



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Análisis de las características clínico-analíticas de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial: casos y controles



Natalia Mena-Vázquez<sup>a</sup>, Lorena Pérez Albaladejo<sup>b</sup>, Sara Manrique-Arija<sup>a,\*</sup>,  
Carmen María Romero Barco<sup>c</sup>, Carmen Gómez Cano<sup>d</sup>, Inmaculada Ureña Garnica<sup>a</sup>  
y Antonio Fernández-Nebro<sup>a</sup>

<sup>a</sup> UGC de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>c</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>d</sup> Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2019

Aceptado el 3 de junio de 2019

On-line el 29 de agosto de 2019

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide

Comorbilidades

Enfermedad pulmonar intersticial

Fármacos modificadores de la enfermedad

### R E S U M E N

**Objetivos:** Estudiar las diferencias en pacientes con artritis reumatoide (AR) y enfermedad pulmonar intersticial (EPID) y pacientes con AR sin EPID, e identificar factores asociados con la EPID en pacientes con AR.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional de casos y controles. Pacientes: se seleccionaron pacientes de una cohorte con AR y EPID de diferentes centros de Andalucía. Controles: pacientes con AR sin EPID pareados por edad, género y tiempo de evolución. Protocolo: los pacientes con AR se revisan cada 3-6 meses en consulta. Todos los pacientes son revisados de acuerdo con un protocolo predeterminado con recogida de datos sistemática. Desenlaces: descripción del tipo radiológico de EPID, diferencias en los marcadores de gravedad en casos y controles y en la actividad de la enfermedad. Otras variables: descripción del tipo de EPID por TACAR: neumonía intersticial usual (NIU), neumonía intersticial no específica (NINE) y de la función pulmonar por PFR; marcadores de actividad y gravedad de artritis: DAS28, HAQ, FR, ACPA, erosiones. Tratamiento con FAME. Análisis: descriptivo,  $\chi^2$  o t de Student, seguida de regresión logística binaria (Vd:EPID en pacientes con AR).

**Resultados:** Se incluyeron 82 pacientes: 41 con AR y EPID y 41 controles AR sin EPID. Los pacientes con EPID presentaron un mayor porcentaje de pacientes con FR y ACPA positivos y una mayor frecuencia de serositis y osteoporosis. No hubo diferencias significativas en DAS28 en casos y controles ( $p=0,145$ ), pero los pacientes de AR con EPID presentaron peor HAQ ( $p=0,006$ ). Todos los pacientes estaban en tratamiento con FAME. El análisis multivariante mostró que los pacientes con AR exfumadores y con artritis erosiva triplicaron el riesgo de presentar EPID ( $R^2=0,36$ ).

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio apoyan la mayor frecuencia de NIU y NINE en pacientes con AR, así como la alteración de DLCO como el parámetro más importante. Los pacientes con AR y EPID se asociaron con una enfermedad más grave (erosiones y ACPA) y con el tabaco.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Analysis of Clinical-Analytical Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: Case-Control Study

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis

Comorbidities

**Objectives:** To study the differences between rheumatoid arthritis (RA)-interstitial lung disease (ILD) patients and RA patients without ILD in severity markers and disease activity and to identify factors associated with the presence of ILD in RA patients.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Sarama.82@hotmail.com](mailto:Sarama.82@hotmail.com) (S. Manrique-Arija).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.06.001>

1699-258X/© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Interstitial lung disease  
Disease modifying antirheumatic drugs

**Patients and methods:** Patients: RA-ILD patients selected from a multicentre cohort in Andalusia, Spain. Controls: RA-patients without ILD paired by sex, age and disease duration. Protocol: RA patients are reviewed every 3–6 months in rheumatology consultation. All patients are reviewed according to a pre-determined protocol with systematic data collection. Outcomes: description of ILD type, differences in severity markers and disease activity in both groups. Other variables: ILD type by imaging technique (HRCT): nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)/usual interstitial pneumonia (UIP). Lung function by PTF. Activity and severity markers of arthritis by DAS28-ESR, HAQ, RF, ACPA and erosions. Treatment with DMARD. Statistical analysis: descriptive and paired T-test or Chi-square test followed by binary logistic regression (DV: ILD in patients with RA).

**Results:** Eighty-two patients were included, 41 RA-ILD and 41 RA controls. RF and ACPA positivity, serositis and osteoporosis were more frequent in RA-ILD patients. No significant differences in DAS28 were observed ( $P = .145$ ) between RA-ILD and RA control patients. RA-ILD patients presented worse HAQ scores ( $P = .006$ ). All patients were treated with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The risk of developing ILD in RA patients is tripled by a history of smoking or the presence of erosive arthritis ( $R^2 = .36$ ).

**Conclusions:** The results of our study support the higher frequency of UIP and NSIP in RA patients. DLCO is the most sensitive parameter to detect ILD in RA patients. Our study showed that ILD in RA patients was associated with RA severity (presence of erosions and ACPA) and with a history of smoking.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria inmunomediada de causa desconocida y evolución crónica. Afecta fundamentalmente a articulaciones, pero las manifestaciones clínicas extraarticulares son comunes. El pulmón es uno de los órganos más frecuentemente afectados y causa una significativa morbilidad<sup>1,2</sup>. La enfermedad pulmonar intersticial (EPID) es la manifestación pulmonar no pleural más frecuente en la AR. Entre el 8 y el 10% de los pacientes desarrollan una EPID clínicamente significativa, mientras que la EPID subclínica, detectada mediante cribados sistemáticos, se presenta en el 22–33% de los pacientes con AR establecida<sup>3</sup>. Esta afectación se ha asociado con un mal pronóstico<sup>4</sup>, así que un mayor conocimiento de sus características (p.ej., tipo histopatológico) y el descubrimiento de factores de riesgo asociados a su desarrollo son de gran importancia en su diagnóstico y tratamiento<sup>5</sup>.

Entre las variables asociadas a la AR con EPID se encuentra el sexo masculino<sup>6</sup>, los niveles elevados de factor reumatoide (FR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el tabaquismo. Los estudios más recientes también involucran a los anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA)<sup>7</sup>. Debido a la conexión entre el humo del tabaco y el desarrollo de ACPA, se cree que este tóxico puede influir tanto en la patogénesis de la AR como en sus complicaciones<sup>8</sup>. Por lo tanto, fumar podría ser un factor de riesgo prevenible para la susceptibilidad a la AR, a la EPID asociada a AR y a la fibrosis pulmonar idiopática<sup>9,10</sup>.

El tratamiento fundamental de la AR son los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos (FAMEs) y biológicos (FAMEb), aunque también se usan los glucocorticoides, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los analgésicos como tratamiento sintomático<sup>11</sup>. Los estudios en pacientes con AR y EPID tratados con FAME son escasos y contradictorios. Además, estos pacientes normalmente son excluidos de los ensayos clínicos debido a esta afectación. Todo esto ha llevado a una restricción de su uso y sigue siendo un desafío para los clínicos. Por lo tanto, se necesita conocer mejor las características de los pacientes tratados con FAME en la práctica clínica habitual<sup>12,13</sup>. Los objetivos del presente estudio son: 1) Describir las características clínicas, radiológicas, pruebas funcionales respiratorias y ecocardiográficas de una cohorte prospectiva de pacientes con AR y EPID clínica en tratamiento con FAME en la práctica clínica habitual, y 2) estudiar la posible asociación de factores de gravedad (p.ej., positividad de ACPA, erosiones) con la enfermedad pulmonar asociada a AR.

## Pacientes y métodos

### Diseño del estudio

Estudio transversal multicéntrico realizado en una cohorte de pacientes con AR y EPID de diferentes hospitales de Andalucía, España, y un grupo control de sujetos con AR sin EPID, pareados por sexo y edad. El período de reclutamiento fue de enero de 2015 a enero de 2017. El estudio fue aprobado por el comité de ética médica, y todos los sujetos proporcionaron un consentimiento informado por escrito antes de inscribirse.

### Sujetos

#### Pacientes

Se reclutó de forma consecutiva a todos los pacientes con AR y EPID tratados con FAME de las consultas de reumatología de diferentes centros de Andalucía: Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, Hospital de Valme de Sevilla y Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad  $\geq 16$  años, diagnóstico de AR según los criterios de clasificación de la *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010* (criterios ACR/EULAR 2010), ILD (*American Thoracic Society/European Respiratory Criteria*) y tratados en la última visita con FAME. Los criterios de exclusión fueron la presencia de cualquier enfermedad inflamatoria o reumática distinta a la AR (excepto el síndrome de Sjögren secundario) y embarazo.

#### Controles

Se seleccionaron consecutivamente pacientes con AR sin EPID de una cohorte prospectiva del Hospital Regional Universitario de Málaga. Los controles fueron pareados por sexo, edad y tiempo de evolución de la enfermedad. Los criterios de inclusión fueron: edad  $\geq 16$  años, diagnóstico de AR según los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010* (criterios ACR/EULAR 2010) y tratados en la última visita con FAME.

#### Protocolo

Los pacientes con AR y EPID que acudieron a consultas de reumatología desde enero de 2015 a diciembre de 2017 y reunían criterios de selección fueron atendidos según un protocolo preestablecido

para recogida de datos. La fecha de esta visita fue usada como fecha índice, y esta visita se marcó como VO. Se solicitaron tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), pruebas funcionales respiratorias (PFR) y ecocardiograma a todos los pacientes que no lo tuvieran en el último año. Los controles fueron atendidos también con un protocolo preestablecido de recogida de datos

#### *Variables y definiciones operativas*

##### *Variable principal*

Las principales variables analizadas fueron: 1) descripción del tipo radiológico de EPID en los pacientes con AR, y 2) diferencia en marcadores de gravedad y actividad de la enfermedad en casos y controles en la fecha de inclusión.

##### *Otras variables*

Las variables de EPID incluyeron la descripción del tipo radiológico por TACAR (neumonía intersticial no específica [NINE]/neumonía intersticial usual [NIU]) y la función pulmonar mediante PFR (DLCO, FEV1, FV, FEV1/CVF); presencia de hipertensión pulmonar (HTP) por ecocardiograma, y presencia y grado de disnea. La TACAR se realizó en la evaluación basal con una sección axial de 1,5 o 2 mm de espesor tomada a intervalos de 1 cm a lo largo del tórax y se reconstruyó utilizando un algoritmo de frecuencia espacial alta, adquiriéndose entre 20-25 cortes para cada paciente. Las exploraciones radiológicas por TACAR fueron evaluadas por dos expertos en radiología de tórax cegados a los datos clínicos. Se calificó de acuerdo con la puntuación de Kazerooni en su componente fibrótico y en la extensión de las opacidades del vidrio esmerilado<sup>8,9</sup>. Los patrones de EPID se clasificaron según los criterios de la *American Thoracic Society/European Respiratory Criteria*.

Las variables de AR incluyeron la duración de los síntomas, manifestaciones extraarticulares e historia de tabaco: actual o pasada. Además, se recogieron en la fecha de inclusión los siguientes parámetros: recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, escala analógica visual de 0-10 cm; actividad de la enfermedad medido por DAS28 (*Disease Activity Score*)<sup>13</sup> y función física por un cuestionario de evaluación de salud (HAQ)<sup>14</sup>. También se recogieron en la fecha de inclusión variables de gravedad: el FR, medido en U/ml, se consideró elevado cuando los títulos estaban por encima del punto de corte superior utilizado en nuestro laboratorio (> 20 U/ml) y título alto (> 60 U/ml); presencia de ACPA, medidos en U/ml: se consideraron positivos con títulos superiores a 10 U/ml, y título alto (> 340 U/ml); así como la presencia de erosión radiológica. Tratamientos: FAMEs, FAMEb, otros inmunosupresores o glucocorticoides con los que está el paciente en la fecha de inclusión.

##### *Análisis estadístico*

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las características en ambos grupos de pacientes. Las variables cualitativas se expresaron como número absoluto y su porcentaje; las variables cuantitativas, como media y desviación típica cuando su distribución era normal, y como mediana y rango intercuartílico si no seguía la distribución normal. El ajuste de la normalidad de las variables continuas se confirmó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó  $\chi^2$  o test de Fisher según correspondiera, y para variables cuantitativas, test t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney en los casos de no normalidad. Finalmente se realizó un análisis de regresión logística binaria en pacientes con AR y EPID (VD: EPID) para ver las variables que se asociaban de forma independiente a la presencia de EPID. El tamaño muestral se calculó asumiendo un riesgo alfa de 0,10 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, y se precisaron 40 sujetos en cada grupo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos

proporciones, que para el grupo 1 se esperaba del 0,53 y para el grupo 2 de 0,26<sup>1</sup>. El análisis se llevó a cabo mediante el programa estadístico Rcomander.

## **Resultados**

### *Características basales*

La población de estudio estuvo compuesta por 82 pacientes con AR: 41 pacientes con AR y EPID y 41 pacientes con AR sin EPID. Todos los pacientes con EPID habían sido diagnosticados previamente por TACAR. En la *tabla 1* se muestran las características basales de ambos grupos de pacientes. Aunque no hubo diferencias entre ambos en la mayoría de los parámetros clínicos y epidemiológicos, un mayor porcentaje de pacientes con EPID eran exfumadores ( $p=0,013$ ), con enfermedad erosiva ( $p=0,004$ ) y doble o simple seropositividad. Los pacientes con EPID presentaron mayor porcentaje de pacientes con FR positivo ( $p=0,077$ ), ACPA positivo ( $p=0,023$ ), FR y ACPA positivo a título elevado ( $p=0,040$ ). Los pacientes con AR y EPID también presentaron una mayor frecuencia de serositis ( $p=0,033$ ) y osteoporosis ( $p=0,001$ ).

### *Tratamientos, actividad de la enfermedad y función física*

Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con FAME. Entre los pacientes con AR y EPID: 9 (21,9%) recibía un FAMEb con un FAMEs, siendo la combinación más común FAMEs + RTX (12,1%); 25 pacientes (60,9%) recibían monoterapia de FAMEs, siendo el metotrexato (MTX) el más frecuente (48%), y 7 (17,0) monoterapia con FAMEb (*tabla 2*). Entre los pacientes con AR sin EPID la monoterapia con FAMEs es también la más frecuente en 26 pacientes (63,4%), siendo también MTX el más frecuente, seguido de la terapia combinada en 13 pacientes (31,7%); solo 2 pacientes se encontraban en monoterapia con un FAMEb (4,8%).

En cuanto a los parámetros de actividad de la enfermedad, no se observaron diferencias en la mediana ( $p75$ - $p25$ ) en ambos grupos de pacientes en NAD ( $p=0,590$ ), NAI ( $p=0,834$ ), PCR ( $p=0,338$ ), VSG ( $p=0,320$ ) ni DAS28 (2,7 [2,3-3,3] vs 2,29 [1,9-3,2];  $p=0,145$ ). Sí se mostró peor calidad de vida en los pacientes con EPID medida por HAQ (1,20 [0,5-1,7] vs 0,75 [0,0-0,0];  $p=0,006$ ).

### *Características pulmonares de los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial*

En cuanto a la clínica respiratoria de los pacientes, en la fecha de evaluación la mayoría describían disnea con moderados esfuerzos (25; 61,0%), 14 pacientes (34,1%) no presentaban disnea y solo 2 pacientes (4,9%) presentaban disnea de mínimos esfuerzos con oxigenoterapia domiciliaria. Los pacientes sin disnea presentaban mayor media (DE) de satO<sub>2</sub> que los pacientes con disnea de moderado y mínimo esfuerzo (97,15 [2,5] vs 95,12 [2,2] vs 95,0 [0,7]).

Entre las alteraciones en las PFR se observó disminución de la capacidad de difusión de DLCO en la mayoría de los pacientes. La capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) estaban por debajo de 80 en algo más de la mitad de los pacientes, pero la relación FEV1/CVF fue mayoritariamente normal (*tabla 3*). La DLCO < 70 se asoció con erosiones (< 0,001), FR elevado (0,038) y ACPA positivo (0,039). Cuatro pacientes (9,8%) presentaban HTP por ecocardiograma.

Los tipos histopatológicos descritos por TACAR más comunes fueron la neumonía intersticial usual en 27 pacientes (65,9%) y la neumonía intersticial inespecífica en 13 (31,7%). Solo un paciente (2,3%) presentaba una neumonía de tipo organizada. En 3 pacientes hubo una combinación de tipos histopatológicos NINE y NIU, pero finalmente se describió en el tipo dominante.

**Tabla 1**  
Características basales de la población de estudio

Variable	AR con EPID (n = 41)	AR (n = 41)	p
<b>Características epidemiológicas</b>			
Edad en años, media ( $\pm$ DE)	67,9 (7,8)	67,6 (8,8)	0,898
Sexo, mujer; n (%)	20 (48,8)	19 (46,3)	0,825
Sexo, varón; n (%)	21 (51,2)	22 (53,7)	
<b>Características clínico-analíticas</b>			
<i>Tabaco actual</i>			
No fumadores, n (%)	33 (80,5)	38 (92,7)	0,105
Fumadores, n (%)	8 (19,5)	3 (7,3)	
<i>Historia de tabaco</i>			
Nunca fumó, n (%)	11 (26,8)	22 (53,7)	0,013
Alguna vez fumó, n (%)	30 (73,2)	19 (46,3)	
Tiempo de evolución AR, meses, mediana (p75-p25)	116,4 (75,5-193,1)	102,1 (71,1-132,7)	0,230
Retraso diagnóstico, meses, mediana (p75-p25)	12,1 (7,6-15,7)	8,1 (4,9-13,7)	0,050
FR+ (> 10), n (%)	39 (95,1)	34 (82,9)	0,077
FR elevado (> 60)	29 (70,7)	20 (48,8)	0,043
ACPA+ (> 20), n (%)	35 (85,4)	26 (63,4)	0,023
ACPA elevado (> 340), n (%)	25 (61,0)	16 (39,0)	0,040
Doble seropositividad (FR+ y ACPA+), n (%)	34 (82,9)	27 (65,9)	0,077
Erosión, n (%)	34 (82,9)	22 (53,7)	0,004
<b>Otras manifestaciones extraarticulares</b>			
Serositis (pleuritis o pericarditis), n (%)	13 (31,7)	5 (12,2)	0,033
Vasculitis, n (%)	2 (4,9)	0 (0,0)	0,151
Nódulos reumatoideos, n (%)	11 (26,8)	8 (19,5)	0,432
Anemia de trastornos crónicos, n (%)	12 (29,3)	6 (14,6)	0,109
Síndrome de Sjogren, n (%)	8 (19,5)	9 (22,0)	0,785
Osteoporosis, n (%)	20 (48,8)	6 (14,6)	0,001

**Tabla 2**  
Tratamientos con FAME

Variable	AR con EPID (n = 41)	AR sin EPID (n = 41)	p
<b>FAME sintético, n (%)</b>			
Metotrexato, n (%)	33 (80,5)	39 (95,1)	0,043
Leflunomida, n (%)	13 (31,7)	28 (67,2)	
Hidroxicloroquina, n (%)	9 (22,0)	3 (7,3)	
Micofenolato, n (%)	5 (12,2)	1 (2,4)	
Sulfasalazina, n (%)	2 (4,9)	0 (0,0)	
Metotrexato + Hidroxicloroquina, n (%)	2 (4,9)	3 (14,6)	
Metotrexato + Sulfasalazina, n (%)	2 (4,9)	1 (2,4)	
Metotrexato + Sulfasalazina, n (%)	0 (0,0)	3 (7,3)	
<b>FAME biológico, n (%)</b>			
Rituximab, n (%)	15 (36,6)	15 (36,6)	1,000
Abatacept, n (%)	6 (14,6)	1 (2,4)	
Tocilizumab, n (%)	2 (4,9)	0 (0,0)	
Etanercept, n (%)	1 (2,4)	5 (12,2)	
Infliximab, n (%)	3 (7,3)	4 (9,8)	
Adalimumab, n (%)	1 (2,4)	3 (7,3)	
Adalimumab, n (%)	1 (2,4)	1 (2,4)	

**Tabla 3**  
Pruebas funcionales respiratorias en pacientes con AR con EPID

Variable	n = 41
<b>DLCO &lt; 80%, n (%)</b>	
DLCO, media (DE)	36 (87,8)
	62,1 (10,1)
<b>Volúmenes pulmonares</b>	
CVF < 80%, n (%)	27 (65,9)
CVF, media (DE)	72,1 (20,7)
FEV1 < 80%, n (%)	20 (48,8)
FEV1, media (DE)	76,6 (20,6)
FEV1/CVF < 70, n (%)	4 (10,5)
FEV1/CVF, media (DE)	83,8 (14,2)

#### Factores asociados a enfermedad pulmonar intersticial en artritis reumatoide

En el análisis multivariante se observó que los pacientes con historia de tabaco de al menos 6 meses y con artritis erosiva triplicaban el riesgo de EPID. Así mismo, la variable que más se asoció a la EPID de forma independiente fue la presencia de ACPA (OR = 4,91) (tabla

**Tabla 4**  
Análisis multivariado de regresión logística binaria utilizando como variable dependiente la presencia de EPID

Variabes predictoras	OR	IC (95%)	p
Historia de tabaco ( $\geq$ 6 meses)	2,94	1,02-8,49	0,046
ACPA positivo	4,91	1,07-12,4	0,040
Erosiones	3,41	1,20-12,3	0,046

R<sup>2</sup> de Nagelkerke = 0,371.

Variabes predictoras: sexo, edad, historia de tabaco ( $\geq$  6 meses), erosiones, ACPA positivo, duración de la enfermedad, DAS28, HAQ.

4). Este modelo explicaría el 36% de la variabilidad de la presencia de EPID (R<sup>2</sup> = 0,36).

#### Discusión

Los pacientes con AR en tratamiento con FAME y EPID de nuestra cohorte presentan predominante un patrón histopatológico por TACAR tipo NIU (65,9%) o NINE (31,7%), porcentajes similares a los descritos en la literatura<sup>14,15</sup>. También hay que señalar que casi

el 90% de nuestros pacientes presentaban una disminución de la DLCO. Estas cifras coinciden con otros estudios, como el de Zhang et al.<sup>16</sup>, que encuentran disminución de DLCO en el 92% de pacientes con AR y EPID y la describen como el cambio fisiopatológico más común y sensible de la EPID. Esto tiene interés diagnóstico y también podría tenerlo de cribado desde el inicio de la enfermedad. De hecho, un estudio reciente realizado en pacientes con AR señala la DLCO como un buen método para identificar desde forma preclínica a los pacientes con EPID y AR<sup>17</sup>. En este último estudio también se describe una correlación inversa entre los niveles de DLCO y título de ACPA ( $-0,45$ ;  $p=0,004$ )<sup>17</sup>. En nuestra cohorte los pacientes con EPID con DLCO  $<80$  se asoció con erosiones ( $<0,001$ ), FR elevado (0,038) y ACPA positivo (0,039).

Los pacientes con AR y EPID de nuestra cohorte presentan una enfermedad más grave en forma de mayor asociación a enfermedad erosiva y a presencia de ACPA. También identificamos un mayor número de pacientes con historia de hábito tabáquico en pacientes con EPID. La mayor prevalencia de ACPA detectada en pacientes con AR-EPID respecto a AR sin EPID objetivada en nuestros pacientes es acorde a la mayoría de los estudios<sup>5,18-20</sup>, aunque existen algunos en los cuales no se objetivó esta asociación<sup>21,22</sup>. Estas diferencias podrían ser explicadas por el tipo de población, por la definición de la enfermedad o por la metodología para detectar los parámetros clínicos. La sensibilidad y la especificidad variables de los métodos para la detección de ACPA también pueden afectar su valor al evaluar la asociación con EPID. La positividad significativamente más alta en los pacientes con AR y EPID puede indicar que la presencia de ACPA puede ser un buen biomarcador para el diagnóstico de EPID en pacientes con AR. Se cree que la lesión pulmonar por el tabaquismo y otros estímulos puede contribuir a la modificación de citrulinación de las proteínas, que luego crea nuevos epítomos y respuestas autoinmunes posteriores<sup>20</sup>; en este sentido, en nuestro estudio se ha observado que una historia previa de tabaco (durante al menos 6 meses) está asociada a la EPID en AR, y múltiples estudios han demostrado esta asociación<sup>23,24</sup>.

En cuanto al tratamiento utilizado, los pacientes con AR y EPID tomaban más FAMEs que los pacientes sin EPID, fundamentalmente a expensas de MTX; esto podría ser por los datos contradictorios descritos con este: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados donde describen un aumento del riesgo de neumonitis asociado con MTX (RR: 7,81, IC 95%: 1,76-34,72)<sup>25</sup>. Posteriormente un grupo de expertos expusieron su desacuerdo con lo anterior, entre otras cosas por la definición inespecífica del término neumonitis<sup>26</sup>. Estos describieron la evolución de la función pulmonar en una cohorte de pacientes con AR y EPID y observaron una mejora en PFR tras tratamiento con corticoides más FAME (MTX, LFN o AZA)<sup>27</sup>. En cuanto al tratamiento biológico empleado en nuestra cohorte, fue el mismo en ambos grupos de pacientes. Con respecto al tratamiento con FAMEb, en estos pacientes la evidencia es aún más incierta. Los pocos estudios llevados a cabo describen a abatacept y rituximab como fármacos que podrían ser eficaces y seguros en el tratamiento de AR con EPID, tanto a nivel articular como en la estabilización, incluso con mejoría en parámetros respiratorios<sup>28,29</sup>. Coincidiendo con estos datos descritos, la distribución del uso de terapia biológica en nuestros pacientes fue concordante: mayor uso de rituximab y abatacept en pacientes con EPID frente a anti-TNF y tocilizumab en el grupo sin EPID. El hecho de que ambos grupos de pacientes estén en tratamiento podría ser la causa de que no haya diferencias en la actividad inflamatoria medida por DAS28 y RFA (PCR y VSG) en ambos grupos de pacientes. El estudio de Restrepo et al.<sup>10</sup>, al igual que el nuestro, también presenta un menor porcentaje de pacientes con EPID tratados con MTX por datos contradictorios en cuanto a su toxicidad pulmonar; sin embargo, ellos asocian dicho infratratamiento con un mayor DAS28 en estos pacientes. Quizás esto pueda ser debido a que los pacientes con EPID de su estudio tenían una mayor edad y una mayor dura-

ción de la enfermedad que aquellos sin EPID, algo que no ocurre en nuestro estudio, por parearlos por sexo, edad y tiempo de evolución.

Entre las limitaciones de este estudio, al tratarse de un estudio realizado en práctica clínica habitual, no se ha realizado PFR ni TACAR en el grupo de pacientes con AR sin diagnóstico de EPID por no tener ninguna clínica asociada y tener radiografías de tórax sin alteraciones. Aunque según diversos trabajos<sup>17</sup> ya desde fase preclínica podría haber alteraciones en PFR y TACAR, en estos pacientes de práctica clínica se solicitaron estas pruebas en presencia de sospecha de afectación pulmonar. Este estudio se trata de un análisis observacional de una cohorte de pacientes con AR y EPID, en los que estamos analizando prospectivamente los parámetros de función respiratoria a lo largo del tiempo, y una cohorte de pacientes con AR sin clínica respiratoria. El estudio se ha realizado en condiciones de práctica clínica habitual y sus resultados podrían extrapolarse a situaciones en este ámbito, aunque para confirmar los hallazgos encontrados en nuestro estudio y establecer causalidad serían necesarios estudios longitudinales con un mayor número de pacientes.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio apoyan la mayor frecuencia del patrón histopatológico NIU y NINE en pacientes con AR y EPID, así como la alteración de la DLCO como parámetro más importante. Los pacientes con AR y EPID se asocian a una enfermedad más grave (erosiones y presencia de ACPA) así como al factor de exposición al tabaco. El tratamiento con FAME en ambos grupos de pacientes permite el control de la actividad inflamatoria, con un mayor uso de HQC y leflunomida entre los sintéticos, y rituximab y abatacept entre los biológicos, en pacientes con EPID. Será necesario esperar la evaluación prospectiva de estos pacientes para ver la posible asociación del tratamiento con la evolución de la enfermedad pulmonar.

## Financiación

Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS). Fundación Española de Reumatología (FER).

## Conflicto de intereses

Natalia Mena-Vázquez: charlas para MSD, UCB y Roche.  
Lorena Pérez-Albaladejo: no tiene conflicto de intereses.  
Sara Manrique-Arija: charlas/ponencias para Abbvie, Pfizer y MSD.  
Carmen María Romero-Barco: charlas/ponencias para Abbvie.  
Carmen Gómez Cano: no tiene conflicto de intereses.  
Inmaculada Ureña-Garnica: no tiene conflicto de intereses.  
Antonio Fernández-Nebro: charlas/ponencias para Roche, MSD y BMS.

## Agradecimientos

Por la traducción, a la Sociedad Española de Reumatología. Fundación Española de Reumatología (FER).

## Bibliografía

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023–38.
- Hallowell RW, Horton MR. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: Spontaneous and drug induced. *Drugs*. 2014;74:443–50.
- Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156 Pt 1:528–35.
- Olson AL, Swigric JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:372–8.

5. 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:e92449.
6. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:65–72.
7. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1487–94.
8. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:508–11.
9. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter case-control study. Collaborating centers. *Am J Epidemiol*. 2000;152:307–15.
10. Restrepo JF, del Rincon I, Battafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1529–36.
11. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18–28.
12. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, Giovagnoli S, Ricci A, Lagana B, et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: Case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11:64–72.
13. 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 (Oxford)*. 2017;56:1348–57.
14. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127:2019–27.
15. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J, Yamadori I, Bandoh S, Ishida T, et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005;26:121–5.
16. 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. *Clin Rheumatol*. 2017;36:817–23.
17. Robles-Perez A, Luburich P, Rodriguez-Sanchon B, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. Preclinical lung disease in early rheumatoid arthritis. *Chron Respir Dis*. 2016;13:75–81.
18. Alexiou I, Germeis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas LI. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:511–3.
19. 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. *J Rheumatol*. 2011;38:979–82.
20. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012;106:1591–9.
21. Inui N, Enomoto N, Suda T, Kageyama Y, Watanabe H, Chida K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2008;41:1074–7.
22. Deyo RA, Inui TS, Sullivan B. Noncompliance with arthritis drugs: magnitude, correlates, and clinical implications. *J Rheumatol*. 1981;8:931–6.
23. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1403–12.
24. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1676–82.
25. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119:471–503.
26. Rojas-Serrano J, Mateos-Toledo H, Mejía M. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: comment on the article by Conway et al. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2641–2.
27. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012;8:68–71.
28. Matteson EL, Bongartz T, Ryu JH, Crowson CS, Hartman TE, Dellaripa PF. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2012;2:53.
29. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejías R, Ojeda-García C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:22–7.