

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Medicina Interna para optar al grado y título de Médico Especialista en Medicina Interna

“Características epidemiológicas de los pacientes egresados del Hospital San Juan de Dios con diagnóstico de artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014”

Dra. Verónica Leandro Sandí

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

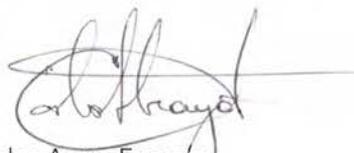
Costa Rica 2015

ÍNDICE

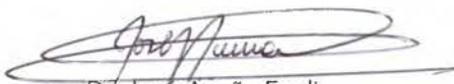
Hoja de aprobación	I
Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Resumen	IV
Abstract	V
Lista de cuadros	VI
Lista de figuras	VII
Índice de abreviaturas	VIII
Pregunta de estudio e hipótesis	1
Justificación	2
Objetivos	3
Marco teórico	4
Metodología	17
Resultados	19
Discusión	24
Conclusiones	30
Limitaciones y recomendaciones	31
Referencias	33

HOJA DE APROBACIÓN

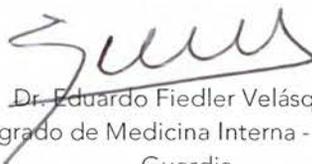
Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Medicina Interna



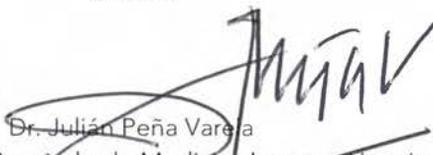
Dr. Carlos Araya Fonseca
Coordinador Nacional del Posgrado de Medicina Interna



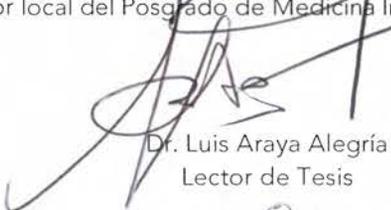
Dr. José Acuña Feoli
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital San Juan de Dios



Dr. Eduardo Fiedler Velásquez
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital Rafael Ángel Calderón
Guardia



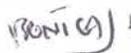
Dr. Julián Peña Varela
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital México



Dr. Luis Araya Alegría
Lector de Tesis



Dr. Christian Campos Fallas
Tutor de Tesis



Dra. Verónica Leandro Sandí
Candidata

DEDICATORIA

Para mi mamá

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Christian Campos por sus valiosas recomendaciones y orientación durante el desarrollo de esta investigación.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La enfermedad pulmonar intersticial es la única complicación extrapulmonar de la artritis reumatoide cuya prevalencia está en aumento. No se cuenta con una casuística nacional sobre pacientes con ambas patologías, por lo cual no se conoce si el comportamiento clínico de esta población coincide con el que se describe en la literatura médica en relación con los factores de riesgo para el desarrollo de la intersticiopatía.

MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo que incluyó 13 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, CIE-10: M06.9, de forma concomitante a enfermedad pulmonar intersticial difusa, CIE-10: J84. Ambas entidades fueron consignadas en la hoja de egreso del Hospital San Juan de Dios, en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014 y contabilizados por Registros Médicos y Estadística de Salud (REMES).

RESULTADOS: Las edades estuvieron comprendidas entre 47 y 89 años (mediana 78). La mayoría de los pacientes fueron mujeres amas de casa. Las patologías concomitantes más prevalentes fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica. Predominó la Artritis reumatoide de una larga evolución y el tiempo transcurrido entre este diagnóstico y el de enfermedad pulmonar intersticial difusa fue variable, con una mediana en 7 años. De los 13 pacientes, 8 habían sido tabaquistas, con un promedio de 36 paquetes/año. Casi todos los casos tenían factor reumatoide positivo y 8 de 13 sujetos tenían anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado positivos. La interpretación de la tomografías de tórax fue inespecífica y no estableció un modelo particular de compromiso intersticial.

CONCLUSIONES: Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide coincidieron con los descritos en la literatura médica internacional, excepto por la mayor prevalencia de mujeres en el estudio.

ABSTRACT

BACKGROUND: Interstitial Lung Disease (ILD) is the only recognised extrapulmonary complication of Rheumatoid Arthritis (RA) whose prevalence is increasing. To date, there is no published data concerning the clinical behavior of Costa Rican patients affected by both diseases; hence, no comparison can be established with what has been described in international literature regarding risk factors for the development of interstitial compromise in these subset of patients.

METHODS: This was a descriptive observational study, which included 13 patients diagnosed with RA, encoded as ICD-10: M06.9, and ILD, encoded as ICD-10: J84. Both diseases were consigned in the discharge form of Hospital San Juan de Dios in a period from January of 2010 to December of 2014. These files were retrieved from the Hospital Statistical Data Base.

RESULTS: Patient ages ranged from 47 to 89 years (median value 78). Most patients were housewives. Most prevalent accompanying pathologies were high blood pressure, diabetes mellitus, and ischemic heart disease. Long term RA prevailed, and the median time between RA diagnosis and ILD detection was 7 years. 8 out of 13 patients were former smokers (mean 36 pack-years). Most cases had positive rheumatoid factor, and 8 out of 13 patients had positive antibodies against the cyclic citrullinated peptides. The CT scans findings were nonspecific and did not established a particular model of interstitial compromise.

CONCLUSIONS: Risk factors for the development of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis were found to be similar to what has been described in international literature, except for the overrepresentation of women in this study.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1: Comorbilidades y tiempo de evolución de AR y EPID

Cuadro 2: Características epidemiológicas de pacientes y factores de riesgo asociados al desarrollo de EPID

Cuadro 3: Reportes de tomografía de tórax de alta resolución

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribución de edades de los sujetos de estudio

Figura 2: Distribución por sexo de los participantes

Figura 3: Comorbilidades de los sujetos de estudio

Figura 4: Tabaquismo entre los pacientes evaluados

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ETC: enfermedades del tejido conectivo

AR: Artritis reumatoide

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa

DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono (siglas en inglés)

FR: Factor reumatoide

Anti-PCC: Anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado

TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución

NIU: Neumonía intersticial usual

NINE: Neumonía intersticial no específica

HSJD: Hospital San Juan de Dios

PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes egresados del Hospital San Juan de Dios con diagnóstico de artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014?

Hipótesis descriptivas

Hipótesis general

Se prevé que exista similitud con lo descrito en la literatura médica internacional en relación con los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide dentro de la población de estudio.

Hipótesis específicas

- o Se espera encontrar una mayoría de sujetos hombres, de edad avanzada (65 años o más), con antecedente de tabaquismo y con títulos altos de factor reumatoide y anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado.
- o Se anticipa un predominio del patrón de neumonía intersticial usual en los reportes de tomografía de tórax.

JUSTIFICACIÓN

Mediante tomografía de alta resolución se ha identificado evidencia radiológica de enfermedad pulmonar intersticial en hasta 25% de pacientes con AR.

La enfermedad pulmonar intersticial es la única complicación extrapulmonar de la artritis reumatoide cuya prevalencia está en aumento y justifica un 6% de las muertes en AR.

Se han documentado factores predictores para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, como lo son: edad avanzada, sexo masculino, fumado, títulos altos de factor reumatoide y de anticuerpos contra péptido cíclico citrulinado.

Según los rasgos epidemiológicos de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y artritis reumatoide, se pueden emitir recomendaciones a nivel local sobre el tamizaje por enfermedad pulmonar intersticial en esta población.

Este estudio pretende determinar las características epidemiológicas de los pacientes egresados del Hospital San Juan de Dios con diagnóstico de artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014.

La importancia de este estudio radica en que no se cuenta con una casuística hospitalaria sobre pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide, por lo cual no se conoce el comportamiento de esta población en relación con los factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de intersticiopatía establecidos por la literatura médica. Según los rasgos epidemiológicos de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, se podrá emitir recomendaciones a nivel local sobre el tamizaje por enfermedad pulmonar intersticial en esta población. Además, esta investigación permitiría tener una base para futuras investigaciones al respecto.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar las características epidemiológicas de los pacientes egresados del Hospital San Juan de Dios con diagnóstico de artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014.

Objetivos específicos

- o Describir características epidemiológicas prevalentes entre los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- o Describir la prevalencia de exposición al tabaquismo activo, la positividad del factor reumatoide y de anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado.

MARCO TEÓRICO

Las **enfermedades del tejido conectivo (ETC)** son un grupo heterogéneo de desórdenes sistémicos caracterizados por anticuerpos circulantes y grados variables de daño autoinmune a órganos. El origen de estos trastornos es un fallo en la autotolerancia inmunológica que lleva a autoinmunidad y a lesión tisular. Pueden afectar cualquier órgano o sistema y tienen un amplio espectro de características y severidad de la enfermedad.^{1,2}

Uno de los órganos diana del ataque autoinmune lo constituyen los pulmones en cualquiera de sus compartimientos: ya sean vías aéreas, intersticio, vasculatura o pleura y, de hecho, el compromiso simultáneo de varios compartimientos es frecuente en las ETC.¹

El término **Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID)** comprende más de 200 entidades por separado, cada una con sus manifestaciones particulares, lo cual hace que la interacción entre enfermedad del tejido conectivo y enfermedad pulmonar intersticial sea compleja.^{1,3,4}

El hablar de EPID involucra a un amplio grupo de lesiones parenquimatosas pulmonares difusas con características clínicas, radiológicas y patológicas en común. Existen múltiples clasificaciones en cuanto a presentación, distribución anatómica, mecanismo fisiopatológico y compromiso funcional que definen a estas enfermedades.^{1,5}

En relación con la historia natural de la EPID, esta puede ser la manifestación inicial de una ETC, y en ese contexto puede ser subclínica (anormalidades fisiológicas o radiológicas sin síntomas), crónicamente progresiva o puede presentarse de manera fulminante, lo que subraya la amplia gama de presentaciones de una misma patología.¹

Hasta 15% de los pacientes que se presentan con una EPID se diagnostican con una enfermedad del tejido conectivo durante su valoración inicial y 25% tienen una conectivopatía no diagnosticada, lo que en ocasiones dificulta la distinción entre patologías pulmonares fibrosantes como fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo.⁶

Es por ello que debe realizarse una evaluación exhaustiva sobre las sutiles manifestaciones extratorácicas de la enfermedad del tejido conectivo al considerar la posibilidad de una enfermedad del tejido conectivo oculta.⁷

La **artritis reumatoide (AR)** es una enfermedad del tejido conectivo relativamente frecuente que ocurre en 1-2% de la población general. Epidemiológicamente es la conectivopatía más común y se presenta predominantemente en mujeres, típicamente entre los 25 y 50 años de edad. Afecta el tejido sinovial y se caracteriza por poliartropatía erosiva inflamatoria simétrica.^{1,2,8} En cuanto a pruebas de laboratorio, la mayoría de los pacientes tienen evidencia de anticuerpos circulantes contra el péptido cíclico citrulinado (Anti- PCC) y factor reumatoide (FR).⁹

Aunque sobresale la inflamación sinovial, se ven manifestaciones extraarticulares en la mitad de los casos y estas contribuyen a la mortalidad global. Destacan la enfermedad cardiovascular, el cáncer y los problemas respiratorios.¹⁰ La enfermedad pulmonar se expresa como afección intersticial, trastornos obstructivos de la vía aérea, nódulos reumatoides o compromiso pleural. La mayoría de las enfermedades pulmonares asociadas a la AR ocurren en los primeros 5 años desde el inicio de la artropatía.^{2,6}

La EPID es la afección pulmonar más común y potencialmente devastadora de la AR, además constituye la segunda causa de muerte en estos pacientes luego de las infecciones. Las complicaciones pulmonares son responsables directas de 10 a 20% de la mortalidad en AR. La prevalencia de la EPID depende de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico, razón por la cual es frecuentemente subdiagnosticada en esta población. Por ejemplo, solamente con base en la radiografía de tórax, la prevalencia es menor al 5%, mientras que al emplear pruebas de función respiratoria, se identifica la enfermedad pulmonar intersticial en 33 a 41% de los pacientes con AR. Con el advenimiento de la Tomografía Axial Computadorizada de Alta Resolución (TACAR), se identifican cambios intersticiales en un rango de 20 a 63% de los pacientes examinados, lo cual ha sido confirmado por autopsias. Sin embargo, los estudios poblacionales retrospectivos han determinado una tasa menor (6.3 -9.4%) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con AR.^{2,5,9,11,12} En general, se dice

que la EPID clínicamente significativa se presenta en 7% de los pacientes con AR y se llega a establecer hasta en el 35% de las autopsias.¹³

Generalmente la EPID ocurre en pacientes con artritis reumatoide bien establecida, sin embargo, en 20% de los casos se establece el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial antes de que se diagnostique la artropatía, incluso con una diferencia de hasta 6 años.² De manera general, mediante la TACAR se ha identificado evidencia radiológica de enfermedad pulmonar intersticial en hasta 25% de pacientes con AR.¹⁴

Al considerar la prevalencia de artritis reumatoide en la población general y el hecho de que la enfermedad pulmonar intersticial es una complicación no despreciable asociada a esta patología (según se extrae de la literatura médica internacional) resulta importante conocer el perfil epidemiológico de estas entidades dentro de la población costarricense y más aun en el Hospital San Juan de Dios, uno de los centros hospitalarios con la mayor población adscrita a nivel nacional. Actualmente hay un vacío en este sentido, puesto que no se cuenta con una casuística de dichos pacientes a nivel hospitalario. Esto tiene un impacto en el manejo de estas patologías, ya que la enfermedad pulmonar intersticial es la única complicación extrapulmonar de la artritis reumatoide cuya prevalencia está en aumento y justifica un 6% de las muertes en AR.¹⁴

Se ha identificado una serie de factores predictores para el desarrollo de EPID asociada a artritis reumatoide como: la edad avanzada, el sexo masculino, el hábito tabáquico, los títulos altos de factor reumatoide y la presencia de anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado (Anti-PCC).¹⁴ Tal como se mencionó previamente, no se cuenta con datos locales que corroboren o refuten estas asociaciones a nivel de la población costarricense.

Se considera que el principal factor de riesgo para el desarrollo de EPID asociada a AR es el fumado, ya que promueve la citrulinización de varias proteínas en el pulmón. Hay teorías que postulan una acción sinérgica entre el tabaquismo y la AR para generar inflamación y daño a las células epiteliales y endoteliales, hecho que promueve la fibrosis pulmonar.¹⁵

La EPID vinculada con AR revela patrones de neumonía intersticial usual predominantemente, aunque también se puede presentar como una neumonía intersticial

inespecífica. No obstante, histológicamente estos pacientes tienen evidencia de lesión pulmonar aguda, subaguda y crónica en la misma biopsia.^{1,11}

Puede haber compromiso pulmonar intersticial severo en AR leve o bien controlada con el tratamiento y no necesariamente hay correlación entre la severidad o extensión de la enfermedad articular y el desarrollo o progresión del compromiso intersticial.⁸

Patogénesis

La patología subyacente a las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a ETC es inflamación, fibrosis o una combinación de ambas con distintos patrones radiológicos e histológicos.⁸

Manifestaciones clínicas

Las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades del tejido conectivo inician con disnea no sibilante progresiva y tos seca de aparición gradual, rara vez con fallo respiratorio fulminante.^{2,8} En algunos pacientes, la enfermedad pulmonar intersticial puede ser la manifestación que antecede a la enfermedad del tejido conectivo, en otros casos, los síntomas reumatológicos preceden a la neumopatía.^{2,5}

Los hallazgos al momento del examen físico son inespecíficos e incluyen crepitaciones bibasales secas. Los dedos en palillo de tambor y la falla cardíaca derecha son signos tardíos de enfermedad pulmonar intersticial.²

Los síntomas agudos representan un reto diagnóstico en el que debe descartarse: infección, neumonía intersticial aguda, toxicidad por medicamentos, embolismo pulmonar, disfunción cardíaca, hemorragia alveolar difusa y una exacerbación de la enfermedad intersticial de fondo. Esta última se presenta con un deterioro respiratorio subagudo con hipoxemia que empeora en el contexto de nuevas anomalías radiológicas no asociadas a infección, tromboembolismo pulmonar ni insuficiencia cardíaca.^{1,6}

Siempre debe descartarse como primera causa del empeoramiento clínico y nuevos infiltrados radiológicos, la infección secundaria a la inmunosupresión crónica por medicamentos y la enfermedad misma.¹

En cuanto a la toxicidad pulmonar, deben considerarse los tratamientos que utiliza el paciente, pues el inicio de los síntomas relacionado temporalmente al comienzo de un fármaco y posterior mejoría luego de la suspensión del mismo, apunta hacia enfermedad inducida por fármacos. Algunos medicamentos implicados con toxicidad pulmonar incluyen leflunomida, metrotexate, sales de oro, sulfasalazina y anticuerpos anti TNF.⁸

Pruebas de función pulmonar

El patrón clásico es un defecto restrictivo ventilatorio y disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, según sus siglas en inglés). La alteración de la difusión de monóxido de carbono es el hallazgo que más tempranamente se presenta. Además, se puede encontrar desaturación de oxígeno arterial con el ejercicio, esto según la gravedad del compromiso del parénquima pulmonar.² Se encuentra un patrón restrictivo hasta en 40% de los pacientes con AR.¹²

Si hay varios compartimientos torácicos involucrados; como las vías aéreas, la vasculatura o pared torácica; pueden aparecer diferentes anomalías. Por ejemplo, una desproporcionada reducción en la DLCO puede ocurrir si coexisten enfermedad pulmonar intersticial y enfisema o hipertensión pulmonar. Ahora bien, una reducción significativa en los volúmenes pulmonares con una DLCO relativamente preservada puede levantar la sospecha de una restricción extrapulmonar como engrosamiento de la piel de la pared torácica, debilidad muscular o xifoescoliosis.⁸

Entre los pacientes con AR los títulos altos de FR se asocian a disminución de la difusión de monóxido de carbono.¹²

Patrones histológicos

En AR se pueden encontrar cualquiera de los patrones histológicos de las neumonías intersticiales idiopáticas, pero el patrón más común es la neumonía intersticial usual (NIU) y le sigue en frecuencia la neumonía intersticial no específica (NINE). Existen otros patrones menos frecuentes como: la neumonía organizativa, daño alveolar difuso, neumonía intersticial linfocítica y neumonía intersticial descamativa.^{1,8,12}

Comparada con el patrón de NIU idiopática (como en fibrosis pulmonar idiopática), el patrón de NIU asociado a enfermedades del tejido conectivo tiene menos focos de fibroblastos, menos quistes de panal de abeja, mayor número de centros germinales y más inflamación.^{1,8}

No hay certeza sobre la utilidad de la biopsia pulmonar quirúrgica en el contexto de EPID relacionada con AR, si bien el patrón histológico de neumonía intersticial usual confiere un peor pronóstico que el de NINE, en este sentido la biopsia permitiría definir un pronóstico en aquellos casos dudosos y que la misma implique modificación del tratamiento. Cuando se sospecha una etiología de la enfermedad pulmonar intersticial diferente de una enfermedad del tejido conectivo, como la neumonitis por hipersensibilidad, o cuando la clínica o las imágenes sugieren malignidad o infección (nódulos progresivos, cavitación, consolidación, engrosamiento o derrame pleural), hay más consenso sobre la utilidad y necesidad de la biopsia.^{1,8}

Lavado broncoalveolar

El lavado broncoalveolar es un método que permite investigar el tracto respiratorio inferior a través de la toma de muestras de componentes celulares y acelulares de las unidades broncoalveolares. Se considera el método de elección para identificar infecciones en individuos con patología pulmonar intrínseca o con inmunosupresión. En artritis reumatoide esto es importante, pues el uso de fármacos para el control de las lesiones articulares, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, se asocian a infecciones como la Tuberculosis que pueden poner en peligro la vida.¹⁶

En general, en la AR el lavado broncoalveolar muestra un elevado porcentaje de neutrófilos. La neutrofilia se asocia con una enfermedad pulmonar más severa. Actualmente, se requieren más estudios para determinar si la información que aporta el lavado broncoalveolar habla sobre la progresión de la neumopatía.¹⁶

Como parte del compromiso intersticial, a lo largo de la evolución de la enfermedad la alteración bronquiolar puede ocurrir en asociación con AR con una prevalencia que va desde 8 hasta 65%.¹⁶

No hay cambios específicos en la alveolitis por hipersensibilidad inducida por fármacos. En estos casos el lavado broncoalveolar puede mostrar linfocitosis y eosinofilia notoria de hasta 25%, que en el contexto de una exposición reciente a una nueva droga y luego de haber descartado otras causas como parásitos, el diagnóstico de enfermedad inducida por drogas.¹⁶

En síntesis, en pacientes con artritis reumatoide con compromiso pulmonar el lavado broncoalveolar debe ser considerado para excluir infecciones y otra patología subyacente como malignidad, neumonitis por hipersensibilidad y toxicidad por drogas.¹⁶

Hallazgos radiológicos

La TACAR es útil para determinar la extensión de la enfermedad, por lo general menospreciada en la radiografía.¹

Dentro de los patrones tomográficos, sobresalen el patrón de neumonía intersticial usual y el de neumonía intersticial no específica. El primero se caracteriza por un patrón reticular de predominio bibasal con respeto de los ápices, que lleva a pérdida de volumen pulmonar. La reticulación bibasal puede ir desde quistes hasta panalización, con formación de bronquiectasias por tracción y de manera llamativa, solo un tercio cursan con imagen de vidrio esmerilado sobreagregado; estas últimas se consideran un componente importante de la alteración de la arquitectura pulmonar normal y se ven etapas tardías.³

Los hallazgos de la NIU son indistinguibles de las imágenes tomográficas de otras patologías pulmonares como: la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonitis de hipersensibilidad crónica, la exposición a organofosforados, o las secuelas de la sarcoidosis.^{3,9,17}

La NINE se caracteriza por opacidades reticulares intra e interlobulares predominantemente basales y subpleurales.⁷ Es importante destacar que usualmente existe una zona subpleural respetada, predominantemente en las bases pulmonares y hacia la parte posterior. En esta entidad se encuentra vidrio esmerilado bibasal y periférico aproximadamente en dos tercios de los pacientes.³

En la NINE la presencia de reticulación, bronquiectasias por tracción y panal de abeja hablan de cambios fibróticos y de una neumopatía más avanzada, casi indistinguible del

patrón de la neumonía intersticial usual, y se le denomina patrón fibrótico, que es menos frecuente. Las anomalías en otras estructuras torácicas (como dilatación del esófago o de la arteria pulmonar) que traducen compromiso de múltiples compartimientos deben elevar la sospecha de una enfermedad del tejido conectivo.^{8, 18}

Pese a lo comunes que son las anomalías intersticiales pulmonares evidenciadas por tomografía entre los pacientes con AR muchas son subclínicas.⁹ El término de enfermedad pulmonar intersticial subclínica se refiere a los pacientes sin diagnóstico que tienen anomalías pulmonares intersticiales definidas por tomografía de alta resolución que son consistentes con las de los pacientes con enfermedad establecida, pero más sutiles. La presencia de anomalías radiológicas más severas se asocia con algunas características clínicas como el hecho de ser mayores, hombres, exfumadores, con mayor frecuencia de síntomas respiratorios y alteración de la función pulmonar, además con enfermedad articular severa y presencia de factor reumatoide y anticuerpos contra péptido cíclico citrulinado.⁹ Sin embargo, no se ha visto asociación entre las anomalías radiológicas y el uso de agentes modificadores de la enfermedad o tratamiento biológico.¹¹ Se le ha dado importancia a estas anomalías radiológicas, pues anticipan la aparición de una enfermedad clínicamente significativa y se asocian con enfermedad progresiva. A pesar de estos avances, se requiere aun de evidencia que guíe el tratamiento de estos pacientes.¹¹

Debido a que la presentación clínica de las enfermedades del tejido conectivo tiende a ser similar, la TACAR constituye una herramienta diagnóstica muy útil, la cual permite establecer un diagnóstico diferencial menos amplio y su importancia queda subrayada por el hecho de que no existe un estándar de oro para el diagnóstico de estas neumopatías, sino que para su abordaje se necesita combinar información clínica, radiológica o histopatológica.³ Otra ventaja que ofrece es establecer índices de fibrosis y de vidrio esmerilado, las cuales parecen tener una correlación con el deterioro en la función pulmonar.¹⁹

Los hallazgos de la tomografía en la artritis reumatoide temprana (de menos de un año de evolución) son inespecíficos y comprenden desde datos indirectos de atrape de aire en espiración (mosaico de ventilación), bronquiectasias y patrón en vidrio esmerilado. Los signos más frecuentes incluyen adelgazamiento de la pared bronquial, bronquiectasias y nódulos.

Otros signos menos frecuentes son opacidades en vidrio esmerilado, anomalías reticulares, panal de abeja y consolidación.³

Consideraciones sobre el manejo de las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades del tejido conectivo

A la fecha no existe cura o tratamiento modificador de la enfermedad para ninguna forma de enfermedad pulmonar intersticial vinculada a AR. En contraste a varias enfermedades reumatológicas en las cuales varios tratamientos inmunosupresores han sido efectivos, en estas entidades no se han mostrado respuestas completas.⁵

No todos los pacientes con patología intersticial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo requieren tratamiento, por eso es importante distinguir la enfermedad trivial sin probabilidad de progresión (en la que basta con monitorizar síntomas y función pulmonar) de la clínicamente significativa. En este sentido, la TACAR y las pruebas de función pulmonar son las pruebas más útiles en determinar de una forma objetiva la severidad de la enfermedad y su curso a través del tiempo.^{8,15}

Al evaluar cuáles pacientes se benefician de la terapia inmunosupresora se valora: tasa de progresión de la enfermedad, extensión de la enfermedad pulmonar, enfermedad del tejido conectivo subyacente, probabilidad de respuesta con base en los patrones histológicos y radiológicos, edad del paciente y capacidad para cumplir con el tratamiento y la monitorización.¹⁵

No hay un consenso sobre a cuáles pacientes tratar, cuándo y por cuánto tiempo. Pacientes con afección menor al 10% y con volumen espiratorio forzado mayor al 75% y/o DLCO mayor al 65%, en ausencia de síntomas respiratorios, pueden vigilarse cada 3–6 meses en busca de evidencia de progresión. Debido a que los medicamentos inmunomoduladores se asocian con efectos adversos significativos, se reservan para enfermedad extensa, severa o progresiva.^{7,8,19}

Hay poca información para guiar el tratamiento por dos razones principalmente. En primer lugar, se han usado varios esquemas para este tipo de enfermedades, pero el único que se ha probado en un estudio a gran escala ha sido ciclofosfamida o ciclofosfamida seguido de

azatioprina en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica. En segundo lugar, existe una limitante que es la escasez de opciones terapéuticas y el potencial tóxico de las mismas.^{7,8}

Por lo anterior, el tratamiento es empírico, basado en esteroides y agentes inmunosupresores, ya que los esteroides no muestran beneficio por sí solos, aunque se utilizan en altas dosis en pacientes con patrones potencialmente reversibles, como neumonía organizativa, o aquellos con exacerbaciones de neumatía de artritis reumatoide. Se han empleado además ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina y micofenolato como agentes ahorradores de esteroides o en casos refractarios a esteroides. Si no hay respuesta, debe suspenderse el tratamiento para evitar la toxicidad. En relación con el uso de agentes biológicos, no se ha obtenido una adecuada respuesta sobre la neumatía y hay poca experiencia con los nuevos tratamientos biológicos como los anti-TNF o rituximab.^{2,5,8,15}

Al seleccionar el tratamiento de la neumatía asociada a artritis reumatoide deben tomarse en cuenta ciertos puntos:

- Prácticamente todos los fármacos utilizados en el tratamiento de AR se han vinculado con neumonitis.²⁰
- El colegio Americano de Reumatología recomienda evitar el uso del metotrexate en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial. Hay controversia sobre la asociación entre metotrexate y el desarrollo de EPID en AR, pues algunos estudios los vinculan y el mecanismo propuesto es una reacción idiosincrática más que dependiente de dosis, la cual explica la neumonitis vinculada a este fármaco que puede ocurrir incluso después de haber suspendido el tratamiento. Se han establecido ciertos factores de riesgo para la aparición de neumonitis como la EPID previa, edad avanzada y alteración en pruebas de función respiratoria. Por lo anterior, se sugiere suspender el metotrexate en aquellos pacientes que presenten empeoramiento de la disnea, disminución en la DLCO respecto de valores previos o que desarrollen opacidades en vidrio deslustrado mientras se esté usando este fármaco.^{12,15}
- La neumonitis inducida por leflunomida es rara pero tiene un gran impacto en la mortalidad. Es más frecuente en las primeras 20 semanas de tratamiento y en pacientes

con artritis reumatoide que han estado expuestos previamente al metotrexate o con enfermedad pulmonar intersticial preexistente.¹⁵

- Se ha descrito toxicidad pulmonar por rituximab, se caracteriza por neumonía organizativa macronodular, la cual ocurre semanas a meses luego de la infusión del medicamento.¹⁵
- La neumonitis o fibrosis que avanza rápidamente puede requerir terapia intensa como dosis altas en pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida para tratar de estabilizar la enfermedad y prevenir la progresión.¹³

Se valora la respuesta al tratamiento cada tres meses. Una respuesta favorable se define como mejoría en los síntomas y en la capacidad funcional o de la extensión de la enfermedad por TACAR o fisiología pulmonar, sin embargo, en estas enfermedades tan retadoras, la no progresión y la estabilidad también deben considerarse como un éxito.⁷

Para monitorizar el comportamiento de la enfermedad pulmonar establecida o evaluar la respuesta a tratamiento se valora la disnea y la función pulmonar junto con una caminata de 6 minutos. El cambio en la capacidad vital forzada a través del tiempo, así como en la capacidad de difusión de monóxido de carbono y la caminata de 6 minutos se correlacionan con estabilidad o progresión de la enfermedad.¹³

Si el compromiso de vías respiratorias (por ejemplo bronquilitis) es la manifestación primaria de la afección pulmonar, el tratamiento con un macrólido puede proveer beneficio, de igual manera en neumonía organizativa, así como en individuos con bronquiectasias asociadas a enfermedad pulmonar intersticial estos medicamentos pueden ser útiles.¹³

Cuando la enfermedad del tejido conectivo se asocia a hipertensión pulmonar secundaria, no se sabe con certeza si los tratamientos que se usan para la hipertensión arterial pulmonar precapilar (como prostanoides, inhibidores de fosfodiesterasa y antagonistas de endotelina) son beneficiosos porque la evidencia es anecdótica.¹³

Debe considerarse el trasplante pulmonar a pacientes con enfermedad articular limitada y condición funcional relativamente preservada.⁸

El tratamiento para la neumonitis inducida por fármacos es discontinuar la droga responsable y administrar altas dosis de corticoesteroides.¹⁵

Como parte del manejo integral deben considerarse otras comorbilidades como reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño e hipertensión pulmonar. Además deben incluirse otras modalidades terapéuticas como oxígeno suplementario, ejercicio y rehabilitación cardiopulmonar.⁷

En resumen, se requieren más investigaciones para determinar cuáles pacientes ameritan tratamiento, cuáles fármacos usar y por cuánto tiempo. Hasta la fecha, el manejo de estos pacientes suele ser muy insatisfactorio.^{5,8}

Pronóstico

La respuesta al tratamiento y el pronóstico dependen de la enfermedad del tejido conectivo subyacente y del patrón radiológico e histológico. Por ejemplo, la NINE tiene mejor pronóstico que la NIU (característicamente tiene una pobre respuesta a esteroides) y como se ha mencionado previamente, el patrón histológico y radiológico más frecuente en AR es el de neumonía intersticial usual.^{12, 20, 17} Pacientes con AR que presentan este subtipo de EPID, ya sea en forma asintomática o bien sintomática, tienden a progresar en un lapso de 1.5 años.²¹

Los patrones fibróticos como la neumonía intersticial usual o la neumonía intersticial inespecífica fibrótica se asocian con peor pronóstico que los patrones más celulares como neumonía organizativa, neumonía intersticial linfocítica, neumonía intersticial inespecífica celular. Otros factores asociados a peor pronóstico incluyen edad avanzada, mayor grado de disnea y peor función pulmonar.^{1,2,5}

El curso de la enfermedad pulmonar intersticial no siempre sigue el curso de la enfermedad del tejido conectivo. Tiende a ser lentamente progresiva pero algunos pacientes pueden experimentar periodos de deterioro súbito y aproximadamente 10% mueren de fallo respiratorio progresivo.^{2,15}

La hospitalización por una causa respiratoria predice una alta mortalidad en los cinco años subsecuentes, cualquiera que sea la conectivopatía subyacente.²

La AR con patrón de neumonía intersticial usual se relaciona con peor pronóstico que la AR vinculada con un modelo de neumonía intersticial inespecífica. La enfermedad pulmonar intersticial de la AR es por lo general progresiva, de manera que 50% de los pacientes con enfermedad asintomática o establecida tienen progresión a 1.5 años.¹

En general, la supervivencia media de los pacientes con AR y EPID es menor al 40% a los 5 años.¹²

METODOLOGÍA

Se consideraron en el estudio la totalidad de los pacientes que se encontraban dentro de la base de datos de egreso hospitalario de Registros Médicos y Estadística de Salud (REMES) del Hospital San Juan de Dios en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014 cuyos diagnósticos de egreso incluyeron de manera concomitante artritis reumatoide, CIE-10: M06.9, y enfermedad pulmonar intersticial difusa, CIE-10: J84. Se reportaron 26 casos con estos criterios.

Se definieron como criterios de inclusión: edad mayor o igual a 18 años, ambos sexos, sin distinción por etnias y sin tomar en cuenta si los pacientes habían fallecido al momento del reclutamiento.

Se excluyeron de la investigación menores de 18 años, portadores de enfermedad pulmonar intersticial difusa con una causa identificable diferente de artritis reumatoide, aquellos sin reporte radiológico de la tomografía de tórax y diagnosticados con otra enfermedad respiratoria previamente documentada (EPOC, asma bronquial).

Las variables incluidas fueron:

- Sexo
- Edad
- Ocupación
- Domicilio
- Índice tabáquico
- Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado
- Factor reumatoide
- Reportes de tomografía de tórax

Por la naturaleza del estudio no se utilizó ninguna técnica de muestreo, sino que se analizó la totalidad de la población que cumplía con los criterios de inclusión y exclusión, por esta misma razón no se pudo calcular el poder estadístico.

Para el análisis de datos se hizo una descripción de los hallazgos del estudio en términos de números absolutos y relativos (porcentajes), además se calcularon promedios y medianas.

Se adjunta la hoja de recolección de datos empleada:

Hoja de recolección de datos			
Edad			
Sexo	Femenino	Masculino	
Domicilio			
Ocupación			
Otras enfermedades asociadas			
Tiempo de evolución de AR			
Tiempo de dx de EPID desde dx de AR			
Tabaquismo	Activo	Inactivo	No
# paquetes/ año			
Mayor título de anticuerpos anti PPC			
Mayor título de factor reumatoide			
¿Índice de actividad de la AR disponible?	Sí	No	

RESULTADOS

De la lista de casos emitida por el servicio de estadística del Hospital San Juan de Dios con los diagnósticos de egreso artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014, se obtuvo preliminarmente un total de 26 individuos y de estos efectivamente se identificaron 20 sujetos, pues había repeticiones en dicho listado, las cuales obedecían a pacientes con dos tomos de expediente que fueron contabilizados doblemente en dicho registro.

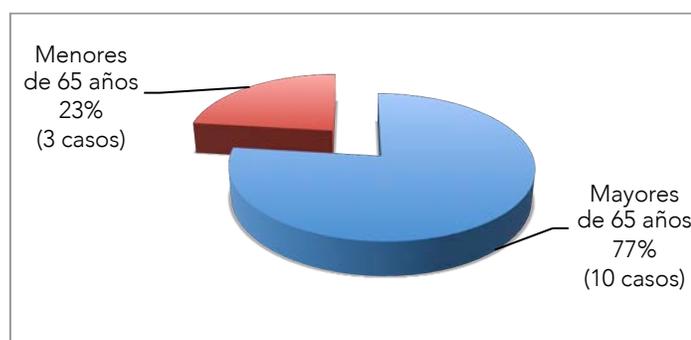
Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se depuraron 13 casos que serán incluidos en la investigación.

Las razones por las que se descartaron pacientes del estudio fueron:

- Personas con un diagnóstico de otra enfermedad pulmonar concomitante (criterio de exclusión) como asma bronquial, la cual estaba presente en dos sujetos.
- Pacientes que tenían como diagnóstico de egreso artritis reumatoide pero que realmente tenían otra entidad respaldada por la valoración en la consulta externa de reumatología. Por ejemplo, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, síndrome antisintetasa, esclerosis sistémica y osteoartritis, los cuales fueron catalogados de manera incorrecta como artritis reumatoide durante su internamiento.
- Hubo un expediente que no pudo localizarse.

El rango de edad de los sujetos de estudio estuvo entre 47 y 89 años, 75 años como promedio, con un claro predominio de personas adultas mayores. Solo hubo tres individuos menores de 65 años, como se representa en la figura 1:

Figura 1: Distribución por edades de los sujetos de estudio

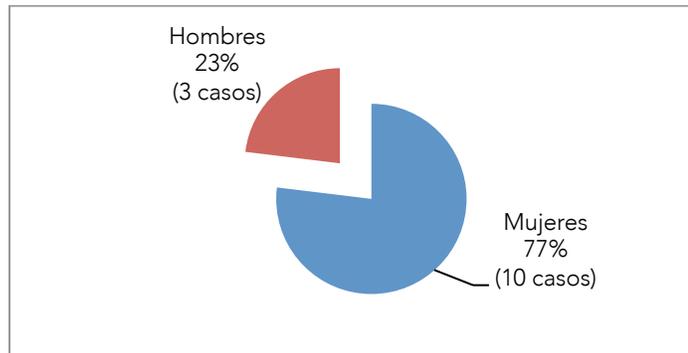


Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

De los trece casos, siete correspondieron a pacientes que ya habían fallecido y de estos, solo una mujer era menor de 65 años.

De los expedientes analizados hubo una mayoría de mujeres (10 en total).

Figura 2: Distribución por sexo de los participantes



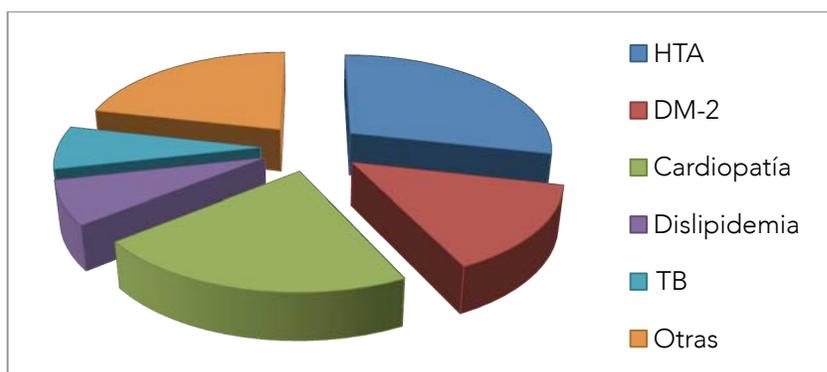
Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

La mayor parte de los pacientes no presentó un factor de riesgo ocupacional, de hecho, destacaron las amas de casa como ocupación más frecuente.

La mayoría de los pacientes incluidos en el trabajo tenían como domicilio cantones de la provincia de San José, donde el más frecuente fue Desamparados.

Las patologías concomitantes más prevalentes fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, como se muestra en la figura 3 y el cuadro 2. Hubo dos pacientes que desarrollaron tuberculosis años después del diagnóstico de EPID, uno de ellos tubo tuberculosis latente y otro tuberculosis pulmonar. Este último no se excluyó del estudio debido a que el proceso infeccioso se le documentó hasta dos años después del diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa, es decir, no fueron diagnósticos simultáneos. Ocurrió una situación similar con una paciente a quien se le encontró un tromboembolismo pulmonar crónico, sin embargo, esto ocurrió en un momento en el cual la EPID estaba documentada. Únicamente hubo tres pacientes sin otras comorbilidades adicionales a AR y EPID.

Figura 3: Comorbilidades de los sujetos de estudio



Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

Cuadro 2: Comorbilidades y tiempo de evolución de AR y EPID

Paciente	Enfermedades asociadas	Evolución AR (años)	Evolución de AR hasta dx de EPID (años)
1	HTA, CIV, conducto arterioso permeable	7	2
2	No	22	20
3	HTA, EAP, MCP por enfermedad del seno	4	1
4	DM-2, HTA, dislipidemia, hipotiroidismo, cardiopatía isquémica (bypass), hipoparatiroidismo	4	3
5	HTA, dislipidemia, cardiopatía mixta	12	11
6	DM-2, RGE	17	11
7	DM-2, HTA, TEP crónico*	25	23
8	HTA, DM-2, TB latente*, HTP severa*, cor pulmonar*	25	11
9	TB pulmonar*	26	18
10	No	12	7
11	Cardiopatía isquémica, IRC, HTA	7	7
12	HTA	15	7
13	No	3	0

* Diagnóstico establecido tiempo después del de EPID.

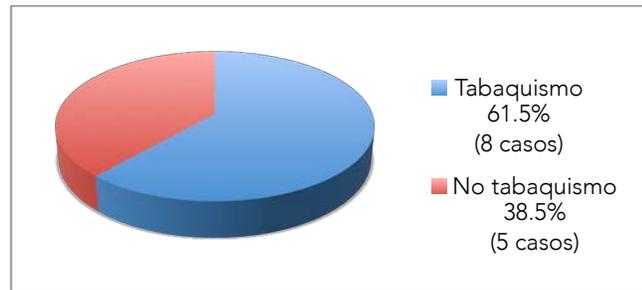
Abreviaturas: HTA, hipertensión arterial; CIV, comunicación interventricular; EAP, enfermedad arterial periférica; MCP, marcapaso permanente; DM-2, diabetes mellitus tipo 2; RGE, reflujo gastroesofágico; TEP, tromboembolismo pulmonar; TB, tuberculosis; HTP, hipertensión pulmonar; IRC, insuficiencia renal crónica. Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

Los pacientes presentaron un tiempo de evolución desde el diagnóstico de la artritis reumatoide de entre 3 y 26 años y predominó la enfermedad de una larga evolución, en promedio 13.7 años.

El tiempo transcurrido entre la demostración de la enfermedad pulmonar intersticial difusa y el diagnóstico de la artritis reumatoide fue variable, el mismo estuvo entre menos de un año (diagnóstico simultáneo de AR y la EPID) como mínimo y 23 años como máximo, con una mediana en 7 años. Solo hubo un caso en el que se hizo el diagnóstico de las dos entidades de forma conjunta.

De los 13 pacientes, 8 habían sido tabaquistas (ver figura 4), los cuales se encontraban inactivos para el momento en el cual se les demostró la EPID. El índice de tabaquismo se encontró entre menos de uno y 80 paquetes/año, con un promedio de 36 paquetes/año.

Figura 4: Tabaquismo entre los pacientes evaluados



Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

Respecto a la medición de anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado, en cinco casos dicho estudio no estaba disponible, mientras que en ocho pacientes se reportó positivo, con valores reportados por el laboratorio entre 3.70 y 9.96.

En relación con el factor reumatoide, este fue positivo en 11 casos, con títulos entre 20 y 1440 UI/ml. Hubo un paciente cuyo reporte de FR no se encontraba en el expediente.

Cuadro 2: Características epidemiológicas de pacientes y factores de riesgo asociados al desarrollo de EPID

Paciente	Estado	Edad	Sexo	Ocupación	Domicilio	Tabaquismo	Paquetes/año	Anti PCC	FR UI/ml
1	viva	58	F	Ama de casa	Hatillo	Negativo	-	no disponible	115
2	viva	87	F	Ama de casa	Pavas	Positivo, inactivo	80	9.33	67
3	fallecida	87	F	Ama de casa	Desamparados	Negativo	-	3.70	273
4	viva	72	F	Ama de casa	Cristo Rey	Positivo, inactivo	44	no disponible	210
5	fallecido	83	M	Agricultor	Hatillo	Positivo, inactivo	30	no disponible	20
6	viva	70	F	Administradora de empresas pensionada	Barrio Cuba	Positivo, inactivo	0.5	7.55	100
7	fallecida	89	F	Ama de casa	Aserrí	Positivo, inactivo	1	positivo	68
8	vivo	82	M	Carpintero	Escazú	Positivo, inactivo	75	8.04	129
9	vivo	49	F	Ama de casa	San Vito	Negativo	-	no disponible	no disponible
10	fallecida	82	F	Ama de casa	Golfito	Positivo, nactivo	40	5.43	22
11	fallecido	76	M	Pensionado	Pavas	Positivo, inactivo	20	8.87	1440
12	fallecida	47	F	Ama de casa	Desamparados	Negativo	-	no disponible	Negativo
13	fallecida	78	F	Ama de casa	Desamparados	Negativo	-	9.96	1060

Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

Los reportes de la tomografía de tórax fueron heterogéneos respecto a la descripción de los hallazgos a nivel de parénquima pulmonar. Al ser un escaso número de casos se detalla cada uno en el cuadro 3.

Cuadro 3: Reportes de tomografía de tórax de alta resolución

Paciente	Reporte de tomografía de tórax de alta resolución
1	Engrosamiento intersticial difuso interlobulillar, subpleural y peribroncovascular, mayor hacia las bases pulmonares, con micronódulos difusos. Bronquiectasias cilíndricas por retracción, de predominio en lóbulos inferiores.
2	Abundantes quistes subpleurales predominantemente hacia las bases y patrón en panal de abeja. Mínimo engrosamiento intersticial hacia las bases asociado a engrosamiento de la pared bronquial y algunas bronquiectasias tubulares hacia las bases.
3	Engrosamiento intersticial difuso con líneas subpleurales mal definidas, algunos quistes subpleurales y bronquiectasias en relación con enfermedad intersticial inespecífica.
4	Engrosamiento intersticial con quistes subpleurales bilaterales, de predominio derecho, cambios por neumopatía crónica.
5	Engrosamiento intersticial difuso periférico del lado derecho y disperso periférico del lado izquierdo, con bronquiectasias tubulares. Pulmón derecho con vidrio esmerilado.
6	Engrosamiento de septos intersticiales principalmente basal bilateral, de predominio periférico, con pequeños focos de panalización periféricos derechos, cambios de enfermedad intersticial.
7	Bronquiectasias tubulares con impactación mucosa, nódulos pequeños centrolobulillares con patrón de árbol en brote.
8	Patrón de vidrio esmerilado, quistes subpleurales hacia la periferia que producen patrón de panalización hacia las bases, principalmente la derecha, compatible con fibrosis pulmonar idiopática.
9	Panalización hacia las bases y lóbulos inferiores sugestivo de fibrosis.
10	Engrosamiento intersticial difuso peribroncovascular, interlobulillar, subpleural que afecta predominantemente lóbulos inferiores, donde forma panal de abeja. Afección difusa en lóbulos superiores, segmentos anteriores y base de los posteriores.
11	Infiltrado intersticial reticulonodular predominio bibasal, subpleural y periférico con bronquiectasias.
12	Patrón de vidrio esmerilado difuso y bilateral sin consolidaciones. En espiración se aprecia leve engrosamiento intersticial periférico basal derecho con una banda de fibrosis asociada.
13	Panalización apical y bibasal, además de engrosamiento intersticial. Patrón en mosaico y en vidrio deslustrado. Bronquiectasias tubulares de predominio apical.

Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

La mayoría de los estudios describen engrosamiento intersticial y se mencionan lesiones poco específicas que no orientan a un modelo particular de EPID como bronquiectasias, micronódulos y quistes subpleurales. En algunos pacientes se describió una polaridad de la fibrosis hacia las bases pulmonares. Otros datos reportados son lesiones en vidrio esmerilado, panal de abeja y de árbol en brote.

DISCUSIÓN

El presente estudio pretende establecer algunas características epidemiológicas de pacientes que padecen AR en quienes ya se ha confirmado la presencia de afección pulmonar intersticial difusa.

El número de casos se reduce a unos pocos y la cifra es aun menor luego de aplicar criterios de exclusión. En este sentido, es importante considerar que los sujetos catalogados como portadores de EPID presentaron sintomatología respiratoria, lo cual motivó la realización de una tomografía computarizada para establecer el diagnóstico (lo cual se consideró como un criterio de inclusión en este estudio). Lo anterior motiva que la EPID subclínica no haya sido considerada en el estudio, puesto que a los individuos portadores de AR no se les realiza de manera rutinaria TAC, con lo cual no se captan aquellos casos que se mantienen subclínicos pero que por criterios funcionales y radiológicos reunirían requisitos para una enfermedad pulmonar intersticial.

Otro factor limitante para el número de casos es el hecho de que la base de datos mediante la cual se reclutaron los pacientes tiene el inconveniente de solo identificar diagnósticos codificados en una hoja de egreso hospitalario, excluyendo de esta manera todos los casos que reúnen concomitantemente las variables de interés del estudio pero son valorados en la consulta externa y por lo tanto no se encuentran contabilizados en una estadística hospitalaria.

En vista de que uno de los criterios de exclusión consistió en no contemplar en el estudio a aquellos pacientes con el diagnóstico de otra enfermedad pulmonar como asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fue necesario apartar del estudio a dos pacientes asmáticos según se documentaba en valoraciones por neumología.

Al analizar los factores de riesgo para el desarrollo de EPID en pacientes con AR, se ha visto que el sexo masculino incrementa las probabilidades de padecer la afección intersticial, sin embargo, de los trece casos incluidos en el estudio, 10 pacientes son mujeres. Esta tendencia no es la esperada según lo que se ha publicado en la literatura médica consultada, pero una posible explicación es el sesgo de selección de la población por las razones

planteadas con anterioridad y otro factor a considerar es que en la relación mujer: hombre, la AR es superior para el sexo femenino, por lo que sería más probable encontrar mujeres que sufran la enfermedad. Otra observación al respecto es que la población costarricense es distinta a la de los estudios realizados en otros países y la mayor longevidad que alcanzan las mujeres en país podría ser otro aspecto influyente en los resultados. Como se determinó, 10 de los sujetos eran mayores de 65 años y este es un segmento de la población en el cual el sexo femenino posee una mayor expectativa de vida en general.

Un punto en común con la literatura consultada, es el predominio de pacientes mayores de 65 años afectados por AR y EPID, pues la edad avanzada se ha identificado como un factor de riesgo para la ocurrencia del compromiso pulmonar intersticial. En relación con esta acotación, debe notarse que la mitad de la población había fallecido para el momento en que se efectuó el estudio, indistintamente de la causa de muerte, la cual no fue una variable evaluada.

La mayoría de las pacientes eran mujeres amas de casa. En este sentido no se evidencia entre los participantes del estudio una clara exposición laboral que pueda potencialmente asociarse al desarrollo de EPID. No se esperaba hallar un factor de riesgo ambiental en los pacientes incluidos, pues su intersticiopatía se asocia a su artritis reumatoide (un criterio de exclusión era la EPID cuyo origen fuera otro distinto de artritis reumatoide) y en las valoraciones de Neumología no se anotaron otros factores causales.

Tampoco se vislumbra un lugar de residencia que sea más frecuente entre los participantes de la investigación. Este aspecto tiene un sesgo de selección, pues los pacientes incluidos pertenecen al área de atracción del Hospital San Juan de Dios. No había una hipótesis sobre un lugar de domicilio que fuera más habitual entre los sujetos precisamente porque no se cuenta con información epidemiológica de individuos con las características contempladas en el estudio.

Entre los pacientes analizados se perciben características comunes a lo esperado según la literatura consultada, en relación con factores de riesgo para el desarrollo de EPID en AR. Entre estos rasgos se encuentra el hecho de que existe un predominio de pacientes con el antecedente de tabaquismo.

Se ha identificado el hábito tabáquico como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPID en pacientes con AR. Este comportamiento parece reproducirse en la población analizada, aunque por el diseño del estudio no es posible verificar por métodos estadísticos esta asociación. A diferencia de lo observado en relación con el sexo de los implicados en el estudio, sí se obtuvo el resultado previsto en cuanto al antecedente de tabaquismo. No se especifica en la literatura revisada un número de paquetes/año a partir del cual el riesgo de expresar EPID aumente en sujetos portadores de AR, en este sentido, lo que se puede plantear es la descripción de un promedio de 36 paquetes/año en la población analizada y quedará para futuros estudios incluir una población control para valorar a partir de qué número de paquetes/año aumenta el riesgo de EPID.

En cuanto al tiempo de evolución de la artritis entre los sujetos evaluados, la mayoría de ellos tenía una enfermedad de más de 10 años de evolución, alcanzando incluso cronicidades de dos décadas en cuatro de los casos. Este hallazgo va de la mano con el hecho de que conforme mayor sea el tiempo de evolución de la AR, mayor es el riesgo de desarrollar la intersticiopatía.

En cuanto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico de artritis reumatoide y la definición de la enfermedad pulmonar intersticial, hubo discrepancia con lo establecido en la literatura consultada. Se ha descrito un promedio de 5 años entre el diagnóstico de la artropatía y el inicio de la enfermedad pulmonar, sin embargo, se sabe que la EPID puede desarrollarse en cualquier momento de la evolución de la AR, pero por lo general se expresa en sujetos con la patología bien establecida. En el presente estudio se documentaron lapsos diversos entre la instauración de la patología articular y el inicio de la intersticiopatía, en general predominaron intervalos largos hasta la definición de ambas enfermedades. Lo anterior puede atribuirse a que la determinación tomográfica de EPID se hizo una vez que los sujetos desarrollaron síntomas respiratorios y no de una manera anticipada en la fase subclínica. Además, los pacientes con diagnóstico de AR no tenían pruebas de función pulmonar basales en la consulta de Reumatología a menos de que estas hubiesen sido solicitadas en la consulta de Neumología a raíz de una enfermedad pulmonar clínicamente manifiesta que motivara la referencia al neumólogo.

Tal como se esperaba y basándose en la literatura consultada, la mayoría de los casos tenían factor reumatoide positivo y además en títulos elevados, es decir, tres veces sobre el punto de corte (usualmente 15 UI/ml según la técnica de laboratorio empleada para su determinación). Nueve sujetos tuvieron un título de factor reumatoide, el cual se encontraba tres veces sobre el punto de corte y en un caso no se detalló el título, solamente se reportó como "positivo", por ello no se pudo sacar un promedio de los valores obtenidos para esta variable.

Los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado no estuvieron disponibles en algunos casos, sin embargo, entre aquellos pacientes que sí contaban con el estudio, todos tuvieron los anticuerpos presentes. De acuerdo con lo previsto, hubo positividad en estos marcadores inmunológicos en una población en la que diversos estudios han demostrado correlación entre desarrollo de EPID y positividad de anticuerpos contra FR y PCC. Este estudio no midió asociaciones entre dichos aspectos, pues no hay una población control que no padezca la intersticiopatía, pero sí puede observarse la tendencia de los sujetos que han expresado la enfermedad intersticial y en quienes coincide el fenómeno inmunológico, lo cual va de la mano en muchos casos con la severidad de la artropatía.

No puede establecerse una comparación entre los patrones radiológicos descritos por la literatura consultada y los reportados en este estudio, pues no se hace una interpretación contundente, la cual señale un modelo particular de compromiso intersticial. En algunos casos el radiólogo indica que las lesiones observadas orientan a cambios crónicos, pero no especifica un diagnóstico de imagen. Además, al ser pocos los casos, no se llega a establecer una tendencia entre las anomalías reportadas por tomografía.

No hay una manera homogénea de realizar las comparaciones entre índices de severidad radiológicos, puesto que en los reportes de las tomografías no se incluyen escalas al respecto ni patrones radiológicos específicos.

En ausencia de la documentación de índices radiológicos de fibrosis y de vidrio esmerilado, así como la falta de especificación de índices de actividad de la artropatía en los pacientes evaluados, no pudo establecerse una correlación entre el nivel de compromiso tomográfico y la actividad de la enfermedad articular (lo cual es de utilidad clínica en cuanto a manejo y

pronóstico de ambas enfermedades). Hay estudios que sugieren una asociación positiva entre estos dos parámetros, por lo cual sería valioso conocer el comportamiento al respecto en esta población de pacientes en futuros estudios.¹⁹

Otra información imposible de comparar con lo descrito por expertos en el tema, es si hay un modelo radiológico más prevalente entre los casos analizados. Según la literatura consultada, en la AR predominan características de neumonía intersticial usual, a diferencia de las demás enfermedades del tejido conectivo, en las que de haber afección intersticial destaca la neumonía intersticial no específica. En vista de que la interpretación por radiología no suele hacerse en este formato (apuntando hacia un tipo específico de daño parenquimatoso pulmonar), no es factible establecer comparaciones entre las tendencias de lesión pulmonar de los pacientes del presente estudio y lo que se ha encontrado en otras investigaciones.

Parece existir un error de concepto en las deducciones de las anomalías radiológicas, esto se pone de manifiesto en un caso en particular, en el cual el radiólogo reporta "compatible con fibrosis pulmonar idiopática", pero probablemente se refería a que reconoció un patrón de neumonía intersticial usual, el cual es común a otras entidades además de la fibrosis pulmonar idiopática.

Sería de gran valor clínico conocer si entre los pacientes costarricenses que aquejan EPID asociada a AR también sobresale el modelo de neumonía intersticial usual, tal como se ha documentado en otras poblaciones portadoras de ambas patologías. En este sentido, se podrían homogenizar los reportes de las tomografías si se analizan conjuntamente por neumólogos y radiólogos, de manera que pueda establecerse una correlación clínico-radiológica e inclusive en algunos casos podría tomarse en cuenta la histología para el reporte final de las TACAR.

De conocerse el modelo de lesión intersticial más prevalente en el medio costarricense, se podrían impulsar iniciativas para tamizar por EPID de manera más oportuna a los pacientes con artritis reumatoide, en vista de que el patrón de neumonía intersticial usual tiene un peor pronóstico comparado con otros modelos de intersticiopatía, por lo que diagnosticar a estos

individuos en una etapa subclínica cambiaría el manejo de su patología y la evolución natural de la enfermedad.

En relación con la artritis reumatoide, no pudo establecerse índice de actividad entre los sujetos debido a varias razones:

- Algunos pacientes no llevaban su control reumatológico en el Hospital San Juan de Dios y, por lo tanto, no hay datos de la consulta externa de Reumatología.
- Hubo pacientes que sí tenían un control crónico de su artritis en el centro de salud mencionado, sin embargo, en las valoraciones de la consulta externa no se anota un índice de actividad, solo se indica la apreciación subjetiva del clínico sobre el estado global de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- o Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide coincidieron con los descritos en la literatura médica internacional, excepto por la mayor prevalencia de mujeres en el estudio.
- o La edad avanzada y la artritis reumatoide de larga evolución son los rasgos más habituales en la población estudiada.
- o Se identificó el tabaquismo como un factor prevalente en la población de estudio, sin que se pudiese establecer estadísticamente como un factor de riesgo para intersticiopatía (dado que no hay población control para comparar).
- o La mayoría de los pacientes que aquejan EPID asociada a AR tienen factor reumatoide positivo por lo general en títulos altos.
- o Se identificaron en el estudio pacientes con anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado positivos, sin que se pudiese establecer una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de la intersticiopatía.
- o No puede establecerse un patrón radiológico más frecuente en los pacientes con EPID asociada a AR debido a particularidades en el formato que se emplea para reportar las tomografías de tórax.
- o Las principales alteraciones radiológicas descritas corresponden al engrosamiento intersticial y la panalización, sin que se pueda establecer con estas descripciones un patrón tomográfico característico de la intersticiopatía como NIU o NINE.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

- o El escaso número de pacientes identificados obedece a un problema de subregistro, pues una de las debilidades del sistema de bases de datos es que solo es posible identificar los diagnósticos codificados en hojas de egreso hospitalario.
- o Es necesario crear una base de datos de los pacientes de Reumatología que se controlan por AR, así como de los pacientes de Neumología documentados con una EPID, de manera que puedan captarse ambos tipos de pacientes para estudios futuros.
- o Para establecer el poder estadístico en estudios venideros será necesario tener una muestra o población control, la cual permita medir asociaciones y prevalencias. Para lograr esto se requiere generar bases de datos de pacientes tanto de consulta externa como hospitalizados.
- o Sería conveniente homogenizar el formato de reporte de las tomografías de tórax, de manera que establezcan patrones de daño intersticial en los reportes siempre que sea factible y se puedan objetivar índices de fibrosis y de vidrio esmerilado.
- o En las valoraciones de consulta externa deberían aplicarse escalas de actividad de la AR que permitan hacer comparaciones entre pacientes, pues el anotar solamente el criterio clínico sobre el nivel de control de la enfermedad no hace posible contrastar resultados.
- o Sería de gran utilidad tamizar a los pacientes con AR por compromiso intersticial en una etapa subclínica, de manera que se pueda hacer una intervención terapéutica oportuna. Al considerar que la primera manifestación del compromiso intersticial es la alteración en pruebas funcionales, la espirometría sería de gran valor para identificar a aquellos pacientes que requieran pruebas más específicas como TACAR o DLCO.
- o Los pacientes tabaquistas con AR se benefician de ser referidos a clínicas de cese del fumado, pues como se ha mencionado previamente, el hábito tabáquico es un factor de riesgo para el desarrollo de EPID.
- o En la consulta externa se podría emplear la hoja de recolección de datos planteada en el presente trabajo como una guía para recabar información clínica relevante en el

seguimiento de pacientes en quienes se llega a documentar la existencia de EPID asociado a AR.

REFERENCIAS

1. Solomon J, Fischer A. Connective tissue disease associated interstitial lung disease: a focused review. *J Intensive Care Med.* 2013; 20 (10): 1-9.
2. Antin-Ozerkis D et al. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2012; 33: 123–149.
3. Jawad H et al. Radiological approach to interstitial lung disease: a guide for the nonradiologist. *Clin Chest Med.* 2012; 33: 11–26.
4. Behr, J. Approach to the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med.* 2012; 33: 1–10.
5. Castelino F, Varga J. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Research & Therapy.* 2010; 12 (213): 1-11.
6. Bryson T, Sundaram B, Khanna D, Kazerooni E. Connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic interstitial pneumonia: similarity and difference. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2014; 35:29-38.
7. Solomon J, Chartranda S, Fischer A. Current approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2014; 20: 449–456.
8. Gutsche M, Rosen G, Swigris J. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review. *Curr Respir Care Rep.* 2013; 1: 224–232.
9. Fischer, A. et al. Interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis are common and important. *Chest.* 2014; 146 (1): 8-9.
10. Young, A. et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology.* 2007; 46: 350–357.
11. Fischer A, Cosgrove G. Interstitial Lung Abnormalities in Rheumatoid Arthritis are common and important. *Chest.* 2014; 146 (1): 8-9.
12. Gómez, L. Bonilla, G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49 (6): 249–260.

13. Meyer K, Bierach J. Immunosuppressive therapy for autoimmune lung diseases. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2012; 32: 633–669.
14. Kelly, C. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology* 2014; 53:1676-1682.
15. Vij R, Strek M. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013; 143 (3):814–824.
16. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Chyczewska E. Utility of bronchoalveolar lavage in evaluation of patients with connective tissue diseases. *Clin Chest Med*. 2010; 31: 423–431.
17. Kim, E.J. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010; 35: 1322–1328.
18. Bryson, T. et al. Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Pneumonia and Idiopathic Interstitial Pneumonia: Similarity and Difference. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2014; 35:29-38.
19. R. Pérez-Dórame et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. *Reumatol Clin*. 2015; 11(1):12–16.
20. Rojas-Serrano J. et al. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide. *Rev Invest Clin*. 2012; 64 (6): 558-566.
21. Solomon, J. Fischer, A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Focused Review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2009; 20 (10): 1-9.