermedad**

El manejo óptimo para la artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial no se ha determinado, pero generalmente es paralelo a los tratamientos que se han utilizado para el tipo subyacente de neumonía intersticial, ya sea que se diagnostique mediante una biopsia de pulmón o una presunta base. en la presentación clínica y la tomografía de alta resolución computarizada (TCAR)(25).

Ciertamente, los pacientes fumadores actuales de cigarrillos deben ser alentados a dejar de fumar. Las series de casos y estudios previos sugieren un beneficio para los glucocorticoides sistémicos y los agentes inmunosupresores en pacientes seleccionados(25).

Al igual que con las neumonías idiopáticas intersticiales, la decisión de iniciar tratamiento en las diversas formas histopatológicas debe sopesar el pronóstico, la probabilidad de respuesta al tratamiento y los posibles beneficios de la terapia temprana frente a los efectos adversos potencialmente significativos del manejo terapéutico (p. ej., diabetes no controlada, inmunosupresión, osteoporosis). Las anomalías en cualquier prueba de función pulmonar única son comunes. Por lo tanto, el diagnóstico de una enfermedad clínicamente significativa que justifique un seguimiento o tratamiento adicional se basa en la gravedad del deterioro, la tasa de progresión y el patrón de anomalías identificadas por las investigaciones descritas anteriormente, en lugar de los resultados de una única prueba(39).

Como una forma de guiar las estrategias de manejo y monitoreo, un enfoque más nuevo utilizado en las guías para las neumonías idiopáticas intersticiales ha sido categorizar el comportamiento de la enfermedad como autolimitado, reversible, estable, progresivo o irreversible, con o sin el potencial de largo plazo(39).

Monitorización sin tratamiento específico: los pacientes asintomáticos y aquellos con enfermedad leve se monitorean con evaluación clínica, una radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar a intervalos de seis a doce meses, o antes si los síntomas empeoran; del mismo modo, los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. El patrón y la enfermedad estable por síntomas, pruebas de función pulmonar e imágenes se monitorean sin terapia específica (que no sea el

tratamiento de su enfermedad articular), ya que no se ha demostrado que la terapia mejore este tipo de enfermedad pulmonar. Por lo general, estos últimos pacientes son mayores, y es poco probable que respondan a los glucocorticoides o terapias inmunosupresoras. La terapia de la enfermedad de las articulaciones continúa según lo indicado, aunque se suspenden todos los medicamentos que están asociados con la toxicidad pulmonar(31).

Tratamiento específico: Las características que sugieren que el tratamiento es probable que sean beneficiosos incluyen una edad más joven, patrones histopatológicos distintos a la neumonía intersticial usual y empeoramiento de los síntomas, durante los últimos tres a seis meses. La decisión de comenzar el tratamiento también está influenciada por la presencia de una enfermedad comórbida que podría aumentar el riesgo de efectos adversos (p. Ej., Diabetes mellitus, osteoporosis)(25).

Algunos médicos también tratarían a pacientes seleccionados con un patrón de neumonía intersticial usual radiográfico que son jóvenes, tienen una duración más corta de la enfermedad intersticial y un deterioro de la función pulmonar, pero sin problemas comórbidos significativos(40).

Se cree que los pacientes con neumonía organizada, neumonía intersticial linfocítica y neumonía intersticial no específica, responden a la terapia con glucocorticoides/inmunosupresores según la experiencia con las formas idiopáticas y los informes clínicos(41).

La iniciación de la terapia con glucocorticoides produce mejoría subjetiva y objetiva variable, aunque parte de la variabilidad reportado en respuesta puede ser debido a una falta de precisión en la determinación del subtipo histopatológico. Al igual que con las neumonías intersticiales idiopáticas, los resultados pueden depender de las proporciones relativas de cambios inflamatorios o fibróticos dentro del parénquima pulmonar(41).

Para pacientes sintomáticos, evidencia de insuficiencia respiratoria progresiva, un tipo histopatológico aceptable y no hay evidencia de infección pulmonar, sugerimos iniciar el tratamiento con prednisona oral a una dosis de 0.5 mg/kg por día, basado en el peso corporal ideal, como una dosis única por la mañana. No se debe exceder una dosis máxima de 60 mg/día, ya que no existe un beneficio claro, pero sí un riesgo significativo por encima de este nivel. Si se va a producir una respuesta, generalmente se ve dentro de uno a tres meses. La dosis de prednisona debe reducirse lentamente a una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. una vez que se produce una respuesta, se utilizan las pruebas de respuesta sintomática y de función pulmonar para control de la actividad de la dicha patología(25).

En la enfermedad grave y rápidamente progresiva, después de excluir la infección, los glucocorticoides se administran por vía intravenosa, como se describe para la enfermedad fulminante(25).

Falta de respuesta a los glucocorticoides sistémicos: los pacientes con mala respuesta a los glucocorticoides solos pueden tener beneficios con la adición de un agente inmunosupresor, como micofenolato, azatioprina o ciclofosfamida, aunque las pruebas a favor de esta práctica se limitan a las series de casos y la experiencia clínica. Después de excluir la infección o la toxicidad de los medicamentos como causa de la falta de respuesta, uno de estos agentes se agrega a la dosis de prednisona en curso; como ejemplos, azatioprina (p. ej., 3 mg / kg por vía oral hasta 200 mg / día), micofenolato de mofetilo (p. ej., 250 mg administrados dos veces al día inicialmente con una dosis objetivo de 1,5 a 2g / día), o ciclofosfamida (por ejemplo, 100 a 120 mg por vía oral / día como una dosis diaria única). Dada la toxicidad de la ciclofosfamida, el uso de este medicamento generalmente se reserva para enfermedades más graves o refractarias(25).

No se sabe si la pirfenidona y el nintedanib, que son beneficiosos en la fibrosis pulmonar idiopática, tienen un papel en el control de la enfermedad intersticial pulmonar y artritis reumatoide con un patrón de neumonía intersticial usual. Estos

agentes están en estudio para la enfermedad intersticial asociada con esclerosis sistémica(12).

Evitamos el metotrexato debido al riesgo de toxicidad pulmonar(27).

Incapacidad para disminuir los glucocorticoides o la intolerancia a los efectos adversos: Para los pacientes que no pueden reducir la dosis de glucocorticoides o tienen efectos adversos intolerables, la adición de un agente inmunosupresor puede permitir una reducción exitosa de los glucocorticoides. Aunque la experiencia publicada es limitada, este enfoque se utiliza para varias de las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas. Como ejemplo, se puede agregar micofenolato o azatioprina a las dosis descritas anteriormente, mientras se continúa con la prednisona en una dosis tan baja como sea posible (por ejemplo, 0.2 a 0.25 mg/kg por día, o  $\leq 10$  a 15 mg por día)(27).

Enfermedad fulminante: Para la minoría de pacientes que desarrollan una enfermedad pulmonar intersticial aguda de progresión rápida o una neumonía organizada como una complicación de la artritis reumatoide, después de excluir la infección y la toxicidad pulmonar inducida por fármacos, seguimos los regímenes de tratamiento para el tipo particular de enfermedad pulmonar intersticial. Como estos pacientes suelen tener insuficiencia respiratoria inminente o real, el tratamiento generalmente incluye glucocorticoides sistémicos en dosis altas (p. Ej., Metilprednisolona 1 a 2 g por día administrados por vía intravenosa en forma de pulso o en dosis divididas durante tres a cinco días). Se puede agregar un agente inmunosupresor al mismo tiempo, como ciclofosfamida o azatioprina., aunque faltan pruebas a favor de esta práctica(25).

### **Trasplante de pulmón y terapias novedosas**

El trasplante de pulmón puede ser una opción en la etapa final. La supervivencia al año es comparable a los receptores de trasplante de pulmón con fibrosis pulmonar idiopática, 67 y 69 por ciento, respectivamente, además de una modesta mejora en la calidad de vida con respecto a los síntomas respiratorios(42).

Se espera con interés el papel potencial de las terapias más nuevas para la artritis reumatoide (p. Ej., Rituximab, regímenes anti-TNF-alfa, abatacept, tocilizumab). Cualquier beneficio potencial de la terapia anti-TNF-alfa debe considerarse en el contexto de varios casos de progresión rápida, ocasionalmente mortal, de la enfermedad pulmonar en pacientes con tratados con terapia anti-TNF. El abatacept y el tocilizumab han tenido un efecto beneficioso en los informes de casos, aunque también se ha informado que el tocilizumab tiene efectos adversos en los pulmones(43).

### **Pronóstico**

El pronóstico de la enfermedad intersticial pulmonar asociada a la artritis reumatoide depende del subtipo histopatológico y la gravedad de la insuficiencia respiratoria. Para muchos pacientes, las anomalías pulmonares no progresan y pueden permanecer subclínicas(18).

## **2.3 Definición de términos básicos**

**Artritis reumatoide:** Enfermedad sistémica, crónica de causa no definida que genera inflamación crónica de articulaciones sinoviales, con posterior erosión y destrucción del cartílago articular. Altera de forma progresiva de forma centripeta hasta terminar en discapacidad motora de no tener un adecuado tratamiento. Presenta además múltiples alteraciones extraarticulares(15).

**Alteración extraarticular en la artritis reumatoide:** Presentado usualmente en pacientes con enfermedad grave, son todas las manifestaciones no inflamatorias articulares que se presentan en el contexto y originados por la propia enfermedad reumatológica. Se plantea que los mediadores inflamatorios articulares son aquellos que afectan los demás órganos (aproximadamente expresado en un 40% de pacientes)(7).

**Enfermedad intersticial pulmonar asociado a artritis reumatoide:** Dentro del compromiso pulmonar generado por la artritis reumatoide se encuentra la enfermedad intersticial. Los tipos histopatológicos son clasificados en 6 grupos, siendo lo más frecuente el desarrollo del patrón de neumonía intersticial no



específica (NINE) y neumonía intersticial usual (NIU) Dichos patrones son diagnosticados por tomografía de tórax de alta resolución computarizada (TCAR), complementado por pruebas de función pulmonar (PFP); de existir dudas acerca del patrón intersticial generado, se procede a tomar biopsia pulmonar para realizar el diagnóstico histopatológico(7).

**Pruebas de función pulmonar:** Se refiere a todas las pruebas necesarias para determinar el grado de afectación funcional pulmonar generado por la enfermedad intersticial(19).

Dentro de estas pruebas se encuentran la espirometría (para medir el volumen de aire circulante en una inspiración y espiración máxima y la velocidad del flujo de aire con que se moviliza), la pletismografía (basado en la medida de cambios de volumen y presión que se usa para evaluar parámetros estáticos pulmonares como el volumen residual) y el DLCO (capacidad de difusión pulmonar que mide el proceso de difusión de gases a través de la barrera alveolocapilar)(19).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

El proyecto de investigación por ser descriptivo, no requiere hipótesis.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Años cumplidos al momento de su última evaluación	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	De Razón	---- edad	Historia Clínica
Sexo	Genero determinado por las características sexuales primarias	Cualitativa	Genero	Nominal	Masculino Femenino	Historia Clínica
Índice tabáquico	Numero de referencia que refleja el consumo de cigarrillos de un individuo	Cuantitativa continua	Paquete/año	De razón	----- paquete/año (>20 paquete año = Alto riesgo. <5 – 20> paquete año = moderado riesgo. 5 < paquete año = bajo riesgo)	Historia Clínica
Antecedente de artritis reumatoide familiar	Referencia de paciente de tener familiares en primer grado con artritis reumatoide	Cualitativa	Referido en Historia clínica	Nominal	Si / No	Historia Clínica
Uso de biomasa en casa	Antecedente referido por el paciente de uso material de combustión incompleto para cocinar (Leña, carbón, etc)	Cualitativa	Referido en Historia clínica	Nominal	Si / No	Historia Clínica
PCR	Proteína producida por el hígado en respuesta a inflamación sistémica	Cuantitativa continua	mg/dl	De razón	Valor de laboratorio	Historia Clínica
VSG	Tiempo de precipitación de eritrocitos relacionado con la acumulación de proteínas inflamatorias	Cuantitativa Continua	Mm/hora	De razón	Valor de laboratorio	Historia Clínica
Factor Reumatoide	Globulina (IgM) anormal, marcador de enfermedades reumatológicas	Cuantitativa continua	mg/dl	De razón	Valor de laboratorio	Historia Clínica
Anticuerpo anti péptico citrulinado	Auto-anticuerpos dirigidos contra el péptido citrulinado (Proteína generada en	Cuantitativa Continua	mg/dl	De razón	Valor de laboratorio	Historia Clínica

	enfermedades reumáticas)					
Escala de Disnea	Escala mMRC, que evalúa la disnea ante las actividades diarias y al ejercicio	Cualitativa	Referido en Historia clínica	Nominal	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	Historia Clínica
Índice de actividad de artritis reumatoide	Medición del compromiso clínico/ laboratorio en 28 articulaciones	Cualitativa	Puntaje DAS 28	Ordinal	Remisión: DAS <2.6	Ficha de evaluación DAS 28
					Actividad baja: DAS: 2.6 – 3.2	
					Actividad moderada: : DAS: 3.3 – 5.1	
					Actividad elevada : DAS: > 5.1	
Grado de compromiso pulmonar	Medición de capacidad vital forzada según espirometría	Cualitativa	% CVF	Ordinal	Sugestivo de restricción leve: %CVF $\geq$ 70%	Ficha de resultado espirométrico
					Sugestivo de restricción moderada %CVF: 60 – 69%	
					Sugestivo de restricción moderada – severa %CVF: 50 – 59%	
					Sugestivo de restricción severa %CVF: 35 – 49%	
					Sugestivo de restricción muy severa %CVF < 35%	

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

Según los resultados que se encuentren es un estudio analítico, porque se determinará el punto corte de índice de actividad en el que exista compromiso pulmonar.

Según la intervención del investigador es un estudio de tipo observacional, pues no se podrán manipular las variables del estudio.

Según el alcance es un estudio clínico retrospectivo, pues se enfocará en el registro de fuente secundario, denominado historia clínica.

Según el número de mediciones de las variables de estudio será transversal, debido a que los datos serán tomados en un único momento.

Según el momento de la recolección de datos estudio de fuente secundaria, ya que se usará la historia clínica como unidad de análisis.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Consiste en todo paciente diagnosticado de artritis reumatoide de forma reciente (menor a 3 meses de diagnóstico) en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el 2017.

#### **Población de estudio**

Todos los pacientes del universo serán incluidos en el estudio.

#### **Tamaño de la muestra**

El Tamaño estará determinado por la población, pues se usará la totalidad de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Según los registros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en 2018, se hospitalizaron un total 250 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

### **Muestreo o selección de la muestra**

La muestra será tipo censal, pues se trabajará con todos los pacientes con Artritis reumatoide, que se hospitalicen en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Paciente con reciente diagnóstico (menor de tres meses) de artritis reumatoide en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por el servicio de reumatología o medicina interna.
- Pacientes que aún no inicien tratamientos inmunosupresores o con inmunomoduladores.
- Pacientes sin comorbilidades o antecedentes pulmonares (cirugías, enfermedades secuelares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad pulmonar intersticial difusa previa diagnosticada).

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnósticos diferentes al de artritis reumatoide.
- Pacientes que tengan comorbilidades asociadas reumatológicas (Síndrome de solapamiento).
- Pacientes que además de recibir tratamiento en el hospital, sean manejados por otras entidades médicas.
- Pacientes que no cuenten con el registro de historias clínicas completas.

### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

La técnica será la revisión exhaustiva de las historias clínicas de pacientes. Para tal propósito se presentará el anteproyecto de investigación al comité de investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para obtener el permiso para acceder a las mismas.

Se revisará en las estadísticas del hospital los casos, y posteriormente se enviará conjuntamente con la aprobación del comité de investigación una solicitud a archivo para tener las historias clínicas seleccionadas.

La fuente secundaria denominada historia clínica, será revisada, si faltase información, no se acudirá a la fuente primaria. Posteriormente se devolverá la historia clínica a archivo para su resguardo.

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

El instrumento de recolección será una ficha de recolección donde se ha contemplado todas las variables operacionalizadas para determinar la asociación entre la alteración de función pulmonar y el grado de actividad de la artritis reumatoide.

La recolección de datos se dará en el archivo central de las historias clínicas, mediante la búsqueda y revisión de las mismas. El investigador se dedicará a tiempo completo a la búsqueda, revisión, llenado de fichas y base de datos durante el periodo de junio- diciembre de 2019.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

La información se almacenará en una base de datos, la cual será llenada por doble entrada, para poder detectar errores en la digitación de los datos, así mismo se presentarán gráfica y tablas de los datos, según la naturaleza de la variable. Se analizarán las medidas de tendencia central según la curva de normalidad que presenten, la cual será evaluada por el estadístico de Shapiro Wilk. Para encontrar la asociación entre la variable dependiente e independiente de naturaleza cualitativa se usará chi cuadrado; sin embargo, si no cumple los criterios para este estadístico, se reemplazará por la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas por la naturaleza del muestreo serán evaluadas por pruebas no paramétricas, en este caso será la Prueba U de Mann Whitney. El paquete estadístico escogido para realizar el análisis será el programa STATA 12.0.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Nuestro estudio no atenta contra los derechos de los participantes, puesto que sólo evaluará historias clínicas obteniendo datos de ellas, motivo por el cual se le solicitará al comité de investigación, la exoneración de la revisión por el comité de ética del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## CRONOGRAMA

Pasos	2017						
	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del plan de tesis	X						
Aprobación del proyecto de tesis	X						
Recolección de datos		X	X				
Procesamiento y análisis de datos			X				
Elaboración del informe				X			
Revisión y aprobación de la tesis					X		
Sustentación						X	
Publicación del artículo científico							X



## PRESUPUESTO

Para realizar el presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Asesoría metodológica</b>	500.00
<b>Asesoría estadística</b>	500.00
<b>Adquisición de software</b>	900.00
<b>Utilería</b>	100.00
<b>Impresiones</b>	50.00
<b>Logística</b>	100.00
<b>Traslados</b>	100.00
<b>TOTAL</b>	<b>2250.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. septiembre de 2008;63 Suppl 5:v1-58.
2. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis*. abril de 1986;133(4):574-80.
3. Dieppe P. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases Second Edition*. AJ Silman, MC Hochberg (eds). Oxford: Oxford University Press, 2001, pp. 377, £95.00. ISBN: 0192631497. *Int J Epidemiol*. 1 de octubre de 2002;31(5):1079-80.
4. (PDF) EPISER 2000: Prevalence of rheumatic diseases in the Spanish population. Methodology, recruitment results, and population characteristics [Internet]. ResearchGate. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/288419266\\_EPISER\\_2000\\_Prevalence\\_of\\_rheumatic\\_diseases\\_in\\_the\\_Spanish\\_population\\_Methodology\\_recruitment\\_results\\_and\\_population\\_characteristics](https://www.researchgate.net/publication/288419266_EPISER_2000_Prevalence_of_rheumatic_diseases_in_the_Spanish_population_Methodology_recruitment_results_and_population_characteristics)
5. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2011;183(3):372-8.
6. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. agosto de 2001;56(8):622-7.
7. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina OD, Scheines E, Rillo O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: a capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. octubre de 2010;16(7):317-21.
8. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. marzo de 2004;31(3):594-7.
9. Muñetón GA, Quintana G. La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol*. 1 de septiembre de 2015;22(3):145-7.
10. Medina M, Acevedo-Vasquez E, Gutierrez C, Perich R, Sanchez-Torres A, De Leon DP, et al. LOW PREVALENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN AN URBAN MESTIZO POPULATION: 15. *JCR J Clin Rheumatol*. agosto de 2006;12(4):S5.

11. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Donnelly SC. Rheumatoid Arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur J Intern Med.* 1 de octubre de 2013;24(7):597-603.
12. Natalini JG, Swigris JJ, Morisset J, Elicker BM, Jones KD, Fischer A, et al. Understanding the determinants of health-related quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2017;127:1-6.
13. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Uden JHV, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 1 de junio de 2010;35(6):1322-8.
14. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Reumatol Clin.* abril de 2012;8(2):68-71.
15. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med.* noviembre de 2012;106(11):1591-9.
16. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology.* julio de 2004;232(1):81-91.
17. Lee H-K, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J-Y, Colby TV, et al. Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest.* 1 de junio de 2005;127(6):2019-27.
18. Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, Myers JL, Tuder R, Cool CD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir Med.* agosto de 2013;107(8):1247-52.
19. Nurmi HM, Kettunen H-P, Suoranta S-K, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Selander TA, et al. Several high-resolution computed tomography findings associate with survival and clinical features in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2018;134:24-30.
20. Haye Salinas, M. J., Retamozo, S., Vitorazzi, L., Peano, N., Díaz Cuiza, P. E., Castaños Menescardi, M. S., ... & Alvarellos, A. (2013). Anticuerpo anticitrulina y manifestaciones extra articulares en artritis reumatoidea. *MEDICINA (Buenos aires)*, 73(1), 21-25.
21. Quintero Rodríguez HJ, Pila Pérez R, Pila Peláez R, Hernández Benedicto R. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. *Rev Arch Méd Camagüey.* febrero de 2008;12(1):0-0.
22. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis.* agosto de 1976;35(4):357-60.
23. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 15 de septiembre de 2001;358(9285):903-11.

24. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* agosto de 2003;62(8):722-7.
25. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(9):532-42.
26. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de mayo de 2003;167(10):1410-5.
27. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu H-P, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 28 de enero de 2008;168(2):159-66.
28. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* agosto de 1997;156(2 Pt 1):528-35.
29. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiological abnormalities. *Arthritis Rheum.* octubre de 1996;39(10):1711-9.
30. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, Mikuls TR, Dellaripa PF, Oddis CV, et al. Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* abril de 2013;65(4):869-79.
31. 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 Oxf Engl.* septiembre de 2014;53(9):1676-82.
32. Rajasekaran BA, Shovlin D, Lord P, Kelly CA. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatol Oxf Engl.* septiembre de 2001;40(9):1022-5.
33. Okudan B, Sahin M, Ozbek FM, Keskin AU, Cüre E. Detection of alveolar epithelial injury by Tc-99m DTPA radioaerosol inhalation lung scan in rheumatoid arthritis patients. *Ann Nucl Med.* septiembre de 2005;19(6):455-60.
34. Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax.* abril de 1993;48(4):334-8.
35. Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest.* agosto de 1995;108(2):311-5.
36. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* enero de 2015;67(1):28-38.

37. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* abril de 2014;43(5):613-26.
38. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Xaubet A, Bosch X, BIOGEAS Study Group. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med.* mayo de 2011;124(5):386-94.
39. Lake F, Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med.* abril de 2014;35(2):222-38.
40. Cottin V. Pragmatic prognostic approach of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* junio de 2010;35(6):1206-8.
41. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* febrero de 1995;24(4):242-54.
42. Yazdani A, Singer LG, Strand V, Gelber AC, Williams L, Mittoo S. Survival and quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* mayo de 2014;33(5):514-20.
43. Ostor AJK, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DGI. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ.* 27 de noviembre de 2004;329(7477):1266.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>COMPROMISO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI 2017</p>	<p>¿Cuál es la relación entre el grado de compromiso funcional pulmonar y el índice de actividad de la artritis reumatoide en pacientes con diagnóstico reciente de Artritis Reumatoide en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2017?</p>	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Determinar la relación entre el grado de compromiso funcional pulmonar y el índice de actividad de la artritis reumatoide en pacientes con diagnóstico reciente de artritis reumatoide en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2017</p> <hr/> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>Determinar un punto de corte en la escala de Índice de actividad (determinado por la escala DAS 28) en el cual se evidencie compromiso pulmonar.</p> <p>Describir los diversos grados de compromiso funcional pulmonar en pacientes con diagnóstico reciente de artritis reumatoide.</p> <p>Determinar la proporción de pacientes con artritis reumatoide que desarrollan alteración funcional pulmonar al momento del diagnóstico.</p>	<p>Analítico</p> <p>Observacional</p> <p>Retrospectivo</p> <p>Trasversal</p>	<p>Pacientes con diagnóstico reciente de artritis reumatoide y compromiso pulmonar en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2017.</p> <p>Se revisará historias clínicas para el posterior llenado de fichas de recolección de datos la cual se ingresará a una base de datos posteriormente analizada por el programa Stata.</p>	<p>Ficha de recolección de datos propia validada por expertos.</p>

## FICHA DE RECOLECCIÓN

### COMPROMISO PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDE HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2017

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M\_ F\_

Índice Tabáquico: \_\_\_\_ paquete/año

Antecedentes de artritis reumatoide en la familia: Si\_ No\_

Uso de biomasa en casa: Si\_ No\_

---

#### LABORATORIO

PCR: \_\_\_\_ mg/dl

VSG: \_\_\_\_ mm/hora

Factor Reumatoide: \_\_\_\_ mg/dl

Ac. Anti Péptido Citrulinado: \_\_\_\_ mg/dl

---

#### ESCALA DE DISNEA mMRC:

\_\_ **Grado 0:** La disnea se produce solo con un gran esfuerzo físico

\_\_ **Grado 1:** La disnea se produce al andar deprisa en llano o al subir una pendiente poco pronunciada

\_\_ **Grado 2:** La disnea imposibilita mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, u obliga a detenerse o descansar al andar en llano al propio paso

\_\_ **Grado 3:** Tiene que detenerse a descansar al andar ~100 m o a los pocos minutos de andar en llano

\_\_ **Grado 4:** La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades tales como vestirse o desvestirse

---

#### Índice de actividad de artritis reumatoide

Número de articulaciones dolorosas: \_\_\_\_

Número de articulaciones inflamadas: \_\_\_\_

Valor del VSG: \_\_\_\_

Salud Global de la Paciente: \_\_\_\_ (Valorada en la historia clínica, 0 -100)

---

#### Grado de compromiso pulmonar (Espirometría)

Valores:

VEF1: \_\_\_\_ FVC: \_\_\_\_ VEF1/FVC: \_\_\_\_