



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, enero 2021

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Kenny Buitrago Toro, con C.C. No. 1088284711, John Jairo Correa Aldana, con C.C. No. 1097395343, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado Hallazgos imagenológicos Pleuro-pulmonares en pacientes con Artritis Reumatoide en un Centro de referencia del Sur de Colombia (2020) presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Interna;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

John Jon Carr A.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

[Signature]

Vigilada Mineducación



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Hallazgos imagenológicos Pleuro-pulmonares en pacientes con Artritis Reumatoide en un Centro de referencia del Sur de Colombia (2020)

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Buitrago Toro	Kenny
Correa Aldana	John Jairo

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Motta Quimbaya	Orfa Yaneth
Alarcón Reyes	Carlos Alberto
Tole Trujillo	Diego Alejandro
Leiva Panqueva	Lina María

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Medicina Interna

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Medicina Interna

CIUDAD: Neiva AÑO DE PRESENTACIÓN: 2021 NÚMERO DE PÁGINAS: 94



TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general_X_
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|---|----------------------------|
| 1. Artritis reumatoide | Arthritis Rheumatoid |
| 2. Colombia | Colombia |
| 3. Enfermedades pulmonares intersticiales | Lung Diseases Interstitial |
| 4. Tomografía computarizada por Rayos X | Tomography X-Ray Computed |
| 5. Neumopatía | Pneumopathy |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción: La artritis reumatoide es una condición clínica, prototipo de las enfermedades autoinmunes, en la cual a pesar de que el blanco tipo de la enfermedad son las pequeñas articulaciones el compromiso sistémico es extenso, siendo el pulmón uno de los principales focos de lesión extrarticular.

Metodología y análisis estadístico: Estudio descriptivo, transversal, prospectivo en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide bajo criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010. Variables paraclínicas (Factor reumatoide, péptido citrulinado, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación globular, hemograma), clínicas (DAS 28, CDAI) y epidemiológicas fueron obtenidas para su respectiva correlación con hallazgos por tomografía de tórax de alta resolución.



Resultados: 30 pacientes fueron incluidos de los cuales el 90 % fueron mujeres con una edad media de 56.4 años y un tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 96 meses desde el diagnóstico. Hallazgos tomográficos anormales fueron documentados en un 83.3% prevaleciendo las bronquiectasias (56.7%), atrapamiento aéreo (40%) y el patrón de neumonía intersticial usual (26.7%) existiendo una correlación de este último con el péptido citrulinado en un 100% de los casos. El antecedente de tabaquismo se documentó en un 26.6% asociándose a neumopatía (p 0.014) así como valores elevados de CDAI y DAS 28 (p 0.05).

Conclusiones: La neumopatía documentada por imágenes en el paciente asintomático respiratorio con artritis reumatoide es frecuente. El género femenino, tener escalas elevadas de CDAI y DAS 28 y el antecedente de tabaquismo se correlacionaron con neumopatía. Existe una tendencia importante en cuanto a la positividad del péptido citrulinado y el factor reumatoide como predictores de patrones específicos de enfermedad pulmonar intersticial, primordialmente el de neumonía intersticial usual. La realización de imágenes pulmonares por tomografía durante el seguimiento de pacientes con artritis reumatoide permite adoptar tratamientos tempranos, evitando progresión de enfermedad y limitación funcional.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Introduction: Rheumatoid arthritis is a clinical condition, prototype of autoimmune diseases, in which despite the fact that small joints are the typical target of the disease, the systemic involvement is extensive, with the lung being one of the main components of extra-articular injury.

Methodology and statistical analysis: Descriptive, cross-sectional, prospective study in which patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis were included under the ACR / EULAR 2010 classification criteria. Paraclinical variables (rheumatoid factor, citrullinated peptide, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, hemogram), clinical variables (DAS 28, CDAI) and epidemiological variables were obtained for their respective correlation with findings by high resolution chest tomography.

Results: 30 patients were included, of which 90% were women with a mean age of 56.4 years and an average time of evolution of disease of 96 months from diagnosis. Abnormal tomographic findings were documented in 83.3%. Bronchiectasis (56.7%), air trapping (40%) and usual interstitial pneumonia pattern (26.7%) were identified, with a correlation of the latter with citrullinated peptide in 100% of patients. History of smoking was documented in 26.6%, associated with imagenological pneumopathy (p 0.014) as well as high CDAI and DAS 28 values (p 0.05).

Conclusions: Image-documented lung disease in asymptomatic respiratory patients with rheumatoid arthritis is frequent. Female gender, having elevated CDAI and DAS 28 scales and a history of smoking were correlated with lung disease. There is an important trend regarding the positivity of citrullinated peptide and rheumatoid factor as predictors of specific patterns of interstitial lung disease, primarily usual interstitial pneumonia. Pulmonary tomography imaging is recommended during the follow-up of patients with rheumatoid



arthritis allows the adoption of early treatments, avoiding disease lung progression and functional limitation.

APROBACION DE LA TESIS

Giovanni Caviedes Pérez
Nombre Presidente Jurado:

Firma:

Nombre Jurado: Carol Padua Salcedo

Firma:

Nombre Jurado: Juan Diego Dominguez Ruiz

Firma:

HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS PLEURO-PULMONARES EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN CENTRO DE REFERENCIA DEL SUR DE
COLOMBIA (2020)

KENNY BUITRAGO TORO
JOHN JAIRO CORREA ALDANA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2021

HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS PLEURO-PULMONARES EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN CENTRO DE REFERENCIA DEL SUR DE
COLOMBIA (2020)

KENNY BUITRAGO TORO
JOHN JAIRO CORREA ALDANA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Medicina Interna

Asesores temáticos

ORFA YANETH MOTTA QUIMBAYA
Médico Especialista en medicina interna y reumatología

CARLOS ALBERTO ALARCÓN REYES
Médico Especialista en medicina interna y reumatología

DIEGO ALEJANDRO TOLE TRUJILLO
Médico Especialista en Radiología e Imágenes Diagnosticas

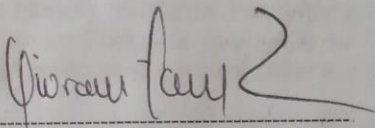
Asesor metodológico

LINA MARIA LEIVA PANQUEVA
Médico Especialista en Epidemiología

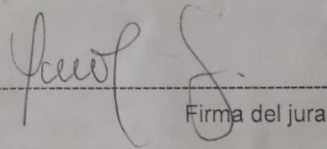
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2021

Nota de aceptación:

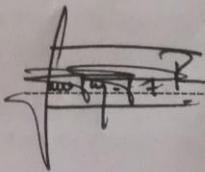
Aprobado.



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado



Firma del jurado

Neiva, enero del 2021.

DEDICATORIA

A nuestras familias cuyo tiempo hemos reducido en demasía para formarnos en lo que amamos, lejos de nuestra zona de confort y que cuando el silencio abunda sabemos que están ahí.

A nuestras musas que son a la vez arte y ciencia.

A todas aquellas personas de las que hacemos parte en sus recuerdos.

A nuestros pacientes que son el objeto de nuestro sempiterno proceso formativo.

John Jairo
Kenny

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen de manera especial:

A los doctores Orfa Yaneth Motta Quimbaya, Carlos Alberto Alarcón Reyes, Diego Alejandro Tole Trujillo, Lina María Leiva, por sus valiosos aportes a lo largo de la realización de este proyecto. Su estímulo y cotidianidad en su actuar médico han pulido nuestro carácter como médicos internistas.

Al personal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y a la Universidad Sur colombiana Facultad de Salud, por su invaluable aporte dentro de nuestra formación.

A los pacientes, que desde el anonimato son la base y fin último de nuestra razón de ser.

A todos los participantes gracias, gracias.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	14
1. JUSTIFICACIÓN	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	20
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4. ANTECEDENTES	22
5. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	25
5.1 GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA	25
5.2 PATOGENESIS	26
5.2.1 Aspectos genéticos	26
5.2.2 Aspectos ambientales	27
5.2.3 Sistema inmune	28

		pág.
5.3	CONSECUENCIAS SISTÉMICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	29
6.	DISEÑO METODOLÓGICO	43
6.1	TIPO DE ESTUDIO	43
6.2	POBLACIÓN Y MUESTRA	43
6.2.1	Criterios de inclusión	43
6.2.2	Criterios de exclusión	43
6.2.3	Tipos de sesgos	44
6.3	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	44
6.3.1	Instrumento de recolección	44
6.3.2	Codificación, tabulación procesamiento de la información	45
6.4	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	46
6.5	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	51
6.6	ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN	51
7.	MARCO BIOÉTICO	52
8.	RESULTADOS	53
9.	DISCUSIÓN	70

	pág.
10. CONCLUSIONES	77
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	78
ANEXOS	89

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide	32
Tabla 2	Patrones tomográficos de neumonía intersticial usual	36
Tabla 3	Compromiso pulmonar asociado a medicamentos utilizados para la AR	41
Tabla 4	Características sociodemográficas de pacientes con artritis reumatoide atendidos en la consulta externa del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo	54
Tabla 5	Características clínicas de pacientes con artritis reumatoide y evaluados para neumopatía por tomografía de alta resolución	55
Tabla 6	Características clínicas y serológicas de la actividad de la artritis reumatoide	56
Tabla 7	Hallazgos tomográficos en pacientes asintomáticos respiratorios con artritis reumatoide evaluados en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo de forma ambulatoria	61
Tabla 8	Correlación de hallazgos tomográficos y positividad del péptido citrulinado	63
Tabla 9	Correlación de hallazgos tomográficos y positividad del factor reumatoide	65
Tabla 10	Distribución según el género, el antecedente de tabaquismo y los hallazgos tomográficos	67

LISTA DE GRAFICAS

	pág.	
Grafica 1	Factor reumatoide de pacientes con artritis reumatoide atendidos en la consulta de reumatología del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo	57
Grafica 2	Estratificación del péptido citrulinado por valores de referencia	57
Grafica 3	Correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de neumopatía por imágenes	58
Grafica 4	Correlación entre el valor de la VSG y hallazgos anormales a la tomografía de tórax de alta resolución	59
Grafica 5	Correlación de valores de proteína C reactiva y hallazgos anormales a la tomografía de tórax de alta resolución	60
Grafica 6	Agrupación de hallazgos tomográficos de pacientes con artritis reumatoide	62
Grafica 7	Correlación del valor del péptido citrulinado con anormalidades en la tomografía de tórax de alta resolución	66
Grafica 8	Medicamentos utilizados en pacientes con artritis reumatoide	68
Grafica 9	Esquemas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide atendidos ambulatoriamente en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo	68

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Consentimiento informado	90

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una condición clínica, prototipo de las enfermedades autoinmunes, en la cual a pesar de que el blanco tipo de la enfermedad son las pequeñas articulaciones el compromiso sistémico es extenso, siendo el pulmón uno de los principales focos de lesión extrarticular.

Metodología y análisis estadístico: Estudio descriptivo, transversal, prospectivo en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide bajo criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010. Variables paraclínicas (Factor reumatoide, péptido citrulinado, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación globular, hemograma), clínicas (DAS 28, CDAI) y epidemiológicas fueron obtenidas para su respectiva correlación con hallazgos por tomografía de tórax de alta resolución.

Resultados: 30 pacientes fueron incluidos de los cuales el 90 % fueron mujeres con una edad media de 56.4 años y un tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 96 meses desde el diagnóstico. Hallazgos tomográficos anormales fueron documentados en un 83.3% prevaleciendo las bronquiectasias (56.7%), atrapamiento aéreo (40%) y el patrón de neumonía intersticial usual (26.7%) existiendo una correlación de este último con el péptido citrulinado en un 100% de los casos. El antecedente de tabaquismo se documentó en un 26.6% asociándose a neumopatía ($p = 0.014$) así como valores elevados de CDAI y DAS 28 ($p = 0.05$).

Conclusiones: La neumopatía documentada por imágenes en el paciente asintomático respiratorio con artritis reumatoide es frecuente. El género femenino, tener escalas elevadas de CDAI y DAS 28 y el antecedente de tabaquismo se correlacionaron con neumopatía. Existe una tendencia importante en cuanto a la positividad del péptido citrulinado y el factor reumatoide como predictores de patrones específicos de enfermedad pulmonar intersticial, primordialmente el de neumonía intersticial usual. La realización de imágenes pulmonares por tomografía durante el seguimiento de pacientes con artritis reumatoide permite adoptar tratamientos tempranos, evitando progresión de enfermedad y limitación funcional.

Palabras claves. Artritis reumatoide; Colombia; enfermedades pulmonares intersticiales; tomografía computarizada por Rayos X, neumopatía.

SUMMARY

Introduction: Rheumatoid arthritis is a clinical condition, prototype of autoimmune diseases, in which despite the fact that small joints are the typical target of the disease, the systemic involvement is extensive, with the lung being one of the main components of extra-articular injury.

Methodology and statistical analysis: Descriptive, cross-sectional, prospective study in which patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis were included under the ACR / EULAR 2010 classification criteria. Paraclinical variables (rheumatoid factor, citrullinated peptide, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, hemogram), clinical variables (DAS 28, CDAI) and epidemiological variables were obtained for their respective correlation with findings by high resolution chest tomography.

Results: 30 patients were included, of which 90% were women with a mean age of 56.4 years and an average time of evolution of disease of 96 months from diagnosis. Abnormal tomographic findings were documented in 83.3%. Bronchiectasis (56.7%), air trapping (40%) and usual interstitial pneumonia pattern (26.7%) were identified, with a correlation of the latter with citrullinated peptide in 100% of patients. History of smoking was documented in 26.6%, associated with imagenological pneumopathy (p 0.014) as well as high CDAI and DAS 28 values (p 0.05).

Conclusions: Image-documented lung disease in asymptomatic respiratory patients with rheumatoid arthritis is frequent. Female gender, having elevated CDAI and DAS 28 scales and a history of smoking were correlated with lung disease. There is an important trend regarding the positivity of citrullinated peptide and rheumatoid factor as predictors of specific patterns of interstitial lung disease, primarily usual interstitial pneumonia. Pulmonary tomography imaging is recommended during the follow-up of patients with rheumatoid arthritis allows the adoption of early treatments, avoiding disease lung progression and functional limitation.

Key words. Arthritis, Rheumatoid; Colombia; Lung Diseases, Interstitial; Tomography, X-Ray Computed, Pneumopathy.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes constituyen un grupo de patologías en las cuales una respuesta exagerada a autoantígenos deriva en la lesión o disfunción orgánica que pueden derivar en compromiso multisistémico. Un fuerte componente inflamatorio con infiltración de linfocitos y macrófagos está presente en la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, mientras en otras patologías de índole autoinmune como la miastenia gravis el componente infiltrativo por linfocitos es escasa.⁽¹⁾

La asociación de las enfermedades autoinmunes con el estatus socio económico dado por el incremento en la frecuencia de aparición de estas en países desarrollados asociado a estudios observacionales en poblaciones migratorias ponen de manifiesto que el componente ambiental, nutricional y genético (microRNA que regula aproximadamente el 90% de genes codificantes de proteínas del sistema inmune innato y adaptativo) juegan un papel importante en la génesis de la enfermedad autoinmune. Tabaquismo, consumo de café, infecciones bacterianas y virales (citomegalovirus y Epstein-Barr), radiación ultravioleta, vacunación, intoxicación por metales como mercurio y plata han sido todos en algún momento relacionados como desencadenantes de la patología.⁽²⁻⁴⁾

Históricamente las enfermedades autoinmunes se han considerado entidades poco frecuentes. Sin embargo, se ha observado un aumento en la incidencia y prevalencia siendo esta última de 5% en la población a nivel global, especialmente para artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca y miastenia gravis.^(5, 6)

El género guarda especial importancia en la patología autoinmune dado que para la mayoría de ellas existe una clara predilección por el género femenino con una tendencia a acentuarse con el paso de los años. Diferencia marcada se observa en el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren con una proporción de 9:1, para la esclerosis múltiple de 3:1 y otras más equilibradas como la artritis reumatoide 2:1 y el síndrome de Guillain Barré 1:1 con tendencias variables de acuerdo con el grupo poblacional estudiado. La susceptibilidad de género se ha estudiado y modelos animales han demostrado una mayor reactividad inmune que se traduciría en mayor resiliencia frente a infecciones, pero mayor predisposición a autoinmunidad. De la misma manera se ve fuertemente influenciado por etapas de alta carga hormonal como la pubertad y el embarazo, en esta última con disminución marcada de la carga de enfermedad secundaria a artritis reumatoide por aumento en citoquinas antiinflamatorias y predominio de la actividad de

linfocitos T helper 2 en contraposición a la menopausia en donde hay mayor discapacidad funcional.⁽¹⁾

La naturaleza destructiva de las enfermedades autoinmunes obliga a un estudio multidisciplinar en el que se entrelazan los campos de la inmunología, reumatología, epidemiología, genética entre otros con el fin de detectar población vulnerable y tomar medidas frente a factores modificables, disminuyendo la probabilidad de aparición del trastorno inmune o retrasando su aparición, adentrándose en la medicina de precisión, como en el caso del lupus eritematoso sistémico en el cual se ha documentado la aparición de autoanticuerpos hasta 7 años antes de la aparición de síntomas.⁽⁷⁾

La artritis reumatoide es una patología autoinmune frecuente a nivel global, caracterizada por un patrón inflamatorio crónico articular con destrucción estructural ósea de la cual pueden derivar un gran número de pacientes con afección extra articular, tomando especial relevancia la neumopatía asociada. La artritis reumatoide tiene una incidencia variable entre 9 a 50 casos por 100.000 habitantes y una prevalencia que puede sobrepasar el 1.4% de la población general, asociada a una disminución de hasta 10 años en la expectativa de vida. El desencadenamiento de la enfermedad es multifactorial y se han asociado tanto por factores genéticos tales como HLA de clase II DR4, DR1 y HLA de clase III así como exposicionales e infecciosos.^(6, 8)

El diagnóstico preciso de esta entidad no solo acarrea conductas terapéuticas predefinidas por consensos internacionales de acuerdo a las características clínicas de cada paciente, sino también conlleva un estimado pronóstico en términos de mortalidad, entendiendo que comparativamente con la población general la mortalidad aumenta un 54%, especialmente impulsada por la patología cardiovascular, cáncer y enfermedad respiratoria.^(9, 10)

La neumopatía asociada a esta colagenopatía es frecuente y puede documentarse desde etapas tempranas mediante hallazgos imagenológicos, debido a que las alteraciones en la función pulmonar pueden ser mínimas o estar ausentes en esta fase. La mortalidad puede incrementarse hasta diez veces en pacientes con compromiso pulmonar y su frecuencia se eleva por cada 5 años de evolución de la artritis reumatoide.^(11,12)

Su comportamiento es crónico recidivante con episodios remisión clínica y exacerbaciones lo cual influye directamente en la funcionalidad, autoeficacia y la sensación de desesperanza aprendida, conllevando además un gasto económico elevado a través de costos directos e indirectos asociados con su condición.^(13, 14)

1. JUSTIFICACIÓN

La medicina basada en la evidencia permite al clínico justificar sus prácticas de manera aplicada con el fin de tomar mejores decisiones y siendo consistentes con el conocimiento global, mejorando desenlaces. Esta forma de medicina fundamentado en el conocimiento científico y la evidencia más reciente se basa en estudios aleatorizados y metanálisis que permiten homogenizar resultados con el fin de que estos sean aplicables a nivel global sin embargo particularidades poblacionales y datos no extrapolables pueden llevar a una mala toma de decisiones.⁽²⁹⁾

Las patologías de comportamiento global pueden tener discrepancias en cuanto sus características clínicas en términos de presentación, edad de inicio de síntomas, severidad y extensión de la enfermedad e inclusive respuesta al tratamiento de acuerdo a factores geo poblacionales o ex posicionales dentro de espacios teóricamente reducidos como se ha demostrado en estudios en Finlandia, Estados Unidos y Francia.⁽³⁰⁻³²⁾

En el proceso de generación de conocimiento estudios de gran magnitud epidemiológica inducen la globalización de sus resultados, sin embargo por lo general derivan de estudios locales que no solo fundamentan la base de ellos sino también el conocimiento del comportamiento puntual de la población objetivo local lo cual permite no solo una mejor práctica clínica local, mejor dirigida, sino el diseño e implementación de políticas institucionales o regionales con el fin de prestar un mejor servicio, mejorando desenlaces.⁽³³⁾

Al caracterizar la población con artritis reumatoide de uno de los centros de más prestigio a nivel regional permitirá conocer exactamente el tipo de población a la cual se enfrenta el clínico encargado de su tratamiento a nivel loco regional conociendo las particularidades clínicas de la región. Así mismo el apartado paraclínico permitirá a partir de un tamaño de muestra significativo la prevalencia de auto anticuerpos y marcadores inflamatorios los cuales no solo se interpretan a la luz del adecuado control clínico representado serológicamente sino la predisposición a compromiso extrarticular en esta cola genopatía.

Por otra parte, de la asociación de hallazgos clínicos y paraclínicos con la documentación de neumopatía por imágenes permitirá generar cambios comportamentales en el personal médico encargados de la atención en salud de estos individuos ya que basado en asociaciones estadísticas se establecerán factores de causalidad que aumenten la probabilidad de neumopatía secundaria a

autoinmunidad derivando en acciones que disminuyan la progresión de la enfermedad además de permitir realizar diagnósticos más tempranos por tamizajes oportunos con sustento clínico y de esta manera implementar intervenciones puntuales conociendo factores predisponentes para nuestra población e impactando con resultados tangibles en el paciente.

Los principales beneficiados serán los pacientes tanto del estudio como atendidos posterior a su finalización ya que al adoptar intervenciones tempranas y diagnósticos oportunos fundamentados en score clínicos validados se reducirá la velocidad de progresión de la enfermedad, con daño puntualmente pulmonar, mejorando su calidad de vida.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una patología de afección mundial e incidencia creciente propiciado por un mejor entendimiento de la enfermedad y su asociación a la descripción clásica de patología inflamatoria crónica poli articular simétrica y al compromiso extrarticular extenso que puede desencadenar y derivar en síntomas incapacitantes con limitación física, búsqueda de atención médica constante, peor calidad de vida y peor pronóstico de este grupo poblacional.⁽²⁶⁾

Las complicaciones extra articulares por artritis reumatoide son extensas con mecanismos fisiopatológicos no del todo dilucidados pero que al controlar la vorágine inmunomediada propia del fenómeno inflamatorio crónico ceden y disminuyen su progresión con lesiones que en muchas oportunidades pueden identificarse tardíamente y con poca probabilidad de regresión, aunque el pronóstico ha mejorado en las últimas dos décadas.⁽²⁶⁾

Está bien establecido su asociación con enfermedad cardiovascular, especialmente coronariopatía, falla cardíaca, valvulopatía y fibrilación auricular. La vía aérea superior frecuentemente se ve afectada por traqueo malacia, subluxación atlanto axoidea, artritis temporomandibular y cricoaritenoidea. A nivel neurológico se ha aseverado su asociación con mielitis transversa, así como favorecer enfermedad renal crónica, hemorragia gastrointestinal, síndrome anti fosfolípidos catastrófico, síndrome de Felty, citopenias, linfomas, insuficiencia adrenal especialmente secundario a uso prolongado de esteroides, epiescleritis, artritis séptica, síndrome de Sjögren entre otros.⁽²⁷⁾

La neumopatía asociada a artritis reumatoide es diversa con prevalencias amplias según los estudios y que abarcan desde el 10 al 67%. Lesiones pueden ser identificadas en imágenes inclusive previo al inicio de los síntomas respiratorios. Esta patología pulmonar no solo deriva de la colagenopatía, sino que también se ve favorecida por infecciones a los cuales existe un riesgo aumentado de base y también al tratamiento. Si bien es conocido que la mortalidad aumenta asociado a mayor compromiso extrarticular no existen guías, algoritmos o escalas validadas claramente definidas que permitan iniciar abordajes óptimos y tempranos en pacientes con diagnósticos tempranos, pudiendo incidir favorablemente en términos pronósticos y funcionales.⁽²⁸⁾

No existen estudios epidemiológicos publicados en revistas indizadas que aborden las características clínicas y de laboratorio de pacientes con artritis reumatoide propios del sur de Colombia y menos aún su correlación con neumopatía propia

de la enfermedad autoinmune o derivada de su tratamiento. Estudios nacionales y reportes de alto costo estiman incidencias bajas de 8.6 casos por 100.000 comparado con otros departamentos como Norte de Santander que dobla este valor, probablemente secundario al subregistro y falta de motivación por el estudio de esta patología.

2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existen parámetros clínicos, de laboratorios o imagenológicos propios de pacientes del sur de Colombia con diagnóstico de artritis reumatoide que tengan una mayor asociación con neumopatía secundario al trastorno inmune?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la correlación de los aspectos clínicos y serológicos con hallazgos imagenológicos pulmonares de pacientes con artritis reumatoide en un centro de referencia del sur de Colombia del 1 de enero 2020 al 31 de diciembre 2020.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir socio demográficamente los pacientes que asisten a la consulta externa de un centro de referencia del sur de Colombia con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide.

Caracterizar serológicamente los pacientes con artritis reumatoide confirmada de una muestra significativa para la región.

Identificar patrones de presentación imagenológicos pulmonares de pacientes con artritis reumatoide captados en la consulta externa especializada de reumatología.

Definir la correlación entre hallazgos clínicos, paraclínicos y tiempo de evolución de la enfermedad con lesiones pulmonares identificadas por imágenes.

Determinar la asociación de los tratamientos prescritos y los hallazgos radiológicos propios de la artritis reumatoide.

4. ANTECEDENTES

La artritis reumatoide se caracteriza por inflamación sistémica y sinovial persistente que evoluciona a complicaciones articulares y sistémicas con incapacidad progresiva, muerte temprana y alto costo socioeconómico si no es intervenida a tiempo. La prevalencia de la enfermedad oscila entre 0.3 a 6% en la población general presentando diferencias geográficas y étnicas.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Las consecuencias del proceso inflamatorio sistémico que caracteriza la artritis reumatoide incluyen compromiso de órganos extra articulares. En estudios retrospectivos se ha evidenciado que hasta 15% de los pacientes con artritis reumatoide desarrollan en algún momento de la enfermedad manifestaciones extra articulares severas incluyendo enfermedad pleuro-pulmonar.⁽¹⁸⁾ La prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide es muy variable oscilando entre 1 a 58%. El riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar intersticial es más alto en cohortes de pacientes con artritis reumatoide que en cohortes de personas sin la patología (7.7% versus 0.9% respectivamente).⁽¹⁹⁾

En Minnesota - Estados Unidos se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 181 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociado a artritis reumatoide, el objetivo era caracterizar esta cohorte de pacientes. Encontraron que el 96% eran caucásicos, 48% eran de sexo femenino y 63% tenían antecedente de tabaquismo. La media de edad del diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial fue de 67.4 años (DE 9.9), el tiempo medio desde el diagnóstico de artritis reumatoide a compromiso pulmonar fue de 4.9 años. Los patrones imagenológicos encontrados fueron neumonía intersticial usual (NIU) en 54% de los pacientes, neumonía intersticial no específica (NINE) en 40% de pacientes y neumonía de organización criptogénica (NOC) en el 6% de los pacientes. La edad y la duración de la enfermedad fueron predictores de mortalidad prematura en análisis multivariados.⁽²⁰⁾

Un estudio prospectivo, longitudinal, observacional realizado en Boston - Estados Unidos, evaluó la prevalencia y los factores de riesgo para enfermedad pulmonar intersticial en 190 pacientes con artritis reumatoide e indicación clínica de tomografía de tórax. Se encontró una media de edad de 64.2 años (DE: 11.8), 80% de la población fue del sexo femenino y 75.3% fueron clasificados como artritis reumatoide seropositiva. El compromiso pleuro - pulmonar fue detectado en el 28.4% de la población. El 15.8% tenían enfermedad pulmonar intersticial, el 14.2% tenían bronquiectasias, 9.5% tenían enfermedad pleural. EL compromiso pleuro-pulmonar fue reportado tanto en el subgrupo de pacientes seropositivos

como seronegativos (28.7% vs. 27.7%, $p = 1.00$). El 44.4% de los pacientes con compromiso pleuro-pulmonar relacionado a artritis reumatoide murieron durante una media de seguimiento de 7 años con un HR: 5.35 (95%IC 0.72- 39.9) para mortalidad comparado con tomografía de tórax normal. ⁽²¹⁾

Un estudio realizado a partir de la cohorte de pacientes con artritis reumatoide BRASS (Brigham RA Sequential Study) en Massachusetts - Estados Unidos, evaluó la relación entre la actividad de la enfermedad mediante el DAS-28 y el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial asociado a artritis reumatoide. El compromiso pulmonar fue evaluado mediante tomografía computada de tórax con indicación clínica. Entre 1419 pacientes la media de edad fue de 55.8 años (DE: 14.2) y 68.6% fueron seropositivos. Durante una media de seguimiento de 8.9 años (DE: 4.2) se identificaron 85 casos nuevos de enfermedad pulmonar intersticial. La actividad de la enfermedad moderada/alta tuvo un HR de 2.22 (95%IC 1.28- 3.82) para enfermedad pulmonar intersticial asociado a artritis reumatoide comparado con actividad de enfermedad baja/remisión. Por cada unidad de aumento en el DAS-28 el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial incrementó 35% (95% IC 14- 60%). ⁽²²⁾

En China un estudio retrospectivo de 550 pacientes con artritis reumatoide investigó las características clínicas y los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial asociada a la enfermedad. Del total de 550 pacientes el 43.1% le fue documentado y diagnosticado compromiso pulmonar. El 13.5% de la afectación pulmonar ocurrió antes del inicio de artritis reumatoide, el 69.6% ocurrió en los siguientes 10 años del inicio de la enfermedad y el 16.9% ocurrió más allá de los 10 años del inicio de la artritis. Se describió como hallazgos imagenológicos más comunes patrón reticular (57.8%), engrosamiento pleural (57%), opacidades en vidrio esmerilado (53.2%). La proporción de patrón de neumonía intersticial usual fue del 18.6% y de neumonía intersticial no específica del 57.8%. En el análisis de regresión logística se halló que la edad avanzada, el tabaquismo, deshidrogenasa láctica elevada y la seropositividad estaban estrechamente relacionadas con compromiso pleuro-pulmonar asociado a artritis reumatoide. ⁽²³⁾

En Italia, se realizó un estudio de análisis retrospectivo donde se incluyeron 151 pacientes con artritis reumatoide. El objetivo era determinar la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial en tomografía axial computarizada de alta resolución, además valorar la relación de diversos parámetros clínicos y paraclínicos con la aparición del compromiso pulmonar. De los 151 pacientes 70.3% eran mujeres, la edad media fue de 53.4 años (DE: 7.6 años), la media de duración de la enfermedad fue de 7.5 años (DE: 3.8 años). Entre el 60.9%-72.8% eran seropositivos. La media de IMC fue de 26.9 (rango 18.5-44.4). El 96% fueron

tratados con al menos un DMARS. El 19.2% de los pacientes mostraron características tomográficas de enfermedad pulmonar intersticial, de los cuales el 62.1% correspondía a NIU, 24.1% a NINE, 3.5% a NOC; ningún paciente mostró patrón de daño alveolar difuso.⁽²⁴⁾

En México se evaluó si los títulos séricos de anti-CCP2 estaban asociados con la extensión y severidad de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con artritis reumatoide. Comparó 39 pacientes con artritis reumatoide y compromiso pulmonar con 42 pacientes con solo artritis reumatoide. Encontró títulos más altos de anti-CCP2 en los pacientes con artritis reumatoide asociado a enfermedad pulmonar intersticial que en los pacientes con solo artritis reumatoide (77.9 vs 30.2 U/ml, $p < 0.001$).⁽²⁵⁾

En Dinamarca, se realizó un estudio prospectivo entre 2004 y 2016 que pretendía comparar la mortalidad de pacientes con Artritis reumatoide asociado a enfermedad pulmonar intersticial (n: 679) versus pacientes con artritis reumatoide sin compromiso pulmonar (n: 11722). Al analizar resultados encontraron una incidencia de enfermedad pulmonar intersticial de 2.2%; el 34% fueron diagnosticados 1 año previo a 1 año posterior al diagnóstico de artritis reumatoide. Utilizando modelos de regresión de riesgo COX la mortalidad a los 10 años encontrada fue de 60.1% para compromiso pulmonar versus 34.5% para pacientes sin enfermedad pulmonar intersticial.⁽¹¹⁾

Es de resaltar que en Colombia no se han realizado estudios que muestren la prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con artritis reumatoide ni tampoco la caracterización clínica y paraclínica del compromiso pulmonar en los pacientes que lo presentan.

5. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

5.1 GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación sistémica y sinovial persistente dada por la presencia de autoanticuerpos cuya evolución natural sin intervención son las complicaciones articulares y sistémicas con incapacidad progresiva, muerte temprana y alto costo socioeconómico.⁽¹⁵⁾

Desde que se introdujo su nombre a mediados del siglo XIX se han reportado múltiples criterios diagnósticos y/o clasificatorios en un intento de reducir disparidades clínicas y últimamente con el objetivo de lograr un diagnóstico oportuno. Si bien hay descripciones de la enfermedad desde inicios del siglo XIX y su posible asociación con factores genéticos, los primeros criterios diagnósticos fueron reportados en 1956 por un comité creado por la asociación americana de reumatismo cuya presidencia para entonces estaba precedida por Charles Ragan. Seis años más tarde se simplifican dichos criterios para estudios de campo. ^(15, 16, 34)

Desde entonces es por esa variedad de criterios definitorios de AR que se encuentran diversos datos epidemiológicos en cuanto a prevalencia, incidencia, actividad y complicaciones de la enfermedad. La prevalencia de AR oscila entre 0.3 a 6% en la población general, sin embargo, presenta diferencias entre regiones geográficas y etnias. En general Norteamérica y Europa presentan una incidencia anual estimada de 25-50/ 100.000 personas y una prevalencia que oscila entre 0.5 a 1%; en nativos norteamericanos la prevalencia puede llegar a 6.8%, entre tanto en países como Francia es del 0.3%.^(16, 17, 35)

En Colombia el tiempo promedio desde el inicio de la enfermedad a el diagnóstico es de 7.96 años y hasta 23.8% de los pacientes con artritis reumatoide no tienen estudios de confirmación diagnósticos. En Colombia entre el 80.2% y el 85.3% de las personas con artritis reumatoide son mujeres con una edad promedio que oscila entre los 58 y los 64 años. Según el censo del año 2005 en el país deben existir aproximadamente 200.000 pacientes con artritis reumatoide.^(36, 37)

5.2 PATOGENESIS

5.2.1 Aspectos genéticos. La artritis reumatoide es el resultado de una compleja relación entre factores genéticos, desencadenantes medio ambientales e inclusive el azar. En 1806 William Heberden fue probablemente el primero en sugerir algún grado de heredabilidad para la artritis reumatoide, muchos años después la realización de estudios en gemelos homocigotos ha permitido observar concordancia en la presencia de la enfermedad entre 15 a un 30%, entre tanto en gemelos di cigotos dicha concordancia es de aproximadamente el 5%.^(16,38)

En un estudio realizado en reino unido donde se pretendía caracterizar la contribución genética de manera cuantitativa de la artritis reumatoide usando datos en estudios previos en gemelos se encontró que dicha patología tiene una heredabilidad promedio del 60%, sin embargo, no hubo evidencia que la contribución genética en general en artritis reumatoide difiriera por sexo, edad, edad de inicio de la enfermedad o severidad de la enfermedad.⁽³⁹⁾ Años más tarde, en un estudio holandés, basado igualmente en población de gemelos en la cual al menos uno de ellos tuvieron diagnóstico de artritis reumatoide, se quiso cuantificar por métodos de regresión logística la heredabilidad de la artritis reumatoide en base la presencia o ausencia de anticuerpos contra proteínas anti-citrulinadas-ACPA por sus siglas en inglés. En dicho estudio se encontró que la heredabilidad en general entre los gemelos fue de aproximadamente el 66% (IC 95%- 44-75%). Para aquellos con artritis reumatoide positiva para ACPA la heredabilidad fue del 68% (IC 95%- 55-79%), entre tanto para aquellos ACPA negativo fue del 66% (IC 95%- 21-82%). En este estudio también se quiso ver la contribución del HLA-DRB1 con epítotope compartido a la varianza genética total y se encontró que su contribución en general fue del 11%, cuando se relacionó su heredabilidad a pacientes con ACPA positivo esta fue del 18%, entre tanto a pacientes ACPA negativo fue del 2.4%.⁽⁴⁰⁾

Las mujeres desarrollan artritis reumatoide dos a tres veces más frecuentemente que los hombres por lo que se cree que el sexo pudiera ser el más importante factor genético que contribuye a la variación en la susceptibilidad genética. Sin embargo, aparte del sexo, quizás el principal factor genético conocido es el HLA, cuya contribución a la variabilidad genética fue estimado inclusive en un 37%. El sistema HLA contiene varios loci vinculados y cada loci contiene un gen con varios alelos. Los productos de estos alelos son llamados moléculas HLA o antígenos HLA. El gen HLA más fuertemente asociado con susceptibilidad a la artritis reumatoide es el gen HLA- DRB1 cuyos productos también son llamados moléculas o antígenos HLA- DR (HLA DR4- DR13). Estos productos poseen secuencias de aminoácidos de epítotope compartido- HLA-DR SE- cuya

contribución a la varianza genética es de menos del 15% como lo mostro el estudio holandés previamente descrito. Una de las razones de esta cifra relativamente baja podría ser que la contribución del locus HLA- DRB1 a la susceptibilidad de artritis reumatoide no se limita solo al epítotope compartido, sino que podría contener alelos protectores. Esta protección esta significativamente asociada con DR13 tanto en pacientes con epítotope compartido presente o ausente. Posteriores análisis mostraron que solo el alelo DRB1- 1301 estuvo significativamente asociado con protección.^(40, 41)

Como el sistema HLA explica cerca de un tercio de la varianza genética se ha intentado identificar otros loci no HLA que contribuyan a la susceptibilidad de la artritis reumatoide. Entre ellos, genes implicados en la activación de células T (PTPN22, AFF3, CD28, CD40, PRKCQ, STAT4, IL2, IL 21), vías asociadas al FN-KB (REL, TNFAIP3, TRAF1) y otras vías (BLK, CCL21, FCGR2A, PADI4, PRDM1, TNFRSF14); Sin embargo, la contribución de estos loci no HLA a la variación genética es en el mejor de los casos menos del 10%.^(38, 41)

5.2.2 Aspectos ambientales. El tabaquismo es quizás el más conocido factor externo que se ha identificado que desencadene artritis reumatoide. En los últimos años son varios los estudios que han intentado buscar tanto el compuesto químico exacto del cigarrillo como la vía fisiopatológica por la cual la exposición a este lleve al desarrollo de la enfermedad. Al presente hay datos que los hidrocarburos aromáticos poli cíclicos en asociación con otros compuestos como el 5- Hidroxi- 2- Metilpiridina (5H2MP) y su isómero 2-Hidroxi- 3- Metilpiridina (2H3MP) tiene una estrecha relación con la inducción de la artritis reumatoide, algunos de estos al facilitar la producción de citoquinas pro inflamatorias como la IL1 beta que ejerce su actividad a través de la vía del receptor aril hidrocarburo que en fin último inducirán inflamación, estrés oxidativo y alteraciones en la inmunidad celular y humoral de las personas expuestas.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ En Colombia hasta el 4.5% de los pacientes con artritis reumatoide reportan tabaquismo activo.⁽³⁶⁾

La obesidad también ha sido asociada con la artritis reumatoide, sin embargo, el mecanismo fisiopatogénico preciso no ha sido aún dilucidado. En un meta análisis realizado en china con un poco más de 400.000 pacientes se encontró que comparado con participantes con peso normal el riesgo relativo de artritis reumatoide en participantes con sobrepeso fue de RR: 1.12, entre tanto en pacientes con obesidad fue de RR: 1.23, ambos con intervalos de confiabilidad del 95%. En este contexto se cree que las adipocinas (especialmente las leptinas) juegan un rol importante en la enfermedad pues ejercen efecto directo en el sistema inmune al aumentar el número de células T ayudadores foliculares circulantes, los niveles de IL 6, IL 21, IL 12 a través de la vía STAT 1 y STAT 3.^(43, 45, 46)

El rol de las adiponectinas en la artritis reumatoide ha sido estudiado en humanos en donde se ha encontrado que la quimioquina CXCL-5 representa un ligando importante entre la obesidad, la inflamación e inclusive la resistencia a la insulina.

Todo lo anterior ha llevado a la hipótesis que la posible no respuesta al tratamiento de algunos pacientes con artritis reumatoide podrían estar asociados a desordenes metabólicos subyacentes y por lo tanto el tratamiento de estos ejercerían un efecto terapéutico positivo en la artritis reumatoide. Es así que una biguanida como la metformina podría ejercer eficacia terapéutica en otras enfermedades diferentes a la diabetes mellitus como la artritis autoinmunes y colitis al reducir la activación del STAT-3. En modelos murinos la metformina administrada a ratones obesos disminuyo el desarrollo de artritis inducida por colágeno concluyéndose que este medicamento podría ser un candidato terapéutico para pacientes con artritis reumatoide que no responden a tratamiento convencional.^(43, 47)

Muchos agentes infecciosos y sus productos han sido asociados con la artritis reumatoide, algunos de estos microorganismos son el virus del Epstein-Bar, citomegalovirus, proteus sp y Escherichia Coli. Se ha postulado alguna forma de mimetismo molecular pues los mecanismos fisiopatológicos exactos aún no están claros. Pudiese ser que la formación de complejos inmunes durante la infección desencadenara la inducción de Factor reumatoide, un auto anticuerpo altamente afín contra la porción fc de las inmunoglobulinas. Igualmente, la enfermedad periodontal por Porphyromonas gingivales es capaz de producir citrulinación de proteínas y subsecuentemente desencadenar la enfermedad en una persona con susceptibilidad previa.^(38, 43)

5.2.3 Sistema inmune. El sistema inmune innato juega un importante papel en la patogénesis de la artritis reumatoide. Un ejemplo de ello es que actualmente se conoce el importante rol del monocito en la inflamación articular y la erosión ósea.

También los macrófagos con fenotipo pro inflamatorio se han asociado a la enfermedad, especialmente en el subgrupo con ACPA positivo. Se ha demostrado incluso, que el tejido adiposo de pacientes con artritis reumatoide tiene 76% más macrófagos que el tejido adiposo de pacientes sin la enfermedad.^(43, 48) Además los neutrófilos son células igual de importantes en la fisiopatogenia de la artritis reumatoide representando alrededor de 80 a 90% del total de células en el líquido sinovial de pacientes con la enfermedad. Sus funciones van ligadas a secreción de citoquinas pro inflamatorias, especies reactivas de oxígeno y presencia de gránulos con enzimas que causaran daño a nivel tisular, también han sido asociados a la formación de ACPA. Y es tal la importancia de los neutrófilos en la

enfermedad que incluso se conoce que sustancias como la annexina A1 y fosfatilserina contenidas en sus micro vesículas pueden contrarrestar la activación clásica de los macrófagos, pudiendo ser un objetivo terapéutico a futuro.^(43, 49, 50)

En cuanto al sistema inmune adaptativo los linfocitos T y B contribuyen a la patogénesis de la artritis reumatoide a diferentes niveles. Aunque la artritis reumatoide clásicamente fue considerada una enfermedad mediada por células T ayudadoras tipo 1 (Th1), en los últimos años se ha centrado la atención en las células T ayudadoras tipo 17 (Th17) que producen IL17A, 17F, 21, 22 y FNTalfa que entre otras funciones actúan sinérgicamente para propagar la activación de fibroblastos sinoviales, condrocitos y osteoclastos. EL daño estructural observado en el cartílago se explica por la influencia de citoquinas sinoviales (IL1- IL17A) que priva progresivamente el cartílago de condrocitos conduciendo a la destrucción del cartílago articular y subsecuentemente ocasionando el estrechamiento del espacio articular. Las erosiones óseas están asociadas a proceso inflamatorio prolongado y al estímulo del factor estimulante de colonias de macrófagos y RANKL que promueve la diferenciación de osteoclastos y la invasión a la superficie perióstica por estas células. Lo anterior se ve amplificado por el FNTalfa, IL1, IL6 e IL17.^(38, 43)

5.3 CONSECUENCIAS SISTÉMICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Las consecuencias del proceso inflamatorio sistémico característico de la artritis reumatoide incluyen desde síntomas constitucionales hasta compromiso de órganos extra - articulares. El más frecuente de estas manifestaciones es el nódulo subcutáneo visto hasta en el 30% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. En estudios retrospectivos se ha visto que incluso el 15% de los pacientes con artritis reumatoide desarrollan en algún momento de la enfermedad manifestaciones extra-articulares severas incluyendo vasculitis, neuropatía relacionada a la vasculitis, glomerulonefritis, pericarditis, pleuritis, escleritis, síndrome de Felty o enfermedad pulmonar intersticial, correspondiendo a una incidencia estimada de 1/ 100 personas /año.⁽¹⁸⁾

Estas manifestaciones extra-articulares además cobran importancia clínica pues han sido asociadas con un incremento en las infecciones y en la mortalidad comparado con pacientes con artritis reumatoide sin manifestaciones extra-articulares con razón de riesgo de mortalidad de 4.2 (IC 95%, 2.9-6.3).^(18, 51)

La artritis reumatoide está asociada a tasas más altas de presentación de enfermedad cardiovascular en relación con la población general. Dicha

enfermedad cardiovascular incluye infarto agudo de miocardio, eventos cerebrovasculares y falla cardíaca.⁽³⁸⁾ La prevalencia en estudios de casos y controles de cardiopatía isquémica en pacientes con artritis reumatoide es del 16.6%, entre tanto en grupo control sin diagnóstico de dicha patología es del 12.8%. El riesgo relativo para infarto agudo de miocardio en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide es RR: 1.6 (IC 95%, 1.4-1.9) y el riesgo relativo para cualquier cardiopatía isquémica es de RR: 1.4 (IC 95%, 1.2- 1.6). En el primer año siguiente al diagnóstico de artritis reumatoide el RR fue de 1.4 (IC 95%, 0.9-2.1), de 1 a 4 años posterior a diagnóstico RR: 1.6 (IC 95%, 1.3- 2.0) y de 5 a 21 años posterior a diagnóstico RR: 1.6 (IC 95%, 1.2- 2.2). No hay diferencia entre el subgrupo con factor reumatoide positivo o negativo.^(52, 53) En estos pacientes la incidencia de patología cardiovascular no es explicada exclusivamente por los factores de riesgo tradicionales pues citoquinas inflamatorias como la IL6 y FNT alfa, reactantes de fase aguda, complejos inmunes pueden incrementar la activación endotelial y potenciar la inestabilidad de placa ateromatosa. De allí que sea de vital importancia el control concomitante de los factores de riesgo tradicionales en estos pacientes como la Hipertensión arterial, la dislipidemia y la hiperglicemia, muchos de estos inclusive facilitados por la misma terapia indicada para la artritis reumatoide (anti-inflamatorios no esteroideos, glucocorticoides).^(38, 54, 55)

El proceso inflamatorio característico de la artritis reumatoide también afecta otros órganos como el cerebro, el hígado, los pulmones, las glándulas exocrinas, los músculos, los huesos e incluso se ha relacionado con la presencia de enfermedad malignas.⁽³⁸⁾

Los pacientes con artritis reumatoide pueden desarrollar osteopenia peri articular, erosiones del hueso subcondral y osteoporosis sistémica con subsecuente riesgo de fracturas. Antes del uso de los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARS) el derrame articular era una complicación frecuente. Las erosiones peri articulares en el 63% de los pacientes al momento del diagnóstico y hasta el 97% las presentan a los 3 años de este, siendo el principal factor de riesgo el tabaquismo y la seropositividad. La osteoporosis se presenta en casi el 40% de los pacientes con artritis reumatoide y está asociada al tabaquismo, sarcopenia, deficiencia de vitamina D, positividad ACPA y para factor reumatoide.

Las mujeres no son las únicas afectadas pues los hombres con artritis reumatoide tienen 2.1 veces más riesgo de osteoporosis que individuos sanos y se relaciona igualmente con el grado de actividad de la enfermedad e índices de masas corporal bajos (IMC < 22 kg/m). La fractura vertebral se presenta con un RR 2.34 (2.05- 2.63) y la fractura de cadera con un RR 3.03 (2.03- 4.51) y está asociado a duración de la enfermedad, severidad de la enfermedad, uso de glucocorticoides,

caídas y positividad ACPA. La anquilosis cervical se presenta con RR 2.56 (1.99-3.3) con factores de riesgo como género femenino, jóvenes, larga duración de artritis, largo uso de esteroides, erosiones articulares, seropositividad y la presencia de fusión radio-carpiana.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Hay un grupo de pacientes que se presentan con inestabilidad de la columna cervical, especialmente subluxación atlanto-axoidea y cursan asintomáticos, se ha observado que el grado de actividad de la enfermedad valorado por índices como el DAS 28 o SDAI o inclusive con la PCR sérica son los factores pronósticos más tempranamente encontrados con OR: 3.54, 2.34, 2.88, respectivamente.⁽⁵⁹⁾

Dado el amplio compromiso esquelético que pudiese desarrollarse desde etapas tempranas al diagnóstico muchas guías recomiendan análisis tempranos de riesgo de fracturas como el FRAX o medición de la densidad mineral ósea –DMO- asociado a suplementación con calcio (800-1000 mg/día), vitamina D (600- 800 UI/día) o tratamiento con bifosfonatos, denosumab, o teriparatide según criterio médico en pacientes con osteoporosis asociada a uso de esteroides.⁽²⁵⁾

La artritis reumatoide también se ha asociado con enfermedades malignas. Los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo de malignidad en general 10% más alto comparado con la población general. La tasa de incidencia estandarizada (SIR por sus siglas en inglés) de linfoma varía de casi el doble (SIR: 1.75) hasta un aumento de 12 veces el riesgo de desarrollarlo (SIR: 12.84). La SIR es del 1.64 (1.51- 1.79) para cáncer de pulmón, 0.78 (0.71- 0.86) para cáncer colorectal, 0.86 (0.73- 1.01) para cáncer de seno, 1.23 (1.01- 1.49) para melanoma, 0.87 (0.72- 1.05) para cáncer de cérvix y 1.15 (0.98-1.34) para cáncer de próstata.⁽⁶⁰⁾

La enfermedad pulmonar es una frecuente manifestación extra articular de la artritis reumatoide. A nivel pulmonar se pueden afectar diferentes estructuras y cada una de ellas ocasionar diferentes síntomas (Tabla 1).⁽⁶¹⁾

Tabla 1. Manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide.

ESTRUCTURA	HALLAZGOS
Pleura	Pleuritis/ derrame pleural, neumotórax
Vía aérea	Artritis crico-aritenoide, bronquiectasia, bronquiolitis (constrictiva, folicular, difusa)
Parénquima	Neumonitis intersticial (NIU, NINE, NOC, DAD, NIL), nódulos necrobioticos, infecciones, neumonitis inducida por medicamentos.
Vasos sanguíneos	Vasculitis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Músculos respiratorios	Debilidad diafragmática

Fuente: Tomado de referencia (61)

La prevalencia estimada de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es ampliamente variable de 1 al 58% en pacientes con artritis reumatoide. Esta variación depende del método de detección, criterios usados para definir la enfermedad y la población estudiada. La incidencia acumulada durante 30 años de seguimiento va de un 6 a un 9% con una incidencia anual que podría ser de 4.1 casos / 1000 personas. El riesgo de por vida de desarrollar EPI es del 7.7% para pacientes con artritis reumatoide en comparación con 0.9% para personas sin artritis. El riesgo de desarrollar EPI es más alto en pacientes con artritis reumatoide, especialmente cuando el diagnóstico se hace a mayor edad, hay presencia de tabaquismo, sexo masculino, duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad, seropositividad para factor reumatoide, infecciones, exposiciones ocupacionales y a medicamentos. Sin embargo, hay una particular relación con la positividad para ACPA.⁽⁶²⁾ La prevalencia de la enfermedad basado en radiografía de tórax a de 1 a 12%, sin embargo estudios por tomografía de alta resolución pueden encontrar anomalías hasta en el 80% de los pacientes a quienes clínicamente se les sospecha compromiso intersticial. En cuanto a pruebas de función pulmonar la prevalencia de defectos restrictivo no supera el 15%, entre tanta disminución en el DLCO se observa hasta en el 50% de los pacientes con artritis reumatoide. ^(19, 61, 63)

En el año 2015 Rocha-Muñoz et al. Evaluó si títulos séricos de anti-CCP2 estaban asociados con la extensión y severidad de la EPI en la artritis reumatoide. Comparó 39 pacientes con AR+EPI con 42 pacientes con solo AR sin compromiso pulmonar. Encontró títulos más altos de anti-CCP2 en los pacientes con AR y EPI

que en los pacientes con solo AR (77.9 vs 30.2 U/ml, $p < 0.001$). Ese mismo año Restrepo JF et al. determinó los factores clínicos, genéticos y ambientales asociados con EPI en pacientes con artritis reumatoide. De 779 pacientes encontraron que 69 (8.8%) tenían EPI. Encontró después de análisis multivariados que las variables más relacionadas con EPI eran sexo masculino, duración de artritis reumatoide, valor de VSG, índice de actividad de artritis reumatoide (DAS-28) y los niveles séricos de factor reumatoide y anti-CCP. Hubo una importante relación entre HLA-DRB1 con epítipo compartido (SE) y el tabaquismo de tal manera que la EPI se relacionó con el tabaquismo solo en la presencia de SE.^(64, 65)

Mecanismos para desarrollo de EPI asociada AR: La fisiopatología de enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide es poco entendida. La citrulización de las proteínas pulmonares no es exclusivo de fumadores ACPA-positivo pues se ha observado en pacientes no fumadores. Por ello se piensa que otros factores inhalados como el sílice, polvo de carbón, polución del aire o factores microbiológicos pudieran interactuar con factores genéticos para generar factores inmunes relacionados con la artritis reumatoide.⁽⁶²⁾

El pulmón se enfrenta a una variada y amplia gama de insultos ambientales y posee complejos mecanismos de protección física e inmune innata y adaptativa. La polución medioambiental aumenta la permeabilidad del epitelio lo que genera una exposición del tejido celular subepitelial con alteración del homeostasis local con acumulación de mediadores inflamatorios. El humo del cigarrillo afecta tanto la respuesta inmune innata y adaptativa a través de generación de patrones moleculares asociados a daño (DAMP- por sus siglas en ingles) y el aumento del patrón molecular asociado a patógeno virales (PAMP) con la sub-secuente activación de receptores tipo Toll (TLR) y activación de células inmunes como macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, además promueve la expresión de epítopes antigénicos en el pulmón e incremento en la expresión de proteínas citrulinadas que a su vez actúan como antígeno que es presentado a los linfocitos T que han escapado de la selección negativa en el timo y en la periferia ayudando a la activación de células B de memoria reactivas a la citrulina que forman células plasmáticas que van a secretar anticuerpos. Asociado se ha encontrado tejido linfoide ectópico en biopsias pulmonares de pacientes con artritis reumatoide que se correlaciona con la producción de autoanticuerpos relacionados con artritis reumatoide (FR o proteínas citrulinadas).^(62, 64-66)

El pulmón, así como el intestino han sido órganos objeto de estudio a la hora de explicar el lugar donde pudiera iniciar la inflamación en los pacientes con artritis reumatoide. Se ha encontrado autoanticuerpos relacionados con la patología elevados en sangre periférica en promedio 3 a 5 años previos al inicio de la

sintomatología articular (Factor reumatoide, ACPA, antiPAD [peptidil-arginina-deaminasa], anti carP [proteínas carbamiladas], anti MCV [vimentina citrulinada mutada]). Hay muchas líneas de investigación que soportan que la autoinmunidad relacionada a la artritis reumatoide puede originarse en un sitio con epitelio mucoso, esto en base a que se ha demostrado que IgA- ACPAs esta elevado y es el más altamente específico para la artritis reumatoide en individuos con patología temprana o preclínica encontrándose hasta en 40% de los sueros ACPA positivo de familiares de primer grado no afectados de pacientes con artritis reumatoide.⁽⁶⁷⁾

En general esta hipótesis de la iniciación mucosa de la autoinmunidad en la artritis reumatoide se basa en que un factor medioambiental interactúa con una superficie mucosa que puede resultar en una reacción inflamatoria mediada inmune local que en algunos casos y probablemente en relación a factores genéticos, esta inflamación desencadena una respuesta autoinmune inicialmente local que con el tiempo llega a ser sistémica resultando en aparición de autoanticuerpos relacionados a la artritis reumatoide (que pueden ser identificados en plasma) que después de un periodo de circulación preclínica ocasiona inflamación articular desarrollándose la artritis reumatoide clínicamente manifiesta.⁽⁶⁷⁾

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide puede manifestarse de diferentes formas clínicas e histológicas.⁽⁶³⁾ Las manifestaciones clínicas de la EPI-AR asemeja a las de las neumonías intersticiales idiopáticas, aunque los pacientes con patología pulmonar relacionada a artritis reumatoide pueden permanecer asintomáticos a pesar de anomalías radiológicas importantes. La más común presentación clínica incluye disnea de esfuerzo, tos no productiva, taquipnea, estertores bibasales inspiratorios, frote pleural y en enfermedad avanzada cianosis, edema y signos de hipertensión pulmonar. Esta última debe sospecharse en desaturación de oxígeno arterial inducido por el ejercicio. La relación temporal entre la enfermedad articular y la enfermedad pulmonar es variable con estudios que muestran medias de duración de 4.9 años desde el diagnóstico de artritis reumatoide hasta el diagnóstico de EPI. Inclusive se ha descrito que en una menor proporción de pacientes pudiese presentarse primero la enfermedad pulmonar intersticial que la artritis reumatoide o diagnosticarse de manera simultánea.^(68, 69)

Las imágenes de tórax son tal vez las más importantes herramientas diagnósticas de afección pulmonar en pacientes con artritis reumatoide. La tomografía axial computarizada de alta calidad es esencial en el abordaje diagnóstico. Una calidad óptima requiere cortes de menos de 2 milímetros con reconstrucción en alta resolución. Se han descrito algunas características tomográficas claves para

realizar un diagnóstico de neumonía intersticial usual (NIU) o neumonía intersticial no específica (NINE):⁽⁷⁰⁾

- Panal de abejas: Característica clave del patrón de NIU. Son espacios quísticos agrupados de paredes gruesas de 3 a 5 mm típicamente localizado en nivel dorsal, basal y subpleural con rara afectación apical; dos a tres capas continuas de dichas lesiones son suficientes para diagnóstico de panal de abejas.⁽⁷¹⁾

- Patrón reticular: red de opacidades lineales finas. En pacientes con NIU dicha reticulación es irregular, en contraste con pacientes con NINE en donde los espacios son más regulares y las líneas son más homogéneas en su grosor.⁽⁷⁰⁾

- Bronquiectasias de tracción: son un sello distintivo y marcador pronóstico de NIU. Son dilataciones bronquiales irregulares a causa de fibrosis retráctil en parénquima pulmonar. Vistas con más frecuencia en la periferia pulmonar.⁽⁷¹⁾

- Opacidades en vidrio esmerilado: La presencia de este hallazgo no es una característica típica de NIU. Su presencia en abundante cantidad pudiera sugerir exacerbación aguda o infección.⁽⁷²⁾

Además, la falta de compromiso subpleural es una característica de la TACAR en hasta el 60% de los pacientes con NINE y, por lo general, no se observa en pacientes con NIU.⁽⁷²⁾

Otros hallazgos en la tomografía como derrame pleural, dilatación esofágica o anomalías en el pericardio hacen altamente probable una enfermedad de tejido conectivo- como la artritis reumatoide- subyacente en un paciente con patrón de NIU en las imágenes.⁽⁷⁰⁾

Desde el año 2011, diferentes sociedades científicas a nivel mundial definieron algunas características tomográficas para el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. Entre estas características se tuvieron en cuenta algunos patrones escenográficos que se categorizaron como típicos, probables e indeterminados para NIU. También se definieron algunas otras características tomográficas que harían pensar en un diagnóstico alternativo. Dichas definiciones se actualizaron en el año 2018. En la tabla 2 se resumen dichos hallazgos.^(73, 74)

Tabla 2. Patrones tomográficos de neumonía intersticial usual.

	PATRÓN NIU TÍPICO	PATRÓN NIU PROBABLE	PATRÓN INDETERMINADO PARA NIU	CARACTERÍSTICA CONSISTENTE CON DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS
Distribución	Predomina basal y subpleural, a menudo heterogéneo	Predomina basal y subpleural, a menudo heterogéneo	Variable o difusa	Fibrosis medio-apical, peribroncovascular. Respeto subpleural
Características	Panal de abejas con o sin bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción periféricas.	Patrón reticular con bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción periféricas. Escaso vidrio esmerilado. No panal de abejas.	Reticulación sutil, escaso vidrio esmerilado o distorsión de arquitectura pulmonar.	Consolidación predominante, vidrio esmerilado puro extenso, mosaico de atenuación, nódulos o quistes difusos, nódulos centro-lobulillares, placas pleurales

Las anomalías pulmonares en general más frecuentemente detectadas en tomografía computada de alta resolución (TACAR) son las bronquiectasias en un 75%, nódulos pulmonares en un 28% y atrapamiento de aire en un 25%. Entre tanto las anomalías en la TACAR más frecuentemente encontrados en relación a enfermedad pulmonar intersticial son las opacidades reticulares en un 63-93%, panal de abejas 28% y opacidades en vidrio esmerilado en un 28%.⁽⁶¹⁾

Se han descrito fenotipos de enfermedad en pacientes con EPI-AR donde lo más destacado es la relación que existe con la presentación en patrón de neumonía intersticial usual (NIU) que difiere de EPI relacionadas con otras enfermedades de tejido conectivo (esclerosis sistémica, miositis inflamatoria, enfermedad mixta de tejido conectivo) donde el patrón más frecuentemente observado es el de neumonía intersticial no específica (NINE). La presentación de NIU en pacientes

con EPI-AR se relaciona con una mayor edad, sexo masculino y tabaquismo activo o previo. Al igual que con la fibrosis pulmonar idiopática el patrón radiológico de NIU es también predictivo de NIU en la biopsia pulmonar. La NINE ocurre en cerca del 30% de los pacientes con EPI-AR y está asociada con una larga historia de síntomas articulares, un más bajo riesgo de progresión de la enfermedad, una mejor respuesta al tratamiento y mejores resultados en general si se compara con el patrón NIU. Otros patrones como neumonía de organización criptogénica, daño alveolar difuso, neumonía intersticial linfocítica y neumonía intersticial descamativa son menos frecuentes.^(68, 75)

El patrón imagenológico en la TACAR de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide se ha vinculado a pronóstico y sobrevida. Yunt y colaboradores en un estudio de cohortes con 158 personas con artritis reumatoide asociada a EPI encontraron en las imágenes de TACAR de dichos pacientes una prevalencia del patrón NIU definitivo en 63%, NIU probable en 15% y NINE en 22%. La media de sobrevida para pacientes con patrón NIU definitiva fue de 8.27 años, para NIU probable 6.14 años y fue incalculable para NINE, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos NIU definitiva y probable. Sin embargo, cuando se comparó pacientes con NIU definitiva y probable (ambos) con pacientes con NINE el primer grupo tuvo peor sobrevida.⁽⁷⁶⁾ Igualmente el patrón NIU se ha asociado a un mayor número de hospitalización relacionadas con el sistema respiratorio dado una mayor incidencia de exacerbaciones aguda en relación a otros patrones imagenológicos.⁽⁶⁸⁾

Los hallazgos del lavado bronquio-alveolar (LBA) es frecuentemente anormal pero no son específicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial asociado a artritis reumatoide, sin embargo, es importante a la hora de excluir infecciones, reacciones medicamentosas, enfermedades coexistentes o malignidad. Se ha encontrado aumento de recuento de neutrófilos en el LBA de pacientes con patrón NIU, aumento de linfocitos en pacientes con patrón NINE, de neumonía de organización criptogénica o incluso en pacientes con AR sin EPI, por lo que dicho procedimiento no se debe realizar de manera rutinaria.^(61, 68)

En estudios patológicos el compromiso pleural puede afectar a dos terceras partes de los pacientes. Cuando se presenta derrame pleural este generalmente es un exudado estéril con PH < 7.3, glucosa < 60 mg dl y deshidrogenasa láctica elevada (>700 UI/L). A nivel parenquimatoso se puede encontrar folículos linfoides peri-bronquiales o peri-bronquiolares con centros germinales secundarios como hallazgos comunes. Cuando hay afección intersticial el patrón más frecuentemente encontrado es el de neumonía intersticial usual que se relaciona con la alta frecuencia de patrón NIU en los estudios imagenológicos por TAC de alta resolución. La biopsia es raramente requerida en pacientes con artritis reumatoide

con hallazgos imagenológicos que sugieran EPI pues estos tienen una especificidad del 96% y una sensibilidad del 45% para correlación histopatológica.^(63, 68)

En individuos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide sintomática la terapia a menudo involucra el uso de esteroides en combinación con agentes citotóxicos como la ciclofosfamida, o anti metabolitos como la azatioprina.⁽⁶³⁾

El tratamiento óptimo de los pacientes que cursan con AR-EPI no está plenamente establecido y ha sido extrapolado de tratamientos utilizados en pacientes con EPI relacionada con otras enfermedades del tejido conectivo e incluso con EPI inclasificable. El tratamiento per se de la artritis reumatoide puede potencialmente retrasar o incluso prevenir el inicio de AR-EPI. A la fecha no hay medicamentos aprobados por FDA para tratamiento de AR-EPI. En general este debería considerarse para pacientes que presentan deterioro clínico, radiológico y funcional con patrones histopatológicos diferentes a NIU. Los corticoides son la piedra angular del tratamiento (prednisona a 0.5 mg kg día). El tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofetil o azatioprina se puede adicionar al tratamiento con esteroides si no hay respuesta a estos o se experimenta efectos adversos.⁽⁷⁷⁾

La neumonitis por hipersensibilidad es un efecto adverso raro del metotrexate descrito en menos del 0.5%. Su presentación es generalmente subaguda en el primer año de inicio de tratamiento, sin embargo, se han reportado casos de presentación del mismo hasta a los 3 años de iniciado. Esto ha generado preocupación en la práctica clínica dado que se piensa que el uso de este medicamento pudiera aumentar la incidencia o la exacerbación de la EPI por lo que durante muchos años fue evitado en pacientes con AR y alguna enfermedad pulmonar. Recientemente Kiely et al realizaron un análisis multivariado en las cohortes ERAS (the early RA study) y ERAN (the early RA network) acerca de si la incidencia de EPI-AR está asociada con el uso de metotrexate; estos encontraron en análisis primarios una incidencia de 2.5 % de EPI en pacientes expuestos a metotrexate, mientras que en los no expuestos fue del 4.8%, en análisis extendidos de regresión tipo cox encontraron que la exposición a metotrexate fue asociado con una reducción significativa del riesgo de desarrollar EPI-AR con un aumento del tiempo al diagnóstico de EPI concluyendo que no solo el metotrexate no está asociado con aumento en el riesgo de EPI-AR sino que por el contrario la evidencia sugiere que se puede retrasar el inicio de la EPI.⁽⁷⁸⁾

Además, se ha encontrado que el metrotexate en pacientes con EPI-AR esta también asociado con aumento en la sobrevida (HR: 0.13) si se compara con aquellos pacientes que no reciben dicho medicamento.⁽⁷⁹⁾

Hay un grupo de medicamentos utilizados en la fibrosis pulmonar idiopática como el pirfenidone o nintedanib que se piensa pudieran tener utilidad en los pacientes con AR- EPI con patrón de NIU, sin embargo no hay estudios grandes que avalen su uso.⁽⁶⁸⁾

Los agentes biológicos hoy por hoy son considerados las opciones terapéuticas más efectivas en la artritis reumatoide, especialmente en pacientes con patología de inicio temprano, altos títulos de autoanticuerpos y alta actividad de la enfermedad. En cuanto a los inhibidores del FNTa hay reportes y serie de casos de pacientes en quienes se mejoró disnea, tos, y tolerancia al ejercicio con estabilización de la función pulmonar. Sin embargo, se han reportado otros casos de inicio o empeoramiento de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes expuestos a estos medicamentos (infiximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab), lo que habla más de un efecto de clase que un evento adverso a un medicamento en particular por lo que su uso en EPI-AR sigue siendo cuestionado.^(80, 81)

Otros estudios han evaluado el efecto del rituximab en pacientes con EPI-AR. Yusof y colaboradores evaluaron retrospectivamente todos los pacientes con AR moderada a severa que quienes fueron tratados con rituximab durante 10 años. De 700 pacientes tratados con este medicamento 56 (prevalencia: 8%) tuvieron asociado EPI y se incluyeron en el análisis. De estos 98% tenían autoanticuerpos positivo (FR o ACCP). El cambio relativo medio pre y post rituximab para CVF fue -2.4% y +1.2% y para DLCO fue de -4.4% y -1.3%. Posterior al rituximab 52% permanecieron estables, 16% mejoraron, 32% progresaron y 16% murieron debido a progresión. De los que progresaron se encontró que el principal factor asociado fue el patrón radiológico de NIU, historia previa de progresión pulmonar y una DLCO pre-rituximab < 46%.⁽⁸²⁾

En los últimos años han surgido nuevos medicamentos biológicos dirigidos contra objetivos moleculares diferentes y han demostrado efectividad en disminuir progresión y complicaciones de la artritis reumatoide. Abatacept, un inhibidor de la activación de las células T al bloquear selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 al CD28 ha demostrado no solo mejoría en las escalas de actividad de la AR como el DAS-28 PCR sino que también muestra efectividad al iniciarlo en pacientes con EPI-AR al proveer un mejor pronóstico al actuar como

un factor protector contra el inicio o empeoramiento del compromiso pulmonar (OR: 0.007, IC: 95%).^(83, 84)

Otro grupo de medicamentos actualmente utilizados para el manejo de la artritis reumatoide son los inhibidores de las Janus Kinasa (JAK) como el tofacitinib, upadacitinib y el baricitinib. El estudio SELECT-NEXT comparó seguridad y eficacia del upadacitinib en pacientes con artritis reumatoide con inadecuada respuesta a los DMARS convencionales (metotrexate, leflunomida, sulfazalacina). 661 pacientes fueron aleatorizados a recibir upadacitinib 15 mg (n: 221), upadacitinib 30 mg (n: 219) o placebo (n: 221). El 93% completaron las 12 semanas de tratamiento. Al cabo de este tiempo se logró mejoría en DAS-28 PCR en el 48% de los pacientes del grupo upadacitinib 15 mg, 48% en el grupo de 30 mg contra un 27% de los pacientes aleatorizados a placebo ($p < 0.0001$).⁽⁸⁵⁾

Resultados similares se ha encontrado con el baricitinib en donde solo o en combinación con metotrexate fue más efectivo que el metotrexate solo estableciéndose una no inferioridad a la semana 24 de tratamiento en monoterapia (4 mg/día) en términos de respuesta ACR20.⁽⁸⁶⁾

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo de vida real donde se comparó la efectividad de medicamentos biológicos como el rituximab, Abatacept, tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide e inadecuada respuesta a los inhibidores del FNT-alfa. En dicho estudio se encontró que medicamentos como rituximab y tocilizumab estuvieron asociados mejores resultados especialmente en adherencia al tratamiento a dos años comparados con Abatacept.⁽⁸⁷⁾

Se describen complicaciones pulmonares no infecciosas que pueden estar asociadas con los medicamentos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide (Tabla 3).⁽⁸⁸⁾

Tabla 3. Compromiso pulmonar asociado a medicamentos utilizados para la AR.

COMPLICACIÓN	MEDICAMENTO
Fibrosis	Azatioprina, ciclofosfamida, sulfasalazina, metotrexate
Bronquiolitis obliterativa	Sulfasalazina
Lupus inducido por medicamentos	Sulfasalazina, inhibidores FNTa
Edema pulmonar no cardiogénico	Aspirina, colchicina, ciclofosfamida, metotrexate, AINES, rituximab, tocilizumab
Neumonía	Anakinra, azatioprina, ciclofosfamida, leflunomida, metotrexate, AINES, rituximab, sulfasalazina, tocilizumab, inhibidores FNTa

Fuente :Tomado de referencia ⁽⁶⁸⁾

La asociación entre el metotrexate y la enfermedad pulmonar en pacientes con artritis reumatoide se conoce hace muchos años encontrando porcentajes de inducción o empeoramiento de la neumonitis del 0.8% al 6.9% con morbi-mortalidad del 20%. Este efecto adverso en casi la mitad de los pacientes se presenta en las primeras 32 semanas de iniciado el medicamento siendo un reto clínico diferenciar la neumonitis inducida por metotrexate vs EPI-AR pues clínica e imagenológicamente se presentan de manera muy similar.⁽⁸¹⁾

En Colombia hasta el 73% del total de pacientes con AR están en tratamiento con DMARS, de los cuales entre un 52.4% a un 63.6% reciben metotrexate, 26% a 32% leflunomida, 35% cloroquina, 1.3% biológicos en monoterapia, 10.3% biológico más DMARS mas glucocorticoide, glucocorticoides solos un 3.6% y 21.6% otros DMARS sintéticos.^(36, 37)

Las complicaciones pulmonares son directamente responsables del 10% al 20% de la mortalidad de la artritis reumatoide. El riesgo de muerte para pacientes con artritis reumatoide asociado a EPI es 3 veces más alto que en pacientes con artritis reumatoide sin EPI (HR: 2.86, IC 95%, 1.98-4.12). Sin embargo, si se compara la mortalidad de pacientes con EPI asociado a artritis reumatoide se encuentra que esta es menor que aquella de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática sin artritis reumatoide. También el pronóstico y la sobrevida es peor en

pacientes con AR-EPI que se presentan con patrón de NIU vs NINE. Sin embargo, hay predictores de riesgo de mortalidad independientes al patrón imagenológicos y estos son: edad, historia de tabaquismo, 10% caída de CVF predicha durante evolución ((HR 2.57; $p < 0.0001$), 10% de caída de DLCO % predicha durante evolución ((HR 1.34; $p = 0.02$) y factor reumatoide positivo. La media de sobrevida después del diagnóstico de EPI fue de 2.6 años versus 9.9 años en quienes no tenían diagnóstico de EPI. La tasa de sobrevida a 5 años es del 38.8% para pacientes con compromiso pulmonar asociado.^(12,19, 63, 75)

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo de corte transversal, prospectivo, en el cual analizó la población de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, sus características clínicas, serológicas e imagenológicas, atendidos en un centro de referencia del sur de Colombia.

6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: pacientes con diagnóstico de artritis Reumatoide de primera vez o como seguimiento especializado en el servicio de consulta externa del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, durante el periodo de tiempo comprendido entre 1 de diciembre del 2020 hasta el 31 noviembre del 2020.

Cálculo del tamaño de la muestra: La muestra fue calculada a partir de la fórmula ajustada para estudios descriptivos en población finita con un valor de $z=1.96$, para un nivel de significación alfa de 0,05, error permitido 0.05 y p de 0.50, a partir datos obtenidos de la prevalencia en nuestro país, se determinó una muestra de 89 pacientes.

6.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan criterios clasificatorios de artritis reumatoide confirmado de acuerdo a criterios ACR/EULAR 2010 que ingresen a la consulta ambulatoria del servicio de Reumatología.
- Pacientes mayores de 18 años.

6.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con neumopatía conocida no asociada a artritis reumatoide (antecedente de infecciones crónicas, trauma secuelar, otras neumopatías con secuelas pulmonares)

- Pacientes que no firmen el consentimiento informado
- Mujeres en estado de gestación conocido

6.2.3 Tipos de sesgos. El presente estudio no está exento de sesgos dado que por su carácter descriptivo se pueden asociar sesgos de selección dado que la muestra elegida está debidamente establecida y aquellos pacientes por fuera de dichos criterios no serán tomados en cuenta. Por otra parte, podemos evidenciar sesgos de confusión que pudiesen conllevar una sobre o subestimación de asociación documentadas en el estudio. De la misma manera existen sesgos interobservador en la evaluación de las imágenes por tomografía dado que el especialista en imágenes conocía la condición clínica y antecedentes de los pacientes.

6.3 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se solicitó autorización por parte del comité de Bioética del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo para la recolección de datos en base a la historia clínica digitalizada de los pacientes ingresados con los criterios de inclusión descritos. La recolección de la información se realizó en 12 meses una vez aprobado el proyecto y estuvo a cargo de los autores los cuales no tuvieron injerencia sobre el tratamiento del paciente.

Los datos fueron recogidos en una base de datos desarrollada por los autores de acuerdo a las necesidades y variables planteadas en el instrumento de recolección.

La lectura de imágenes por tomografía de tórax fue realizada por un único médico especialista en radiología e imágenes diagnósticas con más de 5 años de experiencia en lectura de imágenes por tomografía, conocedor de los posibles hallazgos secundarios a esta colagenopatía fundamentado en literatura mundial, con el fin de evitar sesgos. Posterior a esto, se realizó el análisis de los resultados encontrados a lo largo de la realización del proyecto.

6.3.1 Instrumento de recolección. Teniendo en cuenta las variables definidas y su correspondiente operacionalización, se elaboró un instrumento de recolección de datos.

Codificación y tabulación: Para realizar un adecuado análisis, se operacionalizaron las variables para el análisis respectivo; la información se recopiló en el programa stata V.14.

Fuentes de información: La información se obtuvo a partir de fuentes primaria y secundarias, con revisión de las historias clínicas complementado de ser necesario con entrevista al paciente y/o familiar, en quienes cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio.

6.3.2 Codificación, tabulación procesamiento de la información. Para el procesamiento de la información se utilizó una codificación establecida por el grupo investigador y la tabulación se realizó mediante tablas estadísticas en el programa Stata versión 14.

Análisis estadístico. Se realizó en primera instancia el análisis univariado y descriptivo; en el caso de variables cuantitativas con distribución normal, de escala numérica se establecieron medidas de tendencia central, de dispersión y de distribución; y para las variables cualitativas de escala nominal se determinaron medidas de frecuencia y posteriormente tablas de contingencia.

Se procedió a aplicar pruebas de normalidad a las variables cuantitativas para determinar los métodos paramétricos o no paramétricos ajustados a las variables para proceder a la realización de métodos de comparación, asociación, correlación y regresión.

6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN O SUBVARIABLES	INDICADOR		NIVEL DE MEDICIÓN
SOCIO DEMOGRÁFICAS	Son las características sociales de una población que la hace variar.	EDAD	Medidas de tendencia central (Media, mediana) y medidas de posición (cuartiles)		Cuantitativa discreta
		GÉNERO	masculino	Porcentaje o tabla de frecuencias	Cualitativa nominal dicotómica
			femenino		
		OCUPACIÓN	Porcentaje o tabla de frecuencias	Cualitativa nominal politómica	
		RAZA	Porcentaje o tabla de frecuencias	Cualitativa nominal politómica	
		PROCEDENCIA	Porcentaje o tabla de frecuencias	Cualitativa nominal politómica	
			Analfabeta	Porcentaje o	Cualitativa

		NIVEL EDUCATIVO	Educación básica primaria	tabla de frecuencias	ordinal politómica
			Educación básica secundaria		
			Tecnología		
			universitaria		
CLÍNICAS DIRIGIDAS	Son herramientas útiles para establecer la severidad y cronicidad de una patología.	Meses del diagnóstico	Medidas de tendencia central (Media, mediana) y medidas de posición (cuartiles)	Cuantitativa discreta	
		Clinical Disease Index (CDAI) Score	< 2.8 remisión > 2.8 - 10 actividad baja > 10 - 22 Actividad moderada > 22 actividad alta	Cualitativa ordinal politómica	
		DAS 28	Remisión < 2.8 Actividad leve 2.8 – 10 Actividad moderada 10 – 22 Actividad severa > 22	Cualitativa ordinal politómica	

		Tratamiento	Esquemas de tratamiento farmacológico propuestos por médico tratante	Cualitativa ordinal politómica
		Tabaquismo	SI	Cualitativa dicotómica
			NO	
		Índice de masa corporal	< 18.5 Insuficiencia ponderal	Cualitativa ordinal politómica
			15.5 – 24.9 Normal	
			25 – 29.9 sobrepeso	
			30 – 34.9 Obesidad I	
			> 35 Obesidad II	
		Comorbilidades	Hipertensión arterial	
			Diabetes mellitus	
			Osteoporosis	
			Osteoartritis	
			Depresión	
			Otra	
PARACLÍNICAS SÉRICAS	Son herramientas útiles para establecer la severidad de una patología y para	Proteína reactiva C	Medidas de tendencia central (Media, mediana) y medidas de posición (cuartiles)	Cuantitativa continua

	confirmar el diagnóstico basado en la sospecha clínica.	Eritrosedimentación globular	Medidas de tendencia central (Media, mediana) y medidas de posición (cuartiles)		Cuantitativa continua
		Factor reumatoide	Positivo: 3 veces el límite superior de la normalidad Negativo: menos de 3 veces el límite superior de la normalidad	Medidas de tendencia central (Media, mediana) y medidas de posición (cuartiles)	Cualitativa dicotómica
		Péptido citrulinado	Negativo Débil Moderado Fuerte		Cualitativa
		Hemograma	Leucocitos		Cuantitativa continua
			Neutrófilos		
Linfocitos					
Hemoglobina					
Volumen corpuscular medio					
Plaquetas					
	Son hallazgos útiles para establecer la severidad de la patología	Patrones tomográficos	Neumonía intersticial usual		

PARACLÍNICO A IMAGENOLÓGICO	pulmonar asociada a colagenopatía y correlacionarlo con otras variables		Neumonía intersticial no específica	
			Neumonía de organización criptogénica	
			Nódulos	
			Bronquiectasias	
			Derrame pleural	
			Atrapamiento de aire	
			Signos indirectos de hipertensión pulmonar	
			Normal	

6.5 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Agosto - Diciembre 2018	Enero - Julio 2019	Agosto - Diciembre 2019	Enero - Noviembre 2020	Noviembre Diciembre 2020	Diciembre	2021
Planteamiento y selección del proyecto							
busqueda de asesores y materializacion del estudio							
Revisión bibliográfica							
Elaboracion del anteproyecto							
Aval bioético							
Recolección de pacientes							
Tabulacion de datos							
Analisis de la informacion							
Elaboracion del trabajo final							
Sustentación							

6.6 ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo: Institución base en donde, a través de la consulta experta especializada, se captarán los pacientes que cumplen los criterios de inclusión.

Universidad Surcolombiana: centro académico al cual pertenecen los investigadores y asesores quienes llevarán a cabo la elaboración del proyecto y su respectivo análisis.

7. MARCO BIOÉTICO

La presente investigación se realizó por medio de estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental prospectivo en los cuales se les solicitaron dentro del seguimiento por su enfermedad de base laboratorios séricos para lo cual se obtuvo una muestra de sangre y estudio imagenológicos del tórax por medio de tomografía para lo cual se firmó un consentimiento informado en donde se explicaron las probables complicaciones derivadas de estos estudios con la posibilidad de aceptar o declinar esta propuesta. Con base en el artículo 11 de la resolución N° 008430 de 1993 del ministerio de la protección social se clasificó como una investigación con riesgo mayor al mínimo, por lo que se diligenció un consentimiento informado para cada uno de los pacientes.⁽⁸⁸⁾

Como investigadores en formación y personas que en un futuro nos desempeñaremos en el área de la salud somos conscientes de la importancia de los principios bioéticos por lo cual todos y cada uno fueron respetados durante el transcurso de la investigación.

- Autonomía: con el permiso de la IPS se tomó la información que esta nos brindó a través de historias clínicas para su análisis con fines científicos, además no se divulgarán los nombres ni cualquier otro tipo de información personal sobre los pacientes que hicieron parte de la investigación.
- Beneficencia: la investigación tuvo resultados inmediatos para pacientes con diagnósticos tempranos y tendrá especial relevancia para futuros pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide por la identificación de los principales factores de riesgo en la región que favorezcan la aparición de neumopatía radiológicamente identificable.
- No maleficencia: ningún paciente se verá afectado de manera negativa por esta investigación.

8. RESULTADOS

Se captaron un total de 53 pacientes durante el proceso de atención en la consulta externa del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo los cuales cumplieron los criterios de inclusión avalados en el estudio y de los cuales se obtuvo una muestra total de 30 pacientes, siendo estos los que tenían historia clínica e imágenes completas.

Las características sociodemográficas se presentan en la tabla 4, encontrando que la mayoría de pacientes incluidos en la muestra son de género femenino, alcanzando el 90% del total de pacientes. Así mismo la media de edad para la población estudiada fue de 56.4 años con una edad mínima de 27 y una máxima de 82 años, en una población predominantemente mestiza.

El nivel educativo de la población en cuestión fue de básica primaria para la mayoría de los pacientes (43.6%), seguido del grupo que alcanzó bachillerato como grado más alto en un 40%.

Los pacientes en el grupo estudiado eran predominantemente amas de casa hasta en un 76.7 % del total de casos y 10 % sin una ocupación actual.

La muestra estudiada habitaba predominantemente la ciudad de Neiva en un 76.7 %, seguido de otros municipios de la región como Campoalegre, la Plata, Palermo, Pitalito y Rivera, así como municipios de departamentos aledaños como Florencia y Coyaima, cada uno de ellos representando un 3.3% del total de la muestra.

Tabla 4. Características sociodemográficas de pacientes con artritis reumatoide atendidos en la consulta externa del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

DATOS	N (%)	
	TAC ANORMAL	TAC NORMAL
GÉNERO		
Masculino	1 (3.3)	2 (6.6)
Femenino	24 (80)	3 (9.9)
Edad (AÑOS)		
<i>Media</i>	56.4	56.4
RAZA		
<i>Mestiza</i>	25 (83.3)	5 (16.6)
NIVEL EDUCATIVO		
<i>Analfabeta</i>	0 (0)	0 (0)
<i>Primaria</i>	11 (43.6)	3 (9.9)
<i>Básica secundaria</i>	2 (6.6)	0 (0)
<i>Bachillerato</i>	11 (36.6)	2 (6.6)
<i>Técnico</i>	2 (6.6)	0 (0)
OCUPACIÓN		
<i>Hogar</i>	20 (76.7)	3 (9.9)
<i>Cesante</i>	2 (6.7)	0 (0)
<i>Oficios varios</i>	0 (0)	2 (6.6)
<i>Pensionado</i>	1 (3.3)	0 (0)
<i>Policía</i>	2 (6.7)	0 (0)

Fuente: TAC: tomografía axial computarizada

En la tabla 5, se plasman otras características clínicas de los pacientes estudiados imagenológicamente para neumopatía, teniendo como base artritis reumatoide según criterios clasificatorios EULAR/ACR 2010. En ella se consignan el IMC de los pacientes en la cual la mediana es de 24.95 con máximas de 31.6 y mínimas de 20. Por otra parte, el antecedente de tabaquismo se documentó hasta en el 26.7% de los pacientes analizados.

Tabla 5. Características clínicas de pacientes con artritis reumatoide y evaluados para neumopatía por tomografía de alta resolución.

DATOS	N (%)	
	TAC ANORMAL	TAC NORMAL
Índice de masa corporal		
Normal (18.5 - 24.9)	12 (40)	3 (9.9)
Sobrepeso (25-29.9)	12 (40)	2 (6.6)
Obesidad grado I (30-34.9)	1 (3.3)	0 (0)
Tabaquismo		
No	18 (60)	4 (13.3)
Si	7 (23.3)	1 (3.3)
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	3 (10)	1 (3.3)
Diabetes mellitus tipo 2	0 (0.0)	0 (0)
Osteoporosis	6 (20)	0 (0)
Osteoartrosis	5 (16.6)	1 (3.3)
Depresión	4 (13.3)	0 (0)
Hipotiroidismo	3 (10)	0 (0)
Síndrome de Sjögren	3 (10)	0(0)

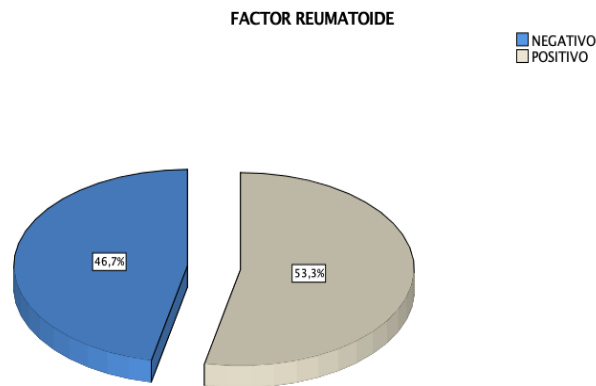
La actividad de la artritis reumatoide se representó por los índices DAS 28, CDAI (clinical disease activity index), hemograma, proteína C reactiva y eritrosedimentación globular. Así mismo se quiso evaluar el impacto imagenológico de la enfermedad a nivel pulmonar de acuerdo a la positividad del péptido citrulinado y el factor reumatoide (gráfica 1 y 2). Estos hallazgos se ponen de manifiesto en la tabla 6.

Tabla 6. Características clínicas y serológicas de la actividad de la artritis reumatoide.

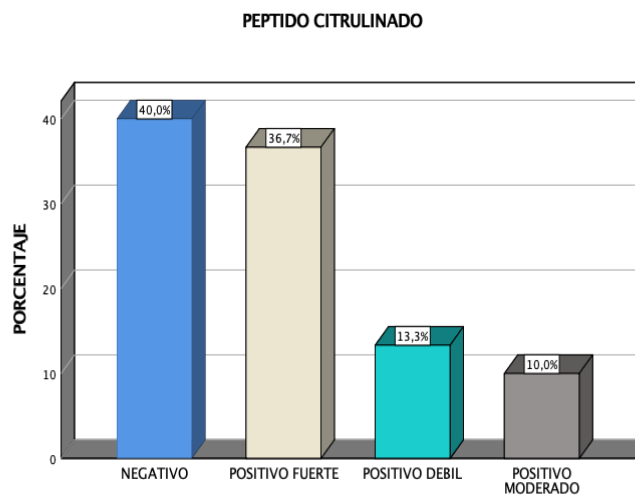
DATOS	N (%)
Factor reumatoide	
Positivo	14 (46.70)
Negativo	16 (53.3)
Péptido citrulinado	
Positivo fuerte	11 (36.6)
Positivo moderado	3 (9.9)
Positivo débil	4 (13.3)
Negativo	12 (40)
Proteína c reactiva	
Negativa	23 (76.6)
Positiva	7 (23.3)
Velocidad de eritrosedimentación globular	
Negativa	26 (86.6)
Positiva	4 (13.3)
CDAI	
Remisión < 2.8	13 (43.3)
Actividad leve 2.8 – 10	10 (33.3)
Actividad moderada 10 – 22	5 (16.6)
Actividad severa > 22	2 (6.66)
DAS 28	
Remisión < 2.6	14 (46.6)
Actividad baja 2.6 – 3.1	6 (20)
Actividad moderada 3.2 – 5.1	10 (33.3)
Actividad alta > 5.1	0 (0.0)

Fuente. CDAI: clinical disease activity index, DAS 28: disease activity score 28

Gráfica 1. Factor reumatoide de pacientes con artritis reumatoide atendidos en la consulta de reumatología del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

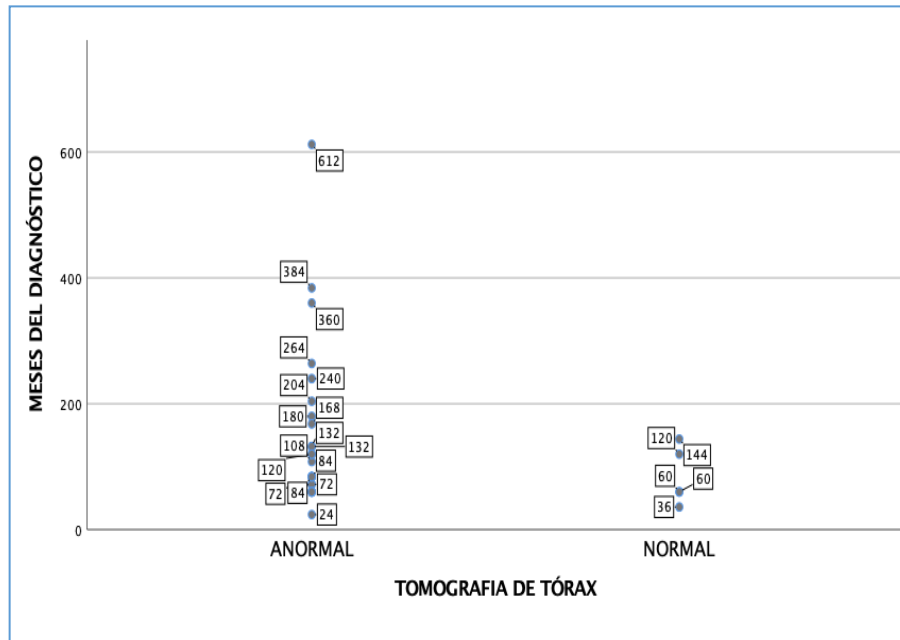


Gráfica 2. Estratificación del péptido citrulinado por valores de referencia.



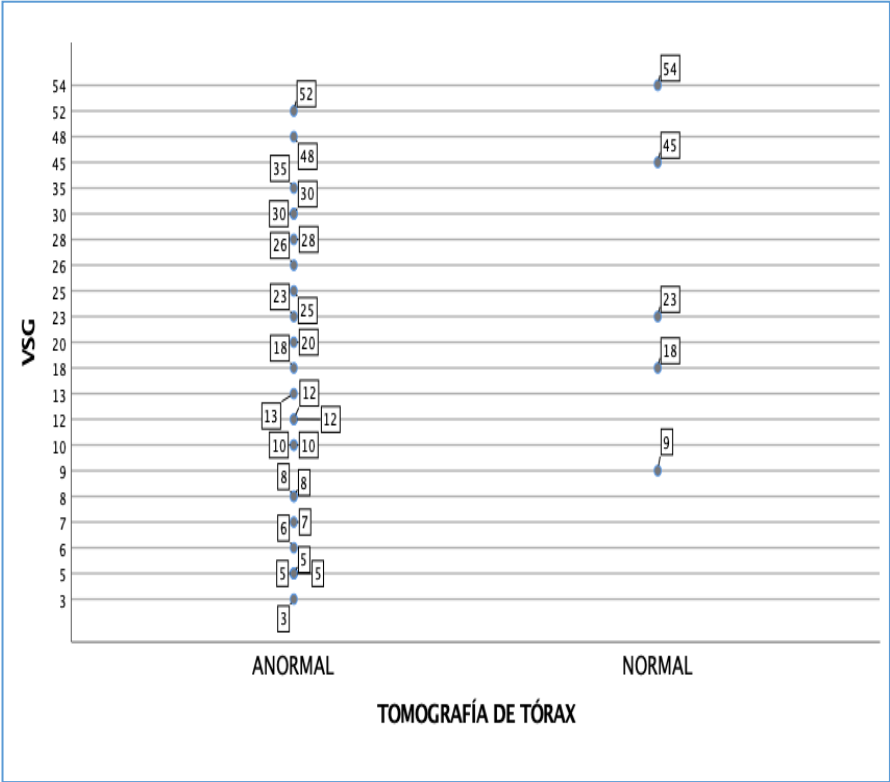
El tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico tuvo una mediana de 96 meses para el grupo estudiado, con valores máximos de 612 meses y mínimos de 36 meses y una tendencia a mayor probabilidad de presentación de neumopatía a mayor tiempo de evolución de la enfermedad como se evidencia en la gráfica 3.

Gráfica 3. Correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de neumopatía por imágenes.

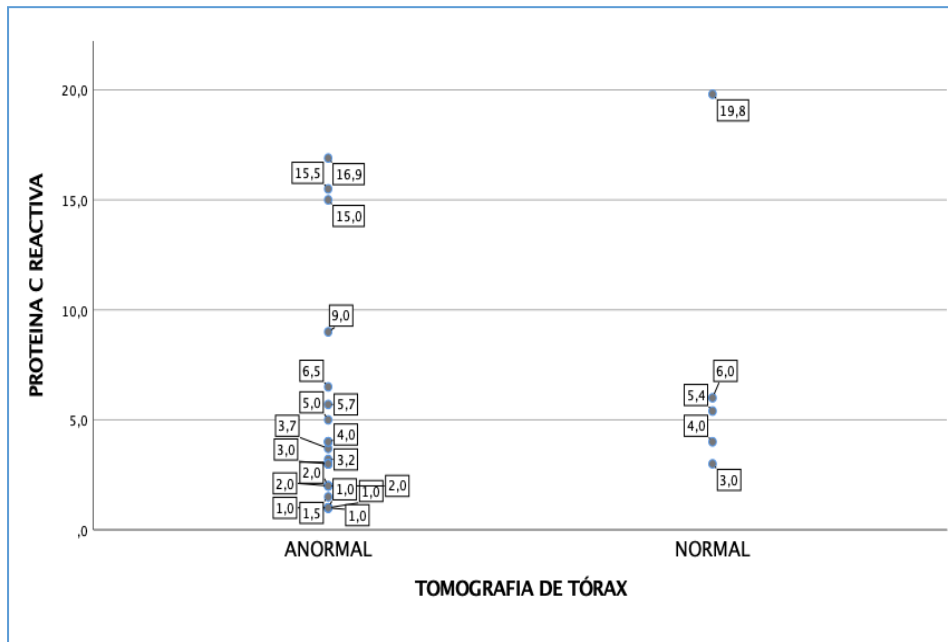


Se consideró la velocidad de eritrosedimentación globular negativa por debajo de 40, según parámetros internacionales y de referencia de laboratorio, de la misma manera valores por debajo de 6 fueron negativos para la proteína c reactiva, alcanzando el 86.6 % y el 76.6 % respectivamente de la muestra estudiada, como se pone de manifiesto en la gráfica 4 y 5 en la cual se trata de determinar su asociación con neumopatía para la muestra estudiada.

Gráfica 4. Correlación entre el valor de la VSG y hallazgos anormales a la tomografía de tórax de alta resolución.



Gráfica 5. Correlación de valores de proteína C reactiva y hallazgos anormales a la tomografía de tórax de alta resolución.



Fueron analizadas los conteos hemoperiféricos de los pacientes incluidos encontrando medias de leucocitos de 7338, neutrófilos 4816, linfocitos 1651, eosinófilos 98.67 células por mm³, hemoglobina 13.1 gramos/decilitro, Volumen corpuscular medio 87 fentolitros y 298733 plaquetas.

Los hallazgos tomográficos se listan en la tabla 7. Se encontró que el 83.3 % de los pacientes evaluados tenían alguna anomalía imagenológica, en ausencia de síntomas. Predominaron las bronquiectasias en un 56.7 % de los casos, seguido de signos de atrapamiento aéreo en el 40 % y el patrón de neumonía intersticial usual en el 26.7% de los pacientes evaluados.

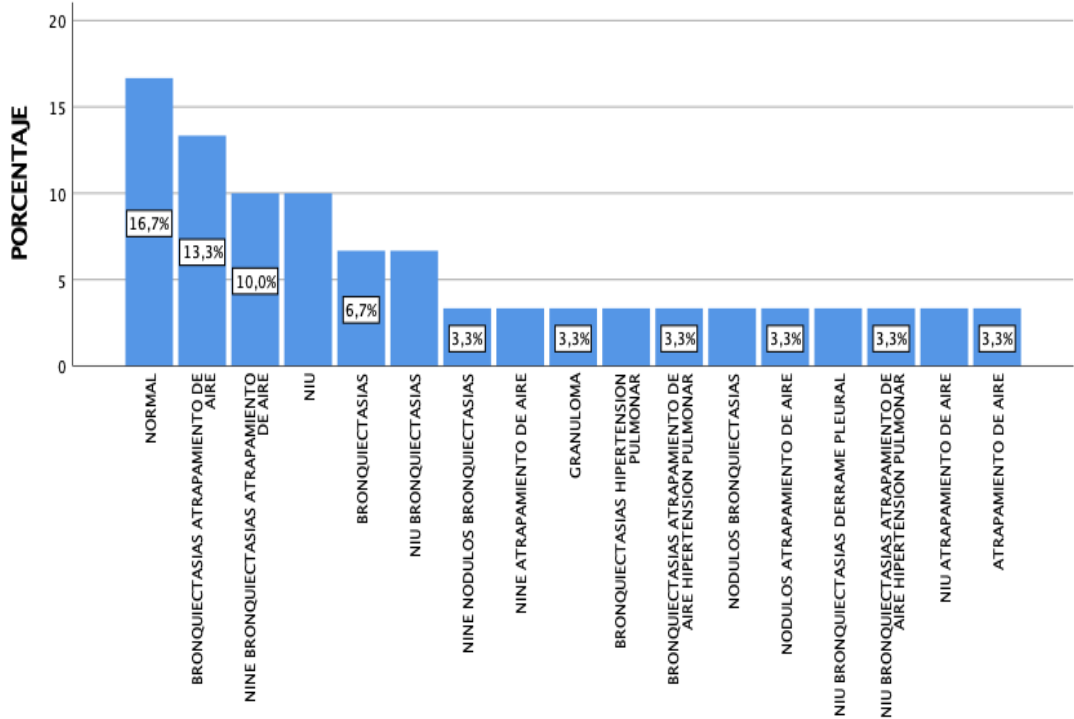
Tabla 7. Hallazgos tomográficos en pacientes asintomáticos respiratorios con artritis reumatoide evaluados en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo de forma ambulatoria

DATOS	N (%)
Neumopatía ^a	25 (83.3)
Neumonía intersticial usual	8 (26.7)
Neumonía intersticial no especifica	5 (16.7)
Neumonía de organización	0 (0.0)
Nódulos	3 (10)
Bronquiectasias	17 (56.7)
Derrame pleural	1 (3.3)
Atrapamiento de aire	12 (40)
Hipertensión pulmonar ^b	3 (10)
Granuloma calcificado	5 (16.7)

- Tomografía con hallazgos anormales, independientemente del componente afectado
- Signos indirectos radiológicos de hipertensión pulmonar

La mayoría de pacientes presento más de un hallazgo relevante a la tomografía de tórax, como se evidencia en la gráfica 3. Lo más frecuente fueron las bronquiectasias asociado a signos de atrapamiento de aire, seguido del patrón de neumonía intersticial usual aislado o el patrón de neumonía intersticial no especifica asociado a bronquiectasias y atrapamiento de aire.

Gráfica 6. Agrupación de hallazgos tomográficos de pacientes con artritis reumatoide.



En el análisis por subgrupos el patrón de neumonía intersticial usual se documentó en 8/30 casos, encontrando que 100% fue péptido citrulinado positivo, de los cuales el 87.5% fue catalogado como positivo fuerte, así como factor reumatoide positivo en el 75% de los casos. Así mismo el patrón tomo gráfico de neumonía intersticial no específica presentó positividad en el péptido citrulinado en el 20% y 40% en el factor reumatoide, como se evidencia en la tabla 8 y 9. La identificación de bronquiectasias y signos imagenológicos de atrapamiento de aire fueron identificadas en un 50% de pacientes con el antecedente de tener el hábito tabáquico. En general la presencia de hallazgos anormales a la tomografía de tórax de alta resolución fue mayor mientras más fuerte fuese el resultado del péptido citrulinado, como se evidencia en la gráfica 7.

Tabla 8. Correlación de hallazgos tomográficos y positividad del péptido citrulinado.

			PEPTIDO CITRULINADO				Total
			NEGATIVO	POSITIVO DEBIL	POSITIVO FUERTE	POSITIVO MODERADO	
NEUMOPATIA	ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%	3,3%
	BRONQUIECTASIAS	Recuento	1	0	0	1	2
		% del total	3,3%	0,0%	0,0%	3,3%	6,7%
	BRONQUIECTASIAS ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	1	1	2	0	4
		% del total	3,3%	3,3%	6,7%	0,0%	13,3%
	BRONQUIECTASIAS ATRAPAMIENTO DE AIRE HIPERTENSION PULMONAR	Recuento	0	0	1	0	1
		% del total	0,0%	0,0%	3,3%	0,0%	3,3%
	BRONQUIECTASIAS HIPERTENSION PULMONAR	Recuento	0	0	1	0	1
		% del total	0,0%	0,0%	3,3%	0,0%	3,3%
	GRANULOMA	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%	3,3%
	NINE ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%	3,3%
	NINE BRONQUIECTASIAS ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	2	0	0	1	3
		% del total	6,7%	0,0%	0,0%	3,3%	10,0%
	NINE NODULOS BRONQUIECTASIAS	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%	3,3%
	NIU	Recuento	0	0	3	0	3
		% del total	0,0%	0,0%	10,0%	0,0%	10,0%
NIU ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	0	0	1	0	1	
	% del total	0,0%	0,0%	3,3%	0,0%	3,3%	

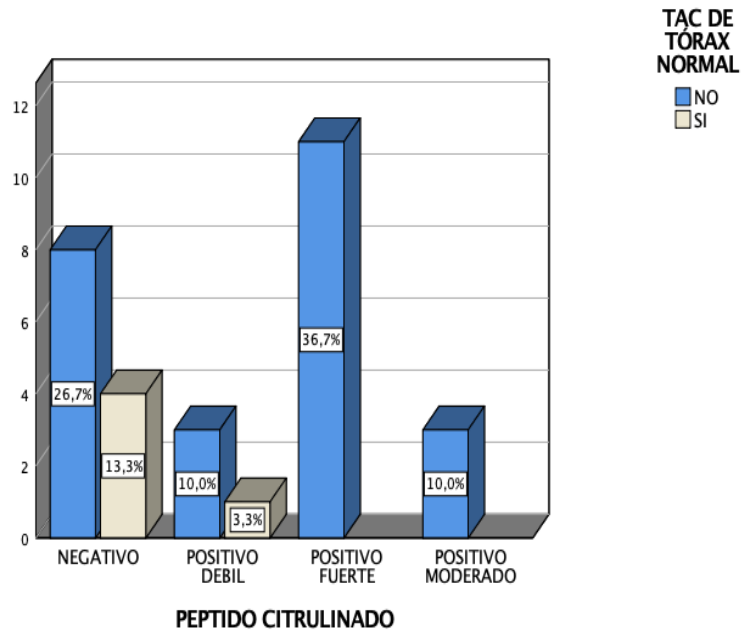
	NIU	Recuento	0	0	1	1	2		
	BRONQUIECTASIAS	% del total	0,0%	0,0%	3,3%	3,3%	6,7%		
	NIU	Recuento	0	0	1	0	1		
	BRONQUIECTASIAS	% del total	0,0%	0,0%	3,3%	0,0%	3,3%		
	ATRAPAMIENTO DE AIRE HIPERTENSION PULMONAR	Recuento	0	0	1	0	1		
	BRONQUIECTASIAS	% del total	0,0%	0,0%	3,3%	0,0%	3,3%		
	DERRAME PLEURAL	Recuento	0	1	0	0	1		
	NODULOS	% del total	0,0%	3,3%	0,0%	0,0%	3,3%		
	ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	0	1	0	0	1		
	NODULOS	% del total	0,0%	3,3%	0,0%	0,0%	3,3%		
	BRONQUIECTASIAS	Recuento	4	1	0	0	5		
	NORMAL	% del total	13,3%	3,3%	0,0%	0,0%	16,7%		
		Recuento	12	4	11	3	30		
		% del total	40,0%	13,3%	36,7%	10,0%	100,0%		
Total									
Fuente:	NIU:	Neumonía	intersticial	usual;	NINE:	Neumonía	intersticial	no	específica

Tabla 9. Correlación de hallazgos tomográficos y positividad del factor reumatoide.

		FACTOR REUMATOIDE		Total	
		NEGATIVO	POSITIVO		
NEUMOPATIA	ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	1	0	1
		% del total	3,3%	0,0%	3,3%
	BRONQUIECTASIAS	Recuento	1	1	2
		% del total	3,3%	3,3%	6,7%
	BRONQUIECTASIAS	Recuento	2	2	4
	ATRAPAMIENTO DE AIRE	% del total	6,7%	6,7%	13,3%
	BRONQUIECTASIAS	Recuento	1	0	1
	ATRAPAMIENTO DE AIRE	% del total	3,3%	0,0%	3,3%
	HIPERTENSION PULMONAR	Recuento	0	1	1
	BRONQUIECTASIAS	% del total	0,0%	3,3%	3,3%
	HIPERTENSION PULMONAR	Recuento	1	0	1
	GRANULOMA	% del total	3,3%	0,0%	3,3%
	NINE ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	1	0	1
		% del total	3,3%	0,0%	3,3%
	NINE BRONQUIECTASIAS	Recuento	1	2	3
	ATRAPAMIENTO DE AIRE	% del total	3,3%	6,7%	10,0%
	NINE NODULOS	Recuento	1	0	1
	BRONQUIECTASIAS	% del total	3,3%	0,0%	3,3%
	NIU	Recuento	0	3	3
		% del total	0,0%	10,0%	10,0%
	NIU ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	0	1	1
		% del total	0,0%	3,3%	3,3%
	NIU BRONQUIECTASIAS	Recuento	2	0	2
		% del total	6,7%	0,0%	6,7%
	NIU BRONQUIECTASIAS	Recuento	0	1	1
	ATRAPAMIENTO DE AIRE	% del total	0,0%	3,3%	3,3%
	HIPERTENSION PULMONAR	Recuento	0	1	1
	NIU BRONQUIECTASIAS	% del total	0,0%	3,3%	3,3%
DERRAME PLEURAL	Recuento	0	1	1	
	% del total	0,0%	3,3%	3,3%	
NODULOS ATRAPAMIENTO DE AIRE	Recuento	0	1	1	
	% del total	0,0%	3,3%	3,3%	
NODULOS	Recuento	0	1	1	
BRONQUIECTASIAS	% del total	0,0%	3,3%	3,3%	
NORMAL	Recuento	3	2	5	
	% del total	10,0%	6,7%	16,7%	

Total	Recuento	14	16	30
	% del total	46,7%	53,3%	100,0%

Gráfica 7. Correlación del valor del péptido citrulinado con anomalías en la tomografía de tórax de alta resolución.



Los hallazgos imagenológicos, independientemente del tipo, fueron más frecuentes en el género femenino, con una diferencia estadísticamente significativa según la prueba de chi cuadrado aplicada ($p = 0.014$). De la misma manera estos hallazgos presentaron una correlación importante con las escalas CDAI y DAS 28 por la misma prueba para ambos casos ($p = 0.05$).

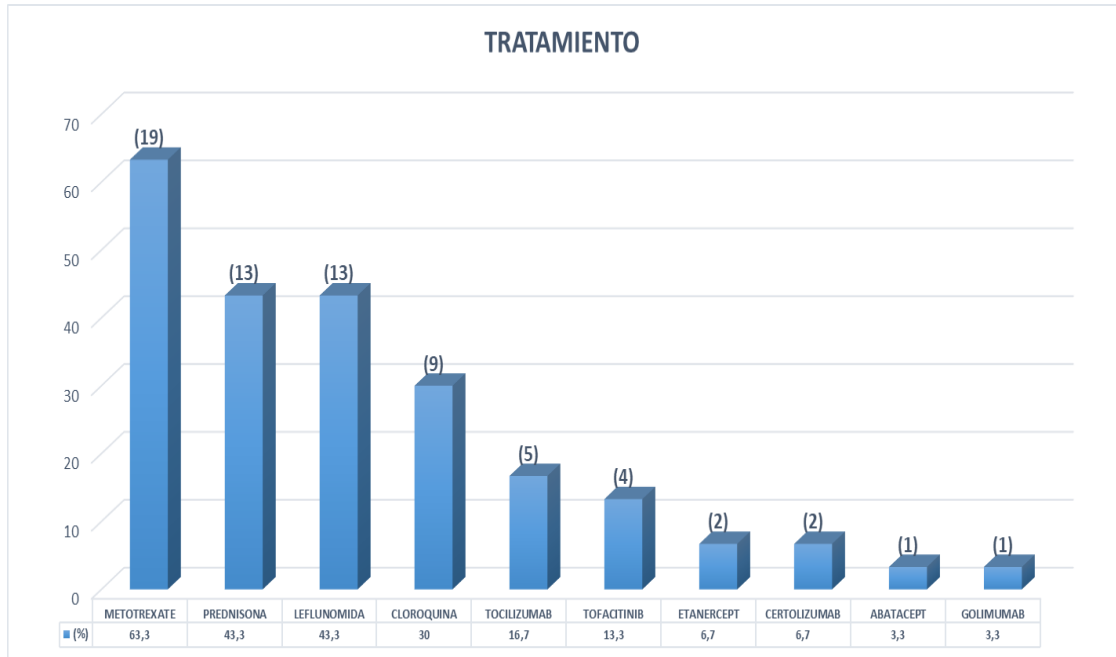
Se realizó análisis multivariado entre género, tabaquismo y anomalías tomografías como se reporta en la tabla 10. Al discriminar por el género y además por el antecedente de tabaquismo hay diferencias entre los pacientes con tomografía normal y anormal, $p = 0,014$ (chi cuadrado)

Tabla 10. Distribución según el género, el antecedente de tabaquismo y los hallazgos tomográficos.

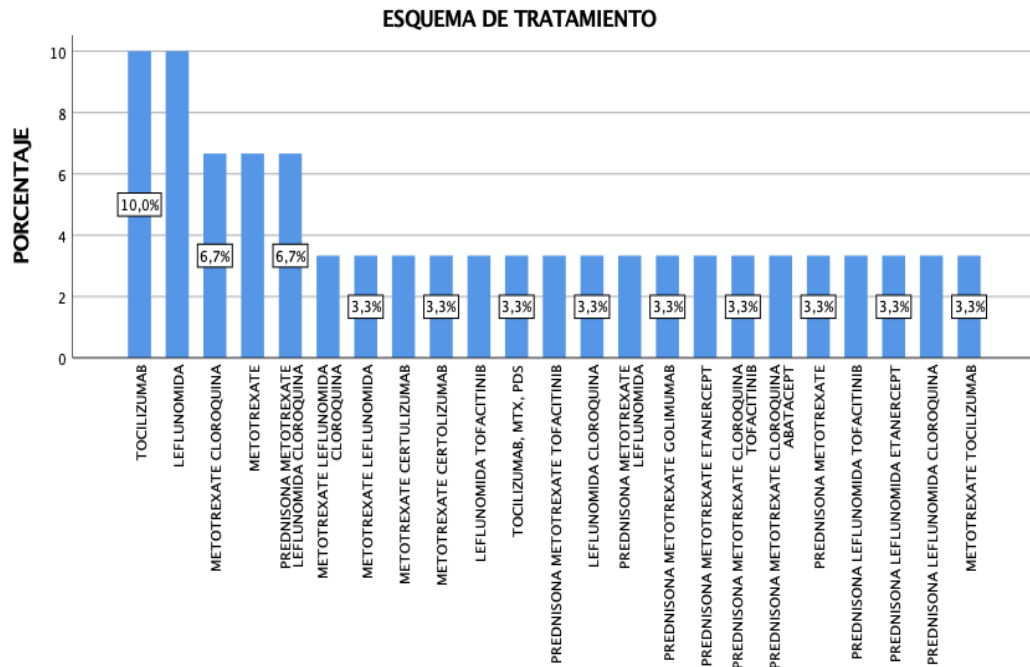
TABAQUISMO			TOMOGRAFIA		Total	
			ANORMAL	NORMAL		
NO	GÉNERO	FEMENINO	Recuento	18	2	20
			% del total	81,8%	9,1%	90,9%
	MASCULINO		Recuento	0	2	2
			% del total	0,0%	9,1%	9,1%
	Total		Recuento	18	4	22
			% del total	81,8%	18,2%	100,0%
SI	GÉNERO	FEMENINO	Recuento	6	1	7
			% del total	75,0%	12,5%	87,5%
	MASCULINO		Recuento	1	0	1
			% del total	12,5%	0,0%	12,5%
	Total		Recuento	7	1	8
			% del total	87,5%	12,5%	100,0%
Total	GÉNERO	FEMENINO	Recuento	24	3	27
			% del total	80,0%	10,0%	90,0%
	MASCULINO		Recuento	1	2	3
			% del total	3,3%	6,7%	10,0%
Total			Recuento	25	5	30
			% del total	83,3%	16,7%	100,0%

Se realizó un análisis del tratamiento formulado y recibido por el paciente, encontrando lo referenciado en la gráfica 8. La mayoría de los pacientes no estaban bajo manejo esteroideo (56.7 %). El uso de medicamentos modificadores de enfermedad (DMARD por sus siglas en inglés) convencionales como cloroquina, leflunomida y metotrexate fueron utilizados en el 30 %, 43 % y 63 % respectivamente. El uso de DMARD sintéticos se avaló por el tratante en el 13% y el uso de biológicos se indicó en el 36.6 % siendo estos Certolizumab (6.7 %), Tocilizumab (16.7 %), Etanercept (6.7 %), Abatacept (3.3 %), Golimumab (3.3 %) y en donde hasta en un 50% el tratamiento fue irregular, ninguno de ellos siendo aumentado la frecuencia de neumopatía ($p = 0.086$) para cada uno de estos esquemas descritos en la gráfica 9.

Gráfica 8. Medicamentos utilizados en pacientes con artritis reumatoide.



Gráfica 9. Esquemas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide atendidos ambulatoriamente en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.



En el presente estudio no se estableció significancia para el desarrollo de neumopatía en la positividad del péptido citrulinado (p 0.1), factor reumatoide (p 0.5), el tiempo de evolución de la enfermedad (p 0.1) o tabaquismo (p 0.7).

9. DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es una patología autoinmune de distribución global y frecuencia elevada, que afecta a pacientes casi en todas las etapas de su vida y que, dada su evolución natural con afección de pacientes en edad productiva, hacen que esta enfermedad cobre relevancia no solo clínica sino también social y económica. ⁽⁸⁹⁾

Se captaron un total de 53 pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio sin embargo hubo una pérdida del 43% de los casos dada la pandemia por Covid 19 que flagelo la humanidad en 2020, lo que conllevó incumpliendo de citas programadas, pérdida de seguimiento clínico, baja adherencia a laboratorios e imágenes y que, por ende, redujo sensiblemente la muestra hasta un total de 30 pacientes. Dicha actitud no es propia de la región dado que se ha experimentado en otras latitudes y en población similar con enfermedad autoinmune, como lo puso de manifiesto Michaud y Cols cuando evaluaron 530 pacientes con enfermedades autoinmunes, en donde el 61% tenía artritis reumatoide, y encontraron que secundario a los efectos de la pandemia por dicho agente etiológico, hasta el 42% de ellos cambiaron sus comportamientos con respecto a su cuidado médico asociado a inasistencia a citas médicas y cambios en el manejo medico farmacológico indicado por sus tratantes. ⁽⁹⁰⁾

La población estudiada era predominantemente de género femenino (90 %) lo cual es congruente con la literatura mundial en donde se reporta que más de 2/3 partes de pacientes afectados por artritis reumatoide son mujeres, como se evidenció en el estudio de Fadda y Cols en Egipto cuya muestra de 88 pacientes con artritis reumatoide el 85% eran mujeres ⁽⁹¹⁾ así como el de Zhang y Cols realizado en Beijing y publicado en 2017 cuya muestra fue de 550 pacientes de los cuales el género femenino alcanzó el 70 %. Por otra parte la edad promedio fue de 60.5 años, siendo esta muy similar al reportado por Zhang y Cols y 10 años más que Fadda y Cols. ⁽²³⁾

Aproximadamente el 50% de la población analizada no terminó el bachillerato y hasta el 76 % se dedicaba a labores propias del hogar lo que está en congruencia con una enfermedad que con pobre control puede ser incapacitante, llevando al paciente a un alto índice de ausentismo escolar y laboral como se puede inferir de los resultados obtenidos y que son datos que ya han sido replicados por otros autores como Verstappen y Cols en donde también se hace referencia a los costos elevados, tanto directos como indirectos, a los cuales se deben enfrentar este grupo de pacientes y sus familias. ⁽⁹²⁾

Por otra parte, la gran mayoría de pacientes se radicaron en la ciudad de Neiva (76.7%), sin embargo, casi un cuarto de la población estudiada residía en municipios aledaños o inclusive en otros departamentos, lo que dificultaba el acceso tanto a consulta especializada como medicamentos, laboratorios e imágenes y que pudiera hasta cierto punto explicar, además de los efectos pandémicos descritos, que más del 90 % de los pacientes que fueron excluidos de la población que cumplía criterios de inclusión habitaran un sitio diferente al municipio de atención.

El 50% de los pacientes estudiados se encontraban en sobrepeso, e inclusive 3.3 % tuvieron un IMC 30 kg/m^2 , lo que contrasta con el estudio de Yazdani y Cols en Canadá en donde, a pesar de no encontrar relación en este apartado con la aparición de enfermedad pulmonar intersticial su IMC promedio fue de 24.1 Kg/m^2 ,⁽⁹³⁾ en contrapartida con el compromiso articular en donde el sobrepeso pudiese tener algún efecto protector, sobretodo en etapas tempranas de la enfermedad según lo expuesto por Westhoff y Cols.⁽⁹⁴⁾

El tabaquismo se ha mostrado como un factor de riesgo importante en el desarrollo de neumopatía asociada a artritis reumatoide como lo evidenciaron Zhang y Cols con 40.9% de sus pacientes con antecedente de tabaquismo, 40.6 % de 266 pacientes incluidos por Fu y Cols y el 72.4% en el de Restrepo y Cols de la ciudad de Texas, Estados Unidos, y que están en contraposición a nuestro estudio en donde se documentó un porcentaje de tabaquismo bajo del 26% y que estaría consonancia con Fadda y Cols en el cual el 98.8% no reporto el antecedente descrito.^(65, 91, 95)

En el 2018 Jacob y Cols publicaron un estudio en el cual mostraron como la artritis reumatoide per se puede afectar el parénquima pulmonar y evidenciar signos de atrapamiento de aire no asociado a tabaquismo hasta un 27 %, hallazgo que pudimos replicar en nuestro estudio en donde este hallazgo imagenológico representó el 40% de los casos, de los cuales el 75 % no tenía el antecedente de tabaquismo.⁽⁹⁶⁾

Las enfermedades autoinmunes tienen un comportamiento proteiforme y los pacientes que las padecen usualmente son ampliamente comórbidos. Dougados y Cols en su estudio publicado en 2013, multicéntrico en 17 países, constataron que de 3920 pacientes el 50.7% tenía sobrepeso u obesidad, 40% hipertensión arterial, 15% presentaron depresión o diabetes mellitus, 10% enfermedad ácida péptica y aproximadamente 7 % asma, neoplasias o enfermedad cardiovascular y menos del 5% infecciones como hepatitis B o C.⁽⁹⁷⁾ En nuestro estudio fue de mayor prevalencia la osteoporosis y la osteoartritis con un 20% cada una,

seguido de hipertensión arterial en el 16.7 % y depresión en el 13.3%, lo que hace estos pacientes de alto riesgo cardiovascular y por ende alto riesgo de muerte de origen cardiovascular como así concluyó Crowson y Cols., en el que la autoinmunidad per se le atribuyó el riesgo asociado a coronariopatía en ausencia de otras patologías. ⁽⁹⁸⁾

El factor reumatoide y el péptido citrulinado hacen parte de los criterios clasificatorios propuestos por ACR y EULAR 2010, sin embargo, no son indispensables para el diagnóstico. A pesar de ello se ha evidenciado mundialmente que aquellos pacientes catalogados como seropositivos tienen una progresión de la enfermedad mucho más rápida y agresiva. Sulaiman y Cols., identificó una asociación importante no solo de la positividad del péptido citrulinado con el factor reumatoide sino también su impacto en el compromiso radiológico articular en 159 pacientes atendidos en Malasia. ⁽⁹⁹⁾ De la misma manera Berendsen y Cols., en un seguimiento de 7.5 años y una muestra de 929 pacientes con artritis reumatoide concluyeron que la positividad del factor reumatoide era un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. ⁽¹⁰⁰⁾

La asociación de neumopatía con la positividad del factor reumatoide y el péptido citrulinado ha sido estudiada ampliamente a nivel global con resultados heterogéneos. Rocha-Muñoz y Cols., evaluaron 39 pacientes con compromiso intersticial pulmonar asociado a artritis reumatoide contra pacientes sin neumopatía, documentando que el grupo en el cual ya existía neumopatía tenía títulos más elevados de péptido citrulinado y no solo estaba asociado con su desarrollo sino también con la severidad de este y el impacto en la función pulmonar, ⁽⁶⁴⁾ de forma similar a Aubart y Cols., en su análisis de 252 pacientes con artritis reumatoide concluyó que no solo el péptido citrulinado era un factor de riesgo independiente para neumopatía asociada autoinmunidad sino también el género masculino. ⁽¹⁰¹⁾ De la misma manera Yin y Cols., reclutaron 285 pacientes entre 2004 y 2013 en China con artritis reumatoide de los cuales el 24.9 % de ellos presentaba neumonía intersticial y en los cuales fue más frecuente encontrar positivo el péptido citrulinado, no siendo así el factor reumatoide en dicha población. ⁽¹⁰²⁾ Igualmente y de forma interesante, Mori y Cols., en su estudio realizado en Japón y publicado para el 2012 aseveraron que no solo el péptido citrulinado estaba asociado con enfermedad intersticial sino que su relación con compromiso de vía aérea era inclusive más fuerte. ⁽¹⁰³⁾

En nuestro estudio llama la atención que el 46.7% y el 40% de los pacientes en cuanto a factor reumatoide y péptido citrulinado fueron negativos, considerándose probables casos de artritis reumatoide seronegativa la cual es bien sabido y en concordancia con los estudios descritos, que su comportamiento puede ser menos

severo y con menor velocidad de progresión. De los casos evaluados tan solo el 17.7 presentó un examen tomográfico normal, de los cuales el 80 % y el 60 % tenían el péptido citrulinado y factor reumatoide negativos. Al respecto, cabe recalcar que en el estudio de Hyldgaard y Cols., hasta un 44.3 % de los casos un neumopatía intersticial asociada a artritis reumatoide fueron considerados seronegativos. ⁽¹¹⁾

La actividad de la enfermedad se evaluó a través de la proteína c reactiva, la eritrosedimentación globular y sus subrogadas escalas validadas como el DAS 28 y el CDAI. La evidencia sugiere que a mayores niveles de marcadores séricos de inflamación y peores registros en los puntajes descritos la funcionalidad de los pacientes con artritis reumatoide será mayor e inversamente proporcional a su dependencia funcional, especialmente en enfermedades de larga evolución, como se evidencio en pacientes chinos en 2017 en el estudio de Ji y Cols. ^(104, 105) De la misma manera una alta actividad de la enfermedad se ha asociado a desarrollo de enfermedad intersticial asociada a artritis reumatoide, sugiriendo además que una intervención farmacológica que impacte a dicho nivel pudiese retrasar su aparición y alterar la evolución natural de la enfermedad según Sparks y Cols. ⁽²²⁾

En nuestro estudio los marcadores de inflamación tales como proteína C reactiva y eritrosedimentación globular fueron predominantemente negativos con 76.6 % y 86.6 % respectivamente, sin embargo, menos de la mitad de los pacientes evaluados se encontraban en remisión objetiva de la enfermedad, por las escalas CDAI y DAS 28 (43.3% y 46.6% respectivamente). Fadda y Cols., en su estudio evaluaron la presencia de estos marcadores y escalas encontrando una significancia estadística en su anormalidad y la presencia de enfermedad pulmonar intersticial. ⁽⁹¹⁾ Así mismo en nuestro caso el promedio de DAS 28 fue de 2.79 (correspondiente a actividad baja de la enfermedad) estando muy por debajo de otros valores reportados por otros autores como Restrepo y Cols., 6.0 para el grupo con neumopatía contra 5.3 en el grupo control o Fu y Cols., que reportó promedios de 5.3. ^(65, 95)

El tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes analizados en nuestro estudio fue de 96 meses, con tiempos más prolongados en algunos pacientes de hasta 612 meses. Al respecto Restrepo y Cols., concluyeron que por cada 5 años de evolución de la enfermedad el riesgo de neumopatía intersticial asociada a fenómenos autoinmunes aumentaba en un 29%. ⁽⁶⁵⁾ Así mismo Zhang y Cols., corroboraron dicha afirmación con un aumento en esta probabilidad hasta del 59.9 % solo cuando la enfermedad sobrepasara los 10 años, dado que entre el año 1 y 10 el riesgo fue similar. ⁽²³⁾

El tratamiento farmacológico empleado para el control inflamatorio articular y extrarticular de estos pacientes, con el fin de controlar no solo el dolor sino evitar la progresión y reducir las limitaciones y la dependencia funcional fue heterogéneo, propio de una entidad de características múltiples y comportamiento variable entre pacientes con un mismo diagnóstico. Aproximadamente la mitad de la casuística analizada requirió uso de esteroides (56.7%) como parte su esquema de tratamiento. De la misma manera Los DMARD convencionales fueron utilizados entre el 30% y el 63%, siendo el metotrexate el de mayor frecuencia, así como la formulación de DMARD sintéticos en el 13% y de biológicos en el 36.6%. Al respecto Restrepo y Cols., reportaron el uso de esteroides orales en aproximadamente el 63.7% de pacientes con neumopatía asociada a artritis reumatoide mientras que disminuía a 46.5% en el grupo sin neumopatía asociada, además reportaron el uso de Metotrexate en casi el 40% de su población, un dato ligeramente menor el uso de biológicos o leflunomida en 5%, en contraposición a nuestros hallazgos. ⁽⁶⁵⁾

La neumopatía asociada al uso de Metotrexate está ampliamente descrita, sin embargo, los estudios son divergentes en cuanto a su desarrollo en pacientes con artritis reumatoide. Fadda y Cols., reportaron que el uso prolongado de Metotrexate se asoció a mayor probabilidad de enfermedad intersticial, ⁽⁹¹⁾ sin embargo se ha publicado también que no tiene asociación directa para su desarrollo ⁽⁹⁵⁾ e inclusive Kiely y Cols., reportaron el efecto protector contra la aparición de esta condición. ⁽⁷⁸⁾

Los hallazgos radiológicos por tomografía de alta resolución en pacientes asintomáticos respiratorios fueron diversos, además de que se identificaron en la gran mayoría de pacientes (83.3%), siendo este un dato importante a tener en cuenta dado que los análisis imagenológicos en los estudios que abarcan la enfermedad pulmonar y su relación con artritis reumatoide son generalmente solicitados por presencia de síntomas respiratorios. En contraposición con nuestros hallazgos Duarte y Cols., evidenciaron neumopatía en el análisis de 1129 pacientes con artritis reumatoide en tan solo el 7.7% de los casos. ⁽¹⁰⁶⁾ La identificación de este compromiso imagenológico pulmonar fue de mayor prevalencia en el género femenino en nuestro estudio un dato que está en contraparte con algunos estudios que lo han evidenciado no solo más frecuente en el género masculino, sino también se ha asociado como factor de riesgo para mortalidad. ⁽¹⁰⁷⁾

Chen y Cols., evaluaron la presencia de neumopatía asociada a artritis reumatoide en estadio preclínico encontrando que hasta un 61% de los pacientes analizados tenían algún grado de compromiso pulmonar. ⁽¹⁰⁸⁾ Por otra parte Robles-Pérez y Cols., hicieron el análisis de 18 pacientes asintomáticos con artritis reumatoide y

tiempo de evolución menor a dos años documentando que hasta el 45% tenían alguna anormalidad imagenológica. ⁽¹⁰⁹⁾

En nuestro caso se puso de manifiesto que el hallazgo predominante a nivel radiológico pulmonar en pacientes asintomáticos fueron las bronquiectasias con un 56.7% del total de la muestra similar a lo que encontró Robles y Cols., en donde se identificó en un 44% y en contraposición a lo reportado por Chen y Cols., con su identificación en un 17%. De la misma manera Zhang y Cols., reportaron un porcentaje menor de bronquiectasias del 18.1%, sin embargo, en su comparación entre pacientes con neumopatía intersticial asociada a artritis reumatoide y aquellos que no la presentaban la diferencia en la identificación de bronquiectasias era de casi un 10 %. ^(23, 108, 109)

Por otra parte, Cambios enfisematosos y de atrapamiento de aire radiológicos fueron identificados en nuestro estudio en un 40%, como segundo hallazgo en orden de frecuencia, datos ligeramente superiores o lo reportado por Jacob y Cols., en pacientes no fumadores con neumopatía intersticial y artritis reumatoide de base en donde se identificó en un 27%. ⁽⁹⁶⁾

La identificación de patrones intersticiales puntuales como neumonía intersticial usual y neumonía intersticial no especifica se documentaron en 26.7% y 16.7% respectivamente, al respecto Salaffi y Cols., reportaron el hallazgo de neumonía intersticial usual hasta en el 62.1% y neumonía intersticial no especifica en 24.1% de 29 casos evaluados. ⁽²⁴⁾ De forma interesante Duarte y Cols., publicaron 87 casos de compromiso pulmonar en este escenario de autoinmunidad con un balance de 40% de compromiso intersticial e iguales proporciones de neumonía intersticial usual y neumonía intersticial no especifica, en contraposición a lo reportado globalmente en donde la primera de ellas tiene una prevalencia superior a la segunda. Así mismo, estos mismos autores reportan 8.9% de pacientes en su casuística con el hallazgo de neumonía de organización, patrón no evidenciado en ninguno de nuestros pacientes. ⁽¹⁰⁶⁾ De la misma manera Fadda y Cols., reportaron un 62% de pacientes con neumonía intersticial usual y 27% con neumonía intersticial no especifica, una tendencia similar a la nuestra. ⁽⁹¹⁾

El patrón de neumonía intersticial usual es el hallazgo más relevante en cuanto a compromiso intersticial reportado en diferentes estudios dada su relación con artritis reumatoide como lo concluyo Fadda y Cols., y en el cual se encontró una importante relación con la positividad del péptido citrulinado y en menor proporción con la positividad del factor reumatoide, como en nuestro estudio. Así mismo no solo se asocia con su presencia sino también con compromiso de pruebas de función pulmonar como la caminata de 6 minutos, además de peores parámetros

en la escala CDAI.⁽⁹¹⁾ Por otro lado el factor reumatoide, y no el péptido citrulinado, fue identificado como factor predictor de compromiso intersticial favorecido por artritis reumatoide en el estudio de Zhang y Cols.⁽²³⁾

La no significancia estadística documentada en el presente estudio pudiera explicarse por dos situaciones 1) el número de muestra bajo 2) la gran proporción de pacientes dentro del diagnóstico de artritis reumatoide seronegativa.

10. CONCLUSIONES

La neumopatía documentada por imágenes en el paciente asintomático respiratorio con artritis reumatoide es frecuente, tomando especial relevancia la presencia de bronquiectasias, signos radiológicos de atrapamiento de aire y patrones de compromiso intersticial en donde lo más prevalente es el de neumonía intersticial usual.

En la población estudiada, predominantemente de género femenino, el tener escalas elevadas de CDAI y DAS 28, así como el antecedente de tabaquismo, específicamente en este género, pudiera predecir la presencia de neumopatía documentada por imágenes, es por ello que el uso de estas escalas en la atención de este grupo poblacional será fundamental como punto de partida para la solicitud de imágenes diagnósticas pulmonares.

Existe una tendencia importante en cuanto a la positividad del péptido citrulinado, especialmente en altas concentraciones, y en un poco menor grado la positividad del factor reumatoide como predictores de patrones específicos de enfermedad pulmonar intersticial, primordialmente el de neumonía intersticial usual.

El género femenino, especialmente en presencia de tabaquismo, mostró una asociación importante, siendo este un punto fuerte a tener en cuenta al momento de atender pacientes con estas condiciones en pro de evitar la progresión de neumopatía en el paciente con artritis reumatoide.

El presente estudio a pesar de tener una muestra corta que no permite hacer extrapolaciones a nivel nacional o global, si pone de manifiesto la tendencia actual en cuanto al compromiso pulmonar de la artritis reumatoide en la región y sirve como prueba piloto para estudios de mayor envergadura, con mayor población y apoyo económico con el fin de que sea el sustento para adoptar cambios en la conducta clínica al abordar pacientes con estas condiciones patológicas.

Las carencias propias de nuestro sistema de salud siempre estarán en detrimento de la salud de la población colombiana, evidenciado por tratamientos irregulares y barreras en cuanto a la toma de paraclínicos y obtención de citas de seguimiento, que favorecen la aparición de complicaciones esperables en patologías crónicas inflamatorias como la artritis reumatoide y que no aparecerían en contextos de buen control clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014;35(3):347-69.
2. Anaya J-M, Restrepo-Jiménez P, Ramírez-Santana C. The autoimmune ecology: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(4):350-60.
3. Anaya JM. The autoimmune tautology. A summary of evidence. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*. 2017;84(3):251.
4. Chen J-Q, Papp G, Szodoray P, Zeher M. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(12):1171-80.
5. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis*. 2015;3(4):151-5.
6. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of internal medicine*. 2015;278(4):369-95.
7. Rose NR. Prediction and prevention of autoimmune disease in the 21st century: a review and preview. *American journal of epidemiology*. 2016;183(5):403-6.
8. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(5):A288-A92.
9. England BR, Sayles H, Michaud K, Caplan L, Davis LA, Cannon GW, et al. Cause-specific mortality in male US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2016;68(1):36-45.
10. Van den Hoek J, Boshuizen H, Roorda L, Tijhuis G, Nurmohamed M, van den Bos G, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatology international*. 2017;37(4):487-93.
11. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(10):1700-6.
12. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2016;47(2):588-96.

13. Montoya N, Gómez L, Vélez M, Rosselli D. Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. *Revista colombiana de Reumatología*. 2011;18(1):26-33.
14. Vinaccia S, Contreras F, Restrepo LM, Cadena J, Anaya JM. Autoeficacia, desesperanza aprendida e incapacidad funcional en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2005;5(1):129-42.
15. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis *Lancet*. 2010;376:1094-108.
16. John S, Worthington J. Genetic epidemiology: approaches to the genetic analysis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2001;3(4):216.
17. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2016;83(6):625-30.
18. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(3):360-6.
19. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(6):1583-91.
20. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2017;56(3):344-50.
21. Huang S, Doyle TJ, Hammer MM, Byrne SC, Huang W, Marshall AA, et al., editors. Rheumatoid arthritis-related lung disease detected on clinical chest computed tomography imaging: Prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2020: Elsevier.
22. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid Arthritis–Associated interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1472-82.
23. Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clinical rheumatology*. 2017;36(4):817-23.

24. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine*. 2019;98(38).
25. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(8):1521-37.
26. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 2019;170(1):ITC1-ITC16.
27. Berman S, Bucher J, Koyfman A, Long BJ. Emergent Complications of Rheumatoid Arthritis. *The Journal of emergency medicine*. 2018;55(5):647-58.
28. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2015;41(2):225-36.
29. Rousseau DM, Olivás-Luján MR. Evidence-Based Management. *Wiley Encyclopedia of Management*. 2015:1-3.
30. Kaipainen-Seppänen O, Aho K, Nikkarinen M. Regional differences in the incidence of rheumatoid arthritis in Finland in 1995. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(2):128-32.
31. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, Fardellone P, Guggenbuhl P, Fautrel B, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(1):117-22.
32. Costenbader KH, Chang S-C, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Archives of internal medicine*. 2008;168(15):1664-70.
33. Cairney P, Oliver K. Evidence-based policymaking is not like evidence-based medicine, so how far should you go to bridge the divide between evidence and policy? *Health research policy and systems*. 2017;15(1):35.
34. Cobb S, Kasl S. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *American Journal of Public Health and the Nations Health*. 1966;56(10):1657-63.
35. Yang D-H, Huang J-Y, Chiou J-Y, Wei J. Analysis of Socioeconomic Status in the Patients with Rheumatoid Arthritis. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(6):1194.

36. Bautista-Molano W, Fernández-Avila D, Jiménez R, Cardozo R, Marín A, del Pilar Soler M, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. *Reumatología Clínica*. 2016;12(6):313-8.
37. Santos-Moreno P, Alvis-Zakzuk NJ, Villarreal-Peralta L, Carrasquilla-Sotomayor M, Paternina-Caicedo A, Alvis-Guzmán N. A comprehensive care program achieves high remission rates in rheumatoid arthritis in a middle-income setting. Experience of a Center of Excellence in Colombia. *Rheumatology international*. 2018;38(3):499-505.
38. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205-19.
39. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(1):30-7.
40. Van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(4):916-23.
41. de Vries RR, van der Woude D, Houwing JJ, Toes RE. Genetics of ACPA-positive rheumatoid arthritis: the beginning of the end? *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(Suppl 1):i51-i4.
42. Takeno M, Kitagawa S, Yamanaka J, Teramoto M, Tomita H, Shirai N, et al. 5-Hydroxy-2-methylpyridine Isolated from Cigarette Smoke Condensate Aggravates Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2018;41(6):877-84.
43. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:347-57.
44. Cheng L, Qian L, Xu Z-Z, Tan Y, Luo C-Y. Aromatic hydrocarbon receptor provides a link between smoking and rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37(3):445-9.
45. Feng X, Xu X, Shi Y, Liu X, Liu H, Hou H, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2019;2019.

46. Wang M, Wei J, Li H, Ouyang X, Sun X, Tang Y, et al. Leptin Upregulates Peripheral CD4+ CXCR5+ ICOS+ T Cells via Increased IL-6 in Rheumatoid Arthritis Patients. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2018;38(2):86-92.
47. Kim E-K, Lee SH, Lee S-Y, Kim J-k, Jhun JY, Na HS, et al. Metformin ameliorates experimental-obesity-associated autoimmune arthritis by inducing FGF21 expression and brown adipocyte differentiation. *Experimental & molecular medicine*. 2018;50(1):e432.
48. Giles JT, Ferrante AW, Broderick R, Zartoshti A, Rose J, Downer K, et al. Adipose Tissue Macrophages in Rheumatoid Arthritis: Prevalence, Disease-Related Indicators, and Associations With Cardiometabolic Risk Factors. *Arthritis care & research*. 2018;70(2):175-84.
49. Rhys HI, Dell'Accio F, Pitzalis C, Moore A, Norling LV, Perretti M. Neutrophil microvesicles from healthy control and rheumatoid arthritis patients prevent the inflammatory activation of macrophages. *EBioMedicine*. 2018;29:60-9.
50. Gorlino CV, Dave MN, Blas R, Crespo MI, Lavanchy A, Tamashiro H, et al. Association between levels of synovial anti-citrullinated peptide antibodies and neutrophil response in patients with rheumatoid arthritis. *European journal of immunology*. 2018;48(9):1563-72.
51. Turesson C, Jacobsson L. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2004;33(2):65-73.
52. Holmqvist M, Wedren S, Jacobsson L, Klareskog L, Nyberg F, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *Journal of internal medicine*. 2010;268(6):578-85.
53. Levi EH, Watad A, Whitby A, Tiosano S, Comaneshter D, Cohen AD, et al. Coexistence of ischemic heart disease and rheumatoid arthritis patients—a case control study. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(4):393-6.
54. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;44(12):2737-45.
55. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC rheumatology*. 2018;2(1):10.

56. Heinlen L, Humphrey M. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporosis International*. 2017;28(10):2801-12.
57. Sargin G, Köse R, Şentürk T. Relationship between bone mineral density and anti-citrullinated protein antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *European journal of rheumatology*. 2019;6(1):29.
58. Kweon S-M, Sohn DH, Park J-H, Koh JH, Park E-K, Lee H-N, et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors. *Medicine*. 2018;97(24).
59. Geraldo-Flores N, Merlos-López R, Rodríguez-Wong J, Ramírez-Hernández S, Espino-Lizarraga M, Pérez-Atanasio J. The severity of rheumatoid arthritis as a timely predictor of instability in the asymptomatic cervical spine. *Acta ortopedica mexicana*. 2019;32(6):342-6.
60. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):212.
61. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2008;20(3):340-6.
62. Kelmenson LB, Demoruelle MK, Deane KD. The complex role of the lung in the pathogenesis and clinical outcomes of rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*. 2016;18(11):69.
63. Ascherman DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*. 2010;12(5):363-9.
64. Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Gamez-Nava JI, Olivas-Flores EM, Mejía M, Juárez-Contreras P, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and severity of interstitial lung disease in women with rheumatoid arthritis. *Journal of immunology research*. 2015;2015.
65. Restrepo JF, Del Rincón I, Battafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2015;34(9):1529-36.
66. Joshua V, Chatzidionisy K, Catrina AI. Role of the lung in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(1):31-41.
67. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(1):64.

68. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(10):1544-54.
69. 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*. 2005;127(6):2019-27.
70. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(2):138-53.
71. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology*. 2015;20(6):859-72.
72. Silva CIS, Muller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246(1):288-97.
73. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(6):788-824.
74. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(5):e44-e68.
75. Balbir-Gurman A, Guralnik L, Yigla M, Braun-Moscovici Y, Hardak E. Imaging aspects of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: Literature review. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(2):87-93.
76. 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. *Respiratory medicine*. 2017;126:100-4.
77. Huang S, Kronzer VL, Dellaripa PF, Deane KD, Bolster MB, Nagaraja V, et al. Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease: Current Update on Prevalence, Risk Factors, and Pharmacologic Treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2020:1-17.

78. Kiely P, Busby A, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh D, 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*. 2019;9(5):e028466.
79. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clinical rheumatology*. 2017;36(7):1493-500.
80. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, Giovagnoli S, Ricci A, Laganà B, et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2017;11(1):64-72.
81. Vassallo R, Matteson E, Thomas Jr CF. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor- α inhibition. *Chest*. 2002;122(3):1093-6.
82. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology*. 2017;56(8):1348-57.
83. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, Shimizu M, Toko H, Honda F, et al. Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Internal Medicine*. 2019:2226-18.
84. Ogawa N, Ohashi H, Ota Y, Kobori K, Suzuki M, Tsuboi S, et al. Multicenter, observational clinical study of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Immunological medicine*. 2019:1-10.
85. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;391(10139):2503-12.
86. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761-72.
87. Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *bmj*. 2019;364:l67.



88. Republica de Colombia Mds. RESOLUCION N° 008430 de 1993. 4 de Octubre de 1993.
89. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Maynchenko M, Kidolezi Y, Cifaldi M. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Current medical research and opinion*. 2010;26(1):77-90.
90. Michaud K, Wipfler K, Shaw Y, Simon TA, Cornish A, England BR, et al. Experiences of Patients With Rheumatic Diseases in the United States During Early Days of the COVID-19 Pandemic. *ACR open rheumatology*. 2020.
91. Fadda S, Khairy N, Fayed H, Mousa H, Taha R. Interstitial lung disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis: Frequency, pattern and correlation with clinical manifestations and anti-citrullinated peptide antibodies level. *The Egyptian Rheumatologist*. 2018;40(3):155-60.
92. Verstappen SM. Rheumatoid arthritis and work: The impact of rheumatoid arthritis on absenteeism and present
93. 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(5):514-20.
94. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;56(11):3575-82.
95. Fu Q, Wang L, Li L, Li Y, Liu R, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clinical rheumatology*. 2019;38(4):1109-16.
96. Jacob J, Song JW, Yoon H-Y, Cross G, Barnett J, Woo WL, et al. Prevalence and effects of emphysema in never-smokers with rheumatoid arthritis interstitial lung disease. *EBioMedicine*. 2018;28:303-10.
97. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):62-8.

98. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitas GD, Van Riel PL, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):48-54.
99. Sulaiman FN, Wong KK, Ahmad WAW, Ghazali WSW. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is highly associated with rheumatoid factor and radiological defects in rheumatoid arthritis patients. *Medicine*. 2019;98(12).
100. Berendsen ML, van Maaren MC, Arts EE, den Broeder AA, Popa CD, Franssen J. Anticyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor as risk factors for 10-year cardiovascular morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a large inception cohort study. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(9):1325-30.
101. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(6):979-82.
102. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(4):e92449.
103. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory medicine*. 2012;106(11):1591-9.
104. Scott IC, Mount J, Barry J, Kirkham B. Factors associated with disability in patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity: a retrospective cohort study. *BMC rheumatology*. 2020;4(1):1-10.
105. Ji J, Zhang L, Zhang Q, Yin R, Fu T, Li L, et al. Functional disability associated with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):89.
106. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology*. 2019;58(11):2031-8.
107. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(4):493-500.
108. Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013;2013.

109. Robles-Perez A, Luburich P, Rodriguez-Sanchon B, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. Preclinical lung disease in early rheumatoid arthritis. *Chronic respiratory disease*. 2016;13(1):75-81.

ANEXOS

Anexo A. Consentimiento informado.

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001H
		PÁGINA: 90 de 96

Título del proyecto de investigación:	HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS PLEURO-PULMONARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN CENTRO DE REFERENCIA DEL SUR DE COLOMBIA (2020)
Nombre del investigador principal:	Kenny Buitrago-Toro – John Jairo Correa
Sede donde se realiza el estudio:	Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo
Nombre del paciente:	

A usted se le está invitando a participar en el estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. Objetivo del estudio Evaluar la correlación de los aspectos clínicos y serológicos con hallazgos imagenológicos pulmonares de pacientes con artritis reumatoide en un centro de referencia del sur de Colombia del 1 de enero 2020 al 31 de diciembre 2020.

2. Justificación del estudio Caracterizar la población con artritis reumatoide de uno de los centros de más prestigio a nivel regional permitirá conocer exactamente el tipo de población a la cual se enfrenta el clínico encargado de su tratamiento a nivel loco-regional conociendo las particularidades clínicas de la región.

3. Beneficios del estudio En estudios realizados anteriormente por otros investigadores, se ha observado que adoptar intervenciones tempranas y diagnósticos oportunos fundamentados en score clínicos validados se reducirá la velocidad de progresión de la enfermedad, con daño puntualmente pulmonar, mejorando su calidad de vida de los pacientes.

4. Procedimientos del estudio En caso de aceptar participar en el estudio, se realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y antecedentes médicos, y se procederá al diligenciamiento de un instrumento necesario para el desarrollo del estudio.

5. Riesgos asociados al estudio Según la resolución 008430 de 1993, del ministerio de salud de Colombia, por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, artículo 11, este estudio se clasifica como de riesgo mayor al mínimo, ya que por su enfermedad de base se le solicitarán laboratorios séricos para lo cual se obtendrán una muestra de sangre y además se le realizarán estudios imagenológicos del tórax por medio de tomografía la cual será sin medios de contraste; no existen reportes de muertes o complicaciones graves por este procedimiento, y en caso de que usted desarrolle algún efecto no predecible por el investigador o requiera otro tipo de atención, esta se le brindará en los mejores términos para su mejoría.

6. Aclaraciones: Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con el Doctor Kenny Buitrago toro al teléfono 3122976282 y/o con el Doctor John Jairo

Correa al teléfono 3147377006. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte de este documento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, identificado con cédula de ciudadanía número _____ expedida en la ciudad de _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido contestadas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevistó. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto, deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombres y Apellidos del Participante

Firma del Participante
C.C.

Nombre del Testigo

Firma del Testigo
C.C.

Esta parte debe ser completada por el investigador o su responsable. He explicado a la persona _____ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador

Fecha:

DESISTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, identificado con cedula de ciudadanía número _____ expedida en la ciudad de _____ he participado voluntariamente en el estudio en mención hasta el día de hoy (dd/mm/aaaa), donde haciendo uso de mi derecho de retirarme voluntariamente en cualquier fase del desarrollo del estudio, sin que esto ocasione ningún tipo de represalia contra mí, decido a partir de este momento no participar más en esta investigación, siendo expuestos mis motivos de desistimiento a continuación:

Como constancia del desistimiento en la participación de este estudio firman a continuación:

Firma de la persona que desiste de su participación en el estudio

C.C.

Fecha:

Firma del testigo (si aplica)

C.C.

Fecha:

Firma del investigador
C.C.
Fecha:

