



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Cribado de enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con artritis reumatoide: una revisión sistemática



Sandra Garrote-Corral^a, Lucía Silva-Fernández^{b,*}, Daniel Seoane-Mato^c, Mercedes Guerra-Rodríguez^c, Myriam Aburto^d, Santos Castañeda^{e,f}, Claudia Valenzuela^g y Javier Narváez^h

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^c Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Galdakao, Galdakao, Bizkaia, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España

^f Cátedra UAM-Roche, EPID-Futuro, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2021

Aceptado el 27 de julio de 2021

On-line el 10 de octubre de 2021

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Enfermedad pulmonar intersticial

Cribado

Revisión sistemática

R E S U M E N

Objetivos: La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una manifestación frecuente en pacientes con artritis reumatoide (AR) y asocia una gran morbimortalidad. El objetivo de esta revisión fue identificar los distintos métodos de cribado de EPID en pacientes con AR.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en Pubmed, Embase y Cochrane Library hasta abril de 2020 y una búsqueda manual en la bibliografía de los artículos recuperados. Se limitó a estudios en humanos y artículos publicados en inglés, francés o español. Se seleccionaron estudios de cualquier diseño en los que: a) la población a estudiar fuesen pacientes adultos con AR; b) la intervención consistiese en cualquier método de cribado de EPID; y c) se evaluase la validez o fiabilidad del método de cribado, o se describiesen criterios de cribado. Dos revisoras realizaron la selección por título y *abstract* de forma independiente y posteriormente extrajeron la información utilizando plantillas específicas.

Resultados: Se incluyeron 25 estudios con un total de 2.593 pacientes. La herramienta más frecuentemente utilizada para el cribado de EPID fue la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) pulmonar. También se evaluaron la auscultación electrónica, los marcadores bioquímicos, el lavado broncoalveolar (LBA), las pruebas de función respiratoria (PFR) y la ecografía pulmonar. En los diferentes estudios, la auscultación electrónica y la ecografía pulmonar alcanzaron mayor precisión que las PFR, el LBA y los marcadores bioquímicos.

Conclusiones: La TCAR ha demostrado ser la técnica más sensible para el cribado de EPID en pacientes con AR. Dada su inocuidad y su alta sensibilidad, es posible que la ecografía pulmonar se posicione como técnica de elección en un futuro.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

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

Screening of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review

A B S T R A C T

Aims: Interstitial lung disease (ILD) is frequent in patients with rheumatoid arthritis (RA) and is associated with significant morbidity and mortality. The aim of this review was to identify the different screening methods for ILD in patients with RA.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Interstitial lung disease

Screening

Systematic review

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luciasilva@ser.es (L. Silva-Fernández).

Methods: We ran a systematic search in Pubmed, Embase and Cochrane Library up to April 2020 and did a hand search of the references of the retrieved articles. The search was limited to humans and articles published in English, Spanish or French. We selected studies with any design where: a) the population included adult patients with RA; b) the intervention was any screening method for ILD; and c) validity or reliability of the screening method were evaluated, or a screening method was described. Two reviewers independently screened the articles by title and abstract and subsequently extracted the information using a specific data extraction form.

Results: 25 studies were included with a total of 2,593 patients. The most frequently used tool for ILD screening was high resolution computed tomography (HRCT) of the lung. Electronic auscultation, biochemical markers, bronchoalveolar lavage (BAL), pulmonary function tests (PFTs) and lung ultrasonography were also evaluated. Across the different studies, electronic auscultation and lung ultrasonography achieved higher accuracy than PFTs, BAL and biochemical markers.

Conclusions: HRCT resulted as the most sensitive tool for ILD screening in patients with RA. Given its harmlessness and high sensitivity, lung ultrasonography may become the first-choice tool in the future.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La afectación pulmonar es una manifestación extraarticular frecuente en la artritis reumatoide (AR), que puede ocurrir en el 60-80% de los pacientes¹. Se han descrito distintos tipos de afectación pulmonar, entre los que se incluyen la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), la enfermedad pleural, los nódulos reumatoideos, las bronquiectasias y la vasculitis¹. En distintos estudios se ha estimado la prevalencia de EPID en AR entre el 1% y 58% dependiendo de la metodología utilizada². Se ha observado que la incidencia acumulada de EPID clínicamente significativa (alteraciones en las pruebas de función respiratoria [PFR]: disminución de capacidad vital forzada [CVF] o de la difusión pulmonar de monóxido de carbono [DLCO] de 15% de valor normal) en pacientes con AR es del 5% a los 10 años³ y del 6,8% tras 30 años de seguimiento⁴. La EPID es una importante causa de morbilidad y mortalidad. En un estudio estadounidense, la mortalidad a los 5 años del diagnóstico fue del 35,9%⁵.

Una de las grandes dificultades para establecer la incidencia y prevalencia de la EPID se debe al infradiagnóstico. Se ha observado una alta prevalencia de EPID subclínica (19-57%)^{6,7}, definida como aquella que se detecta incidentalmente en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y no produce síntomas. Estos hallazgos radiológicos son progresivos en la mitad de los pacientes⁸ y se asocian a la aparición posterior de síntomas respiratorios y alteraciones en las PFR⁹.

No se conoce con exactitud la relación entre la AR y la EPID pero se cree que están implicados tanto mecanismos genéticos como ambientales². Se han propuesto dos vías de conexión entre la enfermedad articular y la pulmonar. Por un lado, es posible que la enfermedad comience en el tejido sinovial siguiendo una respuesta inmune contra proteínas citrulinadas, que posteriormente tendría una reacción cruzada con antígenos tisulares existentes en el pulmón¹⁰. El hecho de que en la mayoría de los pacientes la enfermedad articular aparezca antes que la pulmonar apoya esta teoría. Otra posibilidad es que la tolerancia inmune se pierda inicialmente en el pulmón y que la EPID genere una respuesta inmune contra proteínas citrulinadas que secundariamente se extendería a las articulaciones¹¹. Esta idea se apoya en la observación de que la EPID puede preceder a otras manifestaciones extrapulmonares y en la existencia de un elevado número de péptidos citrulinados en el parénquima pulmonar de pacientes con AR-EPID^{6,8}.

La relación temporal entre la enfermedad articular y la EPID es, por tanto, muy variable. Además, la gravedad de la afectación pulmonar no se correlaciona con la gravedad de la AR, aunque algunas características de esta, como un factor reumatoide elevado, son

factores de riesgo de EPID. Algunos pacientes pueden estar asintomáticos a pesar de tener importante afectación radiológica^{12,13}.

Dada la importante morbimortalidad asociada a AR-EPID, resulta crucial disponer de métodos de cribado para diagnosticar casos asintomáticos y ofrecer un tratamiento temprano. Como apoyo a la elaboración de unos criterios de cribado de EPID en pacientes con AR, se realizó una revisión sistemática con el objetivo de identificar los distintos métodos de cribado de enfermedad pulmonar intersticial utilizados en pacientes con AR.

Métodos

Para la realización de esta revisión se siguieron las recomendaciones de las guías PRISMA.

Estrategia de búsqueda

Una bibliotecaria especializada en ciencias de la salud (MGR) diseñó una estrategia de búsqueda sistemática en las bases de datos bibliográficas Pubmed (Medline), Embase (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley). La búsqueda incluyó términos MeSH y texto libre con sus diferentes combinaciones referente a «artritis reumatoide», «enfermedad pulmonar intersticial» y «cribado» hasta abril de 2020 ([anexo 1 del material adicional](#)). Se limitó la búsqueda a estudios en humanos y artículos publicados en inglés, francés o español. Además, se realizó una búsqueda manual en las referencias de los artículos recuperados.

Selección de estudios

Para hacer el cribado de estudios se utilizó la herramienta para revisiones sistemáticas Covidence (www.covidence.org). Se seleccionaron estudios de cualquier diseño en los que se utilizaran métodos de cribado de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con AR. Según protocolo, se incluyeron estudios en los que: a) la población a estudiar fuesen pacientes adultos con AR; b) la intervención consistiese en cualquier método de cribado de EPID (cuestionario, exploración, pruebas complementarias...); y c) se evaluase la validez o fiabilidad del método de cribado, o se describiesen criterios de cribado. En primer lugar, dos revisoras (SGC y LSF) realizaron de forma independiente una selección por título y *abstract*. En caso de discrepancia, se resolvió por consenso. Posteriormente, los artículos seleccionados se evaluaron en detalle para realizar una selección de los finalmente incluidos en función de los criterios mencionados. En caso de desacuerdo sobre la inclusión

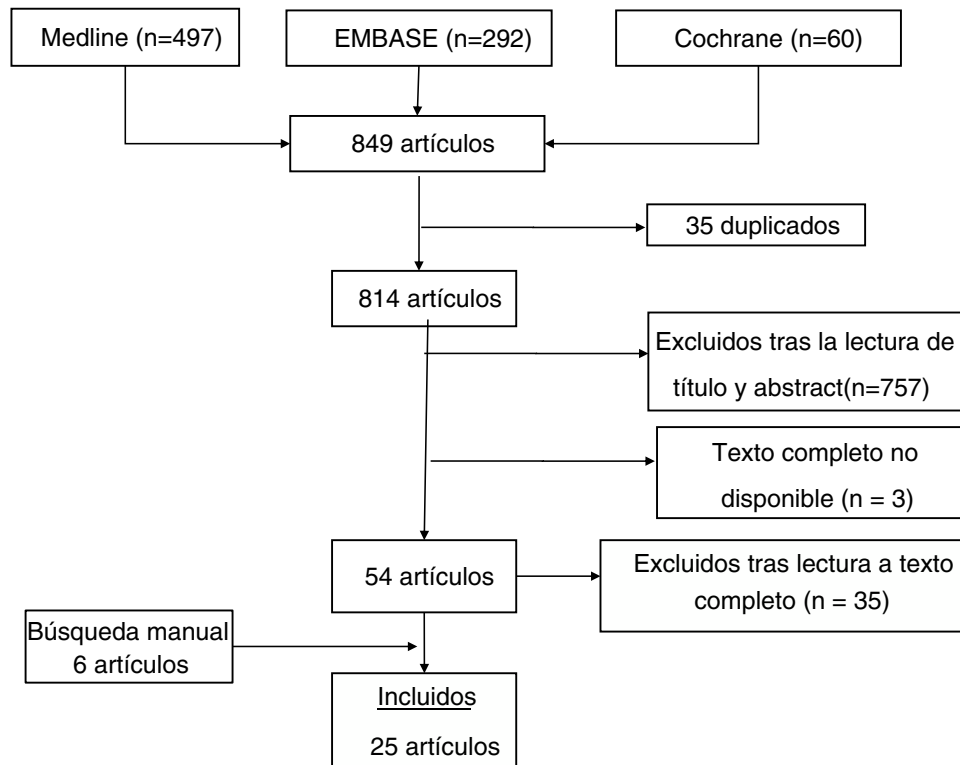


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los estudios.

entre las dos revisoras, un tercer revisor resolvió el conflicto (DSM). Se registró la razón de exclusión de todos los estudios descartados.

Extracción de datos

Las dos revisoras extrajeron la información de los artículos de forma independiente utilizando plantillas específicas. Los artículos recuperados se clasificaron en función del método de cribado estudiado (TCAR, PFR, ecografía, etc). Se extrajeron las características de los estudios en cuanto a diseño, población incluida, método de cribado, patrón oro utilizado y resultados de la comparación. Se realizó una síntesis de la información recopilada de manera narrativa con una tabulación de las características y los resultados de cada estudio incluido. La calidad de los estudios se evaluó con la Escala de Niveles de Evidencia Científica y Formulación de Recomendaciones para Preguntas sobre Diagnóstico (Adaptación de NICE [National Institute for Health and Care Excellence]¹⁴ de los niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence Based Medicine y del Centre for Reviews and Dissemination¹⁵).

Resultados

En el diagrama de la [figura 1](#) se detallan los resultados de la búsqueda. La estrategia de búsqueda realizada identificó 849 estudios, de los cuales 35 estaban duplicados. La selección inicial por título y *abstract* descartó 757. De los 54 artículos revisados en detalle, 19 cumplían los criterios de inclusión. Además, se seleccionaron 6 artículos encontrados por búsqueda manual en la bibliografía de los artículos recuperados. Las características de los 25 artículos incluidos se describen en la [tabla 1](#). Los resultados más relevantes de los estudios se exponen en la [tabla 2](#). Los artículos excluidos y los motivos de exclusión se detallan en el [anexo 2 del material adicional](#).

Se incluyeron un total de 2.593 pacientes con AR sin un diagnóstico conocido de EPID. La población incluida fue en su mayoría

mujeres (70%), con una edad media de 46-68 años y una duración media de la enfermedad entre 1 y 12 años.

La mayoría de los estudios incluidos tenían un diseño transversal, con excepción del estudio de Gochuico et al.⁸, que se trata de una cohorte prospectiva. Tras la evaluación de la calidad, 2 estudios resultaron de alta calidad^{16,17}, 12 de calidad media^{6,8,18–27} y 11 de calidad baja^{28–38}.

Con excepción de 2 estudios^{30,38}, la herramienta más frecuentemente utilizada para el cribado de EPID fue la TCAR pulmonar. Algunos estudios utilizaron también otras herramientas como la auscultación electrónica, los marcadores bioquímicos, el lavado broncoalveolar (LBA), las pruebas de función respiratoria (PFR) o la ecografía pulmonar, según se detalla a continuación.

Auscultación electrónica

Los estudios de Pancaldi et al.¹⁹ y Manfredi et al.²⁴ comparan el uso de un estetoscopio electrónico para detectar de forma automática crepitantes pulmonares tipo velcro con los hallazgos de una TCAR. Se realizó un análisis del audio digital recogido mediante un algoritmo (VECTOR) que clasificó los hallazgos de forma binaria. La población diana estaba comprendida por pacientes diagnosticados de AR a los que se les realizó TCAR por síntomas respiratorios, crepitantes en velcro, función pulmonar patológica o estudio de nódulos pulmonares. La auscultación electrónica alcanzó una precisión diagnóstica del 84-90%, una especificidad del 77-88%, una sensibilidad del 93%, valor predictivo positivo (VPP) 75-83% y valor predictivo negativo (VPN) 94-95% para la detección de EPID, siendo la precisión obtenida por la auscultación por un reumatólogo del 67,2%.

Marcadores bioquímicos

En el estudio de Abdel-Wahab et al. se establece una asociación significativa entre los niveles séricos de interleucina 33 (IL-33) y

Tabla 1
Relación de estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Pacientes	Intervención	Desenlaces evaluados	Calidad de evidencia ^a (NICE)
Pancaldi (2018) ¹⁹ Transversal	n = 70 pacientes con AR (con y sin sintomatología respiratoria que se les hubiera solicitado TCAR) -AR no EPID: 43, mujeres 17, edad media: 66,8 ± 10,5 -AR EPID: 27, mujeres 23, edad media: 69,8 ± 8,5	Auscultación con estetoscopio electrónico (análisis con algoritmo VECTOR) TCAR pulmonar	Precisión, sensibilidad, especificidad, VVP y VPN del algoritmo VECTOR para diagnóstico de EPID	2
Manfredi (2019) ²⁴ Transversal	n = 137 pacientes con AR consecutivos, que se les hubiera solicitado TCAR (síntomas respiratorios, alteraciones Rx, infección, control nódulos pulmonares) -AR No EPID: 78, mujeres 31, edad media: 66,5 ± 10,3 -AR EPID: 59, mujeres 45, edad media: 69,8 ± 9,1	Auscultación con estetoscopio electrónico (análisis con algoritmo VECTOR) TCAR pulmonar	Precisión, sensibilidad, especificidad, VVP y VPN del algoritmo VECTOR para diagnóstico de EPID	2
Abdel-Wahab (2016) ¹⁸ Transversal	n = 50 pacientes con AR Mujeres: 41 Edad media: 51,1 ± 9,6 n = 30 controles Mujeres: 23 Edad media: 51 ± 9,4	Determinación IL-33 TCAR pulmonar	Correlación entre IL-33 y EPID	2
Castellanos-Moreira (2020) ²⁸ Transversal	n = 179 pacientes con AR Diagnóstico previo de EPID: 31 -AR no EPID: 142, mujeres 116, edad media: 57,7 ± 12,9 -AR EPID: 37, mujeres 25, edad media: 67,3 ± 10,1	Determinación Ac anti-proteínas carbamiladas: anti-FCS, anti-Fib, anti-CFFHP y anti-FCS-IgA TCAR pacientes sin diagnóstico previo EPID	Correlación entre niveles de anticuerpos anti-proteína carbamilada y EPID	3
Chen (2015) ²² Transversal	n = 133 pacientes con AR (cohorte de identificación, China) consecutivos independientemente de sintomatología respiratoria AR No EPID: 50, mujeres 41, edad media: 43,4 ± 15,54 AR EPID indeterminada: 34, mujeres 34, edad media: 57,07 ± 9,40 AR EPID moderada-grave: 41, mujeres 29, edad media: 53,02 ± 14,20 n = 86 pacientes con AR (cohorte replicación, EE.UU., diagnóstico previo EPID: 44%). AR No EPID: 22, mujeres 16, edad media: 50,32 ± 7,82 AR EPID indeterminada: 15, mujeres 15, edad media: 54,33 ± 12,24 AR EPID moderada-grave: 49, mujeres 18, edad media: 65,27 ± 10,80	TCAR y PFR Determinación biomarcadores por ELISA MMP-7, IP-10, IFN γ , IL-8, IL-10, IL-15, IL-22, y receptor cadena α IL-2	Correlación entre biomarcadores (MMP-7 e IP-10) y EPID y su gravedad	2
Wang (2015) ²⁶ Transversal	n = 41 pacientes con AR independientemente de sintomatología respiratoria, que se les hubiera solicitado TCAR -AR no EPID: 16, mujeres 10, edad media: 56,19 ± 12,11 -AR EPID: 25, mujeres 11, edad media: 63,56 ± 11,90	TCAR, PFR Análisis sanguínea: marcadores tumorales (CEA, CA125, CA19-9 y CA15-3) Anti-CCP, VSG, PCR	Correlación entre variables de función pulmonar asociadas a EPID Asociación entre variables analíticas y presencia de EPID	2
Doyle (2015) ²⁹ Transversal	n = 113 pacientes con AR con TCAR realizada por motivos clínicos (cohorte BRASS) - AR No EPID: 29, mujeres 28, edad media: 53 ± 12 - AR EPID subclínica: 29, mujeres 23, edad media: 68 ± 10 - AR EPID clínica: 17, mujeres 13, edad media: 65 ± 10 - AR EPID indeterminada: 38 n = 76 pacientes con AR (cohorte ACR) - AR no EPID: 22, mujeres 16, edad media: 50 ± 8 - AR EPID subclínica: 18, mujeres 13, edad media 65 ± 8 - AR EPID clínica: 21, mujeres 12, edad media: 64 ± 14 - AR EPID indeterminada: 15	TCAR realizada con anterioridad Determinación biomarcadores serológicos (MMP-7, PARC, proteína D surfactante) FR, anti-CCP	Correlación entre los biomarcadores y EPID Desarrollo de un índice para identificación de EPID subclínica en AR	3
Tishler ^b (1986) ³⁰ Transversal	n = 12 pacientes con AR sin síntomas respiratorios -AR no EPID: 8, mujeres 7, edad media: 52,5 ± 14,5 -AR EPID: 4, mujeres 1, edad media: 53,5 ± 10,3	Rx de tórax PFR LBA, recuento celular	Distribución celular, en pacientes con AR según si tuvieron o no alteraciones en Rx de tórax	3
Gilligan ^b (1990) ³⁸ Transversal	n = 93 pacientes con AR, asintomáticos -AR no EPID: 79, mujeres 53, edad media: 51,2 ± 10,1 -AR EPID: 14, mujeres 7, edad media: 53,6 ± 10,7 n = 11 pacientes con AR y EPID conocida = 15 controles sanos	Rx de tórax PFR LBA en los pacientes con afectación EPID subclínica	Niveles de neutrófilos, procolágeno N terminal tipo III y fibronectina en pacientes con EPID subclínica vs. EPID establecida	3

Tabla 1
(continuación)

Estudio	Pacientes	Intervención	Desenlaces evaluados	Calidad de evidencia ^a (NICE)
Gochuico (2008) ⁸ Cohorte	n = 74 pacientes con AR asintomáticos - AR no EPID: 43, mujeres 36, edad media: 51,3 ± 1,3 -AR EPID preclínica: 31, mujeres 14, edad media: 55,6 ± 2 n = 10 pacientes con AR y fibrosis pulmonar mujeres 7, edad media: 53,7 ± 2,6	TCAR pulmonar LBA PFR	Porcentaje de pacientes con EPID subclínica Porcentaje de pacientes con EPID subclínica que progresan Cuantificación de citoquinas y factores de crecimiento en LBA	2
Mohd (2009) ³⁴ Transversal	n = 63 pacientes con AR de más de 5 años de evolución, reclutados de forma consecutiva, independientemente de sintomatología respiratoria -AR no EPID: 35 -AR EPID: 28	TCAR PFR	Evaluar diferencias clínicas y funcionales entre pacientes con AR-EPID y AR sin EPID	3
Zhang (2017) ³³ Transversal	n = 550 pacientes con AR independientemente de sintomatología respiratoria -AR no EPID: 313, mujeres 234, edad media: 47,7 ± 14,5 -AR EPID: 237, mujeres 151, edad media: 57,6 ± 13,2	TCAR PFR	Comparación datos clínicos de pacientes con AR y EPID y AR sin EPID Correlación entre características clínicas/analíticas y presencia de EPID	3
Mori (2011) ³⁵ Transversal	n = 189 pacientes con AR consecutivos, independientemente de sintomatología respiratoria -AR no EPID: 155, mujeres 130, edad media: 60 -AR EPID: 19, mujeres 13, edad media: 72 -AR bronquiolitis: 15, mujeres 15, edad media: 63	TCAR PFR	Correlación entre características clínicas y las PFR en pacientes con y sin alteraciones en la TCAR	3
Yilmazer (2016) ³⁶ Transversal	n = 130 pacientes con AR independientemente de sintomatología respiratoria -AR no EPID: 70, mujeres 55, edad media: 54,2 ± 10,7 -AR EPID: 60, mujeres 36, edad media: 64,5 ± 9,8	TCAR (realizada por cualquier motivo) PFR	Correlación de daño y extensión radiológica medido por el índice de Warrick y variables clínicas, PFR	3
Leonel (2012) ³⁷ Transversal	n = 36 pacientes con AR consecutivos, independientemente de sintomatología respiratoria Mujeres: 36 Edad media: 46,7 ± 10,9	TCAR PFR	Correlación PFR con la TCAR pulmonar en pacientes con AR	3
Cogliati (2014) ¹⁶ Transversal	n = 39 pacientes con AR con EPID conocida o sospecha -AR no EPID: 26, mujeres 21, edad media: 64,65 ± 10 -AR EPID: 13, mujeres 8, edad media: 65,31 ± 10	Ecografía pulmonar transtorácica TCAR PFR	Validez de la ecografía en diagnóstico de EPID	1
Moazedi-Fuerst (2014) ¹⁷ Transversal	n = 64 pacientes con AR sin síntomas respiratorios Mujeres 54, edad media 59 ± 12 -AR no EPID: 46 -AR EPID: 18 n = 40 controles Mujeres 25, edad media 52 ± 22	Ecografía pulmonar transtorácica TCAR pulmonar PFR	Precisión diagnóstica, sensibilidad y especificidad de ecografía en diagnóstico de EPID	1
Moazedi-Fuerst (2015) ²⁰ Transversal	n = 45 pacientes con enfermedad reumática, sin síntomas respiratorios. Entre ellos, 25 pacientes con AR -AR no EPID: 18 - AR EPID: 7 n = 40 controles sanos	Ecografía pulmonar transtorácica TCAR pulmonar PFR	Validez de la ecografía en diagnóstico de EPID	2
Hassan (1995) ³⁵ Transversal	n = 20 pacientes con AR sin síntomas respiratorios y Rx tórax normal Mujeres 18, edad media 59	TCAR PFR Rx de tórax	Frecuencia de hallazgos en TCAR de pacientes con AR	
Gabbay (1997) ⁶ Transversal	n = 36 pacientes con AR (< 2 años evolución) consecutivos -AR no EPID: 15, mujeres 11, edad media: 49,4 ± 3,3 -AR EPID subclínica: 16, mujeres 13, edad media: 52,4 ± 3,3 -AR EPID clínicamente significativa: 5, mujeres 1, edad media: 54,4 ± 2,1	TCAR, Rx de tórax Gammagrafía con Tc ^{99m} LBA PFR Cuestionario modificado <i>American Thoracic Society Respiratory Questionnaire</i>	Prevalencia de EPID en pacientes con AR de < 2 años de evolución; comparar las características entre pacientes con AR y EPID y AR sin EPID	2
Dawson (2001) ²⁷ Transversal	n = 150 pacientes con AR consecutivos independientemente de sintomatología respiratoria -AR no EPID: 122, mujeres 81, edad media: 58,3 ± 10,6 -AR EPID: 28, mujeres 19, edad media: 61,2 ± 8,7	TCAR PFR Rx de tórax	Prevalencia de alveolitis fibrosante en pacientes con AR diagnosticada por TCAR	2
Raniga (2006) ³¹ Transversal	n = 30 pacientes con AR, sin tener en cuenta sintomatología o cambios en Rx de tórax Mujeres 23 -AR no EPID: 19 -AR EPID: 11	TCAR PFR Rx de tórax	Prevalencia de EPID en pacientes con AR y descripción de hallazgos en pruebas complementarias	3
Zayeni (2016) ³² Transversal	n = 44 pacientes con AR consecutivos Mujeres 35, edad media: 49 ± 13	TCAR PFR Rx de tórax	Prevalencia de EPID en pacientes con AR, descripción de características clínicas	3

Tabla 1
(continuación)

Estudio	Pacientes	Intervención	Desenlaces evaluados	Calidad de evidencia ^a (NICE)
Affara (2014) ²¹ Transversal	n = 50 pacientes con AR asintomáticos Mujeres 40	TCAR PFR	Prevalencia de EPID subclínica en pacientes con AR	2
Chen (2013) ²³ Transversal	n = 103 pacientes con AR consecutivos independientemente de sintomatología respiratoria -AR no EPID: 40, mujeres 30, edad media: 42,9 ± 12,4 -AR EPID: 63, mujeres 46, edad media: 53,0 ± 14,8	TCAR PFR	Comparación características clínicas y demográficas, de pacientes con AR y EPID vs. AR no EPID diagnosticados por TCAR y PFR	2

Ac: anticuerpo; Anti-CFFHP: anticuerpos antipéptido homocitrulinado fibrina quimérica/filagrina; Anti-FCS: anticuerpos antisuero fetal bovino; Anti-Fib: anticuerpos anti-fibrinógeno; AR: artritis reumatoide; AUC: área bajo la curva; CA125: antígeno de carbohidrato-125; CA19-9: antígeno de carbohidrato 19-9; CA15-3: antígeno de carbohidrato 15-3; CEA: antígeno carcinoembrionario; CPT: capacidad pulmonar total; CV: capacidad vital; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono (en inglés: *diffusing capacity for carbon monoxide*); DLCO/VA: DLCO corregida por volumen alveolar; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; IFN: interferón; IL: interleucina; IP-10: proteína 10 inducida por interferón gamma; LBA: lavado broncoalveolar; MMP-7: metaloproteinasas de matriz 7; PFR: pruebas de función respiratoria; Rx: radiografía; TCAR: tomografía computarizada alta resolución; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

^a Escala de Niveles de Evidencia Científica y Formulación de Recomendaciones para Preguntas sobre Diagnóstico (Adaptación de NICE [National Institute for Health and Care Excellence] de los niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence Based Medicine y del Centre for Reviews and Dissemination).

^b Diagnóstico de EPID con radiología simple, no con TCAR.

la presencia de EPID en pacientes con AR¹⁸. Castellanos-Moreira et al.²⁸ valoraron la presencia de autoanticuerpos frente a 3 antígenos carbamilados: el suero fetal bovino (FCS), fibrinógeno (Fib) y péptido homocitrulinado fibrina quimérico/filagrina (CFFHP) en pacientes con AR. A los pacientes incluidos sin diagnóstico previo de EPID se les realizó un cribado con TCAR. Se evidenció que todos los anticuerpos anti-proteína carbamilada estudiados fueron más frecuentes y con títulos medios más altos en el grupo EPID. Además, se realizó una regresión logística ajustada por edad, duración de la AR, anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP), factor reumatoide (FR), sexo y dosis acumulada de tabaco, que mostró que anti-FCS, anti-CFFHP y anti-FCS-IgA estaban independientemente asociados con EPID. Otro estudio²² que evaluó diferentes biomarcadores séricos en una cohorte china (con posterior confirmación en una cohorte estadounidense) evidenció una asociación entre los niveles de metaloproteinasas de la matriz extracelular 7 (MMP-7) y proteína-10 inducida por IFN γ (IP-10) y la presencia de EPID (diagnosticada por TCAR) en pacientes con AR. Este hallazgo se confirmó tanto en pacientes con EPID clínica como en aquellos con EPID subclínica. Los niveles de los biomarcadores se relacionaron con la gravedad de la EPID. El área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) de estos marcadores para el diagnóstico de EPID alcanzó valores entre 0,68 y 0,86. En un estudio²⁶ con menor número de pacientes con AR a los que se les realizó TCAR pulmonar, se determinaron analíticamente niveles más altos de CA15-3 y CA125 en pacientes con EPID que en aquellos sin EPID. Por último, en el estudio de Doyle et al.²⁹ se evidenció un aumento significativo de MMP-7, PARC y proteína D del surfactante en pacientes con EPID subclínica en dos cohortes distintas.

Lavado broncoalveolar

La búsqueda recuperó 2 estudios realizados a finales de la década de los 80^{30,38} en los que se utilizó el LBA para cribado de EPID en pacientes con AR. El diagnóstico de EPID se estableció mediante radiología simple de tórax y a los pacientes se les realizó LBA para análisis celular y bioquímico. El estudio de Tishler et al.³⁰ evidenció que los pacientes con alteraciones radiológicas tenían un mayor porcentaje de linfocitos en el LBA que los pacientes con radiografía normal. Gilligan et al.³⁸ detectaron EPID subclínica en un 15% de los pacientes mediante la realización de radiografía de tórax y PFR. En el LBA de los pacientes con EPID establecida se objetivó una diferencia significativa en la proporción de neutrófilos frente a los controles, así como un incremento de colagenasa y

procolágeno N terminal tipo III. Gochuico et al.⁸ compararon los hallazgos en el LBA entre pacientes con AR y fibrosis pulmonar confirmada por biopsia, AR y EPID subclínica diagnosticada por TCAR y pacientes con AR sin patología pulmonar. Las concentraciones de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)-AB y PDGF-BB fueron mayores en pacientes con EPID frente a aquellos con AR sin EPID. Además, se detectaron concentraciones significativamente mayores de interferón gamma y factor de crecimiento transformador beta 1 (TFG- β 1) en pacientes con EPID que presentaron progresión del daño pulmonar frente a los que no.

Pruebas de función respiratoria

Las PFR se han evaluado en varios estudios para el diagnóstico de EPID. El estudio de Mohd Noor et al.³⁴ estimó que existen alteraciones en PFR en el 95% de los pacientes con AR de más de 5 años de evolución, el 66,6% de ellos con patrón restrictivo. Zhang et al.³³ observaron que los pacientes con EPID tenían significativamente más alteraciones en las PFR consistentes en un patrón restrictivo y disminución de la difusión. Mori et al.³⁵ encontraron que los pacientes con EPID tenían valores de DLCO y DLCO/VA (DLCO corregida por volumen alveolar) significativamente menores que los pacientes sin EPID. Wang et al.²⁶ propusieron un punto de corte de DLCO inferior al 52,95% para la detección de EPID confirmada por TCAR. Este método de cribado a través de la DLCO alcanzó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 61%. Yilmazer et al.³⁶ encontraron una asociación significativa entre los valores de DLCO <75% y los síntomas respiratorios con la presencia de EPID en el análisis multivariable. En el estudio de Leonel et al.³⁷, las PFR resultaron estadísticamente significativas como predictoras de alteraciones en la TCAR en pacientes con AR. Manfredi et al.²⁴ estudiaron la precisión de las PFR para el diagnóstico de EPID con puntos de corte de la CVF inferiores al 70% y DLCO menores del 47%. Reportaron una precisión del 52,8 y 54,9%, una sensibilidad del 20 y 30,8% y una especificidad del 82,1 y 80%, respectivamente.

Ecografía pulmonar

La utilidad de la ecografía pulmonar transtorácica en el cribado de EPID se evaluó en 3 estudios^{16,17,20}. Cogliati et al.¹⁶ evaluaron la presencia de líneas B en 72 segmentos pulmonares (28 anteriores y 44 posteriores) siguiendo las líneas anatómicas. Se consideró diagnóstico de EPID la presencia de más de 10 líneas B en un mismo segmento. En este estudio, la sensibilidad de la ecografía

Tabla 2
Resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Resultados
Pancaldi (2018) ¹⁹ Transversal	Auscultación electrónica (VECTOR): Precisión: 90%; especificidad: 88,4%; sensibilidad: 92,6%; VPP: 83,3%; VPN: 95%
Manfredi (2019) ²⁴ Transversal	Auscultación electrónica (VECTOR): Precisión: 83,9%; especificidad: 76,9%; sensibilidad: 93,2%; VPP: 75,3%; VPN: 93,75%
Abdel-Wahab (2016) ¹⁸ Transversal	Existe correlación entre los niveles de IL-33 y EPID ($r=0,3$; $p=0,04$)
Castellanos-Moreira (2020) ²⁸ Transversal	-Anti-CarP EPID vs. no EPID: anti-FCS: 70% vs. 43% anti-Fib: 73% vs. 51% anti-CFFHP: 38% vs. 19% anti-FCS- IgA: 51% vs. 20%, $p < 0,05$ para todas las comparaciones -Títulos medios de Ac fueron significativamente más altos en el grupo EPID -Regresión logística ajustada anti-FCS (OR: 3,42; IC del 95%: 1,13 a 10,40), anti-CFFHP (OR: 3,11; IC del 95%: 1,06 a 9,14) y anti-FCS-IgA (OR: 4,30; IC del 95%: 1,41 a 13,04) asociación independiente con EPID - Valores medios de MMP-7, EPID subclínica $5,94 \pm 3,46$ ng/ml y EPID clínicamente evidente $6,24 \pm 3,38$ ng/ml ($p=0,0006$ y $p < 0,0001$, respectivamente, vs AR no EPID)
Chen (2015) ²² Transversal	- En ambas cohortes MMP-7 e IP-10 se correlacionan con la presencia y gravedad de la EPID, tras ajustar por edad y DAS28 - Niveles más altos de CA15-3 y CA125 en AR con EPID ($p=0,01$ y $0,03$, respectivamente), CEA y CA19-9 no diferencias ($p=0,47$ y $0,19$, respectivamente) - Modelo de regresión logística: solo DLCO (beta $-0,06$) tenía asociación estadísticamente significativa con AR con EPID. Curvas ROC para DLCO: AUC: 0,87 (IC 95% 0,76-0,98) ($p < 0,001$). Para punto de corte DLCO 52,95% sensibilidad: 100%, especificidad: 60,87%
Wang (2015) ²⁶ Transversal	- Cohorte BRASS: MMP-7, AR no EPID: $5,7 \pm 2,5$ y AR EPID subclínica $9,1 \pm 3,3$ ($p < 0,05$). PARC, AR No EPID 132 ± 63 y EPID subclínica 277 ± 187 ($p < 0,05$). Proteína D surfactante, AR no EPID $11,9 \pm 7,9$ y AR EPID subclínica $20,6 \pm 12$ ($p < 0,05$) - Cohorte ACR: MMP-7, AR no EPID $4,8 \pm 2$ y AR EPID subclínica $10,0 \pm 5,4$ ($p < 0,05$). PARC, AR no EPID 129 ± 49 y AR EPID subclínica 217 ± 141 ($p < 0,05$). Proteína D surfactante, AR no EPID $7,1 \pm 3,1$ y AR EPID subclínica $18,4 \pm 13,7$ ($p < 0,05$)
Tishler (1986) ³⁰ Transversal	LBA: porcentaje mayor de linfocitos $30,7 \pm 8,3\%$ en grupo con alteraciones Rx comparado con $7,2 \pm 1,7\%$ grupo Rx normal ($p < 0,001$)
Gilligan (1990) ³⁸ Transversal	PFR dentro de límites normales en ambos grupos - LBA: 11 pacientes con EPID establecida tenían incremento de neutrófilos, colagenasa ($p < 0,01$) y procolágeno N-terminal tipo III ($p < 0,02$). De los pacientes con EPID subclínica, 1 tenía incremento de neutrófilos y 2 de colagenasa
Gochoico (2008) ⁸ Cohorte	- TCAR seguimiento (media 1,5 años): Progresión de la enfermedad en 57% pacientes con AR-EPID subclínica (7 ya identificados basalmente y 5 de novo) - Las concentraciones de IFN gamma y TGF- β 1 en el LBA más altas en sujetos que progresaron comparados con los que no ($p=0,04$ y $p=0,03$, respectivamente) - VEF1, CVF, CPT fueron normales en pacientes AR EPID subclínica DLCO normal en AR EPID subclínica, pero % DLCO fue menor y el gradiente oxígeno alveolar-arterial fue significativamente mayor en sujetos AR EPID subclínica vs. sujetos con AR sin EPID ($p=0,01$ y $p=0,004$, respectivamente)
Mohd (2009) ³⁴ Transversal	Clínica: 46/63 (73%) sin síntomas respiratorios PFR: 60 (95,2%) tenían alteraciones: 42 (66,7%) patrón restrictivo, 12 (19%) características mixtas y 6 (9,5%) patrón obstructivo 100% DLCO disminuida. Media en EPID $50,89 \pm 13,58\%$ y en no EPID $48,31 \pm 10,22\%$, $p=0,393$; DLCO/VA en EPID $70,14 \pm 12,49\%$ y en no EPID $69,11 \pm 13,57\%$, $p=0,758$
Zhang (2017) ³³ Transversal	- AR EPID: 59% EPID asintomáticos - Grupo AR EPID: 98% alteración en PFR: 28,3% patrón restrictivo, alteraciones DLCO 91,9% - Grupo AR no EPID: 88,7% alteración en PFR: 4,8% patrón restrictivo, alteraciones DLCO 75,8%. -Frecuencia significativamente mayor en AR EPID vs. AR no EPID de alteraciones restrictivas y en difusión
Mori (2011) ³⁵ Transversal	En pacientes con EPID, la mediana del % de los valores pronosticados para DLCO y DLCO/VA estuvo disminuida de forma significativa. AR no EPID: DLCO 103% (91,5, 116,5); AR EPID, DLCO 82,3% (72,6, 97,0); $p < 0,001$. AR No EPID DLCO/VA, 82,3% (72,6, 93,7); AR EPID DLCO/VA 71,8% (57,4, 80,6); $p < 0,01$
Yilmazer (2016) ³⁶ Transversal	Valores VEF1, DLCO y CPT en pacientes con TCAR normal versus TACAR anormal (VEF1% predicho $92 \pm 22,7$ y $80,8 \pm 20,2$ $p=0,017$; DLCO% predicho $79,5 \pm 25,3$ y 66 ± 241 $p=0,016$; TLC% predicho $87,3 \pm 14,8$ y $78,2 \pm 18,2$, $p=0,043$, respectivamente) Los valores DLCO $< 75\%$ (OR = 4,29, $p=0,01$) y los síntomas respiratorios (tos y/o disnea) (OR = 5,51, $p=0,02$) contribuyen al daño pulmonar tras ajustar por género, positividad de FR y VEF1%
Leonel (2012) ³⁷ Transversal	Pacientes con PFR alteradas: 12 Pacientes con alteraciones en TCAR: 20 Análisis curvas ROC mostró que el punto de corte de FEV1 en 81,7% tiene mejor balance sensibilidad (59%) - especificidad (83%) para detectar alteraciones en TCAR
Cogliati (2014) ¹⁶ Transversal	Ecografía pulmonar -Sensibilidad 92% (IC 95% 78-100) -Especificidad 56% (IC 95% 38-75) -Punto de corte de 17 líneas B en la ecografía: sensibilidad 92% (IC 95%78-100) y especificidad 72% (IC 95% 54-90)
Moazedi-Fuerst (2014) ¹⁷ Transversal	PFR normales en todos los casos Ecografía: -Sensibilidad 97,1% -Especificidad 97,3% -VPP 94,3%, VPN 98,6% ($p < 0,001$)
Moazedi-Fuerst (2015) ²⁰ Transversal	Los patrones de ecografía patológicos fueron más frecuentes en el grupo EPID que en el grupo sin EPID (líneas B: 100% vs. 12%, $p < 0,001$; nódulos subpleurales: 55% vs. 17%, $p=0,006$; engrosamiento pleural: 95% vs. 12,5%, $p < 0,001$)
Hassan (1995) ²⁵ Transversal	Los nódulos subpleurales estaban presentes en el 100% de pacientes con AR 1 paciente mostró signos de EPID (vidrio esmerilado)
Gabbay (1997) ⁶ Transversal	Grupo AR EPID subclínica: Alteraciones en PFR 4, (DLCO $< 75\%$) en TCAR 7, y una alveolitis en LBA en 10, 11 tuvieron alteración en 1 prueba, 4 en 2 pruebas y 1 en 3 pruebas Alteraciones en DLCO significativamente mayores en grupo AR EPID clínicamente significativa, DLCO $69\% \pm 5,7$, AR EPID subclínica $87\% \pm 3,7$, AR no EPID $86\% \pm 3,5$ $p < 0,05$ FVC EPIC clínica $91\% \pm 8,1$; EPID subclínica $111\% \pm 3,8$; no EPID $113\% \pm 4,2$; $p < 0,05$)

Tabla 2
(continuación)

Estudio	Resultados
Dawson (2001) ²⁷ Transversal	Rx resultó muy poco sensible para el diagnóstico de EPID En el análisis univariante, la presencia de crepitantes bibasales ($p < 0,0001$) VEF1/CVF ($p = 0,03$) y DLCO ($p = 0,009$) (OR 0,0875, IC 95% 0,0332–0,2301) se asociaron con alveolitis fibrosante en TCAR
Raniga (2006) ³¹ Transversal	6/30 (20%) tenían síntomas respiratorios, 3/30 (10%) exploración física sugestiva, 8/30 (26,6%) tenían alteraciones espirométricas, 4/30 (13,3%) alteraciones Rx - 2/30 (6,66%) EPID en TCAR en ausencia de cambios clínicos, espirométricos o en Rx de tórax - 3/30 (10%) EPID en TCAR sin cambios clínicos o radiográficos - 6/30 (20%) EPID en TCAR sin hallazgos clínicos
Zayeni (2016) ³² Transversal	Rx tórax: 1/44 (2,9%) hallazgos anormales TCAR: fibrosis 19 (44%) Pacientes asintomáticos: 15 (71,4%) TCAR alterado y 7 (33,3%) PFR anormales No relación entre síntomas respiratorios y hallazgos TCAR Sí relación entre PFR y síntomas respiratorios ($p = 0,659$ y $0,016$, respectivamente) No había relación entre el examen clínico respiratorio y hallazgos de TCAR ($p = 0,578$), PFR sí tenían relación con el examen físico ($p = 0,009$)
Affara (2014) ²¹ Transversal	46% (23/50) diagnosticados de EPID subclínica
Chen (2013) ²³ Transversal	- 63/103 (61%) EPID según TCAR y PFR - 57/63 (90%) EPID subclínica - VEF1, CVF, DLCO disminuidos en pacientes con EPID, correlacionado con TCAR - PFR AR EPID (47) y AR No EPID (36): VEF1 $74,1 \pm 14,6$ y $88 \pm 12,9$ ($p < 0,001$), respectivamente; CVF $74,9 \pm 12,2$ y $86,9 \pm 11,3$ ($p < 0,001$), respectivamente, y DLCO $68,1 \pm 19,5$ y $96,2 \pm 17,7$ ($p < 0,001$, respectivamente) CPT $87,7 \pm 15,7$ y $98,4 \pm 11,3$ ($p = 0,001$)

Ac: anticuerpo; Anti-CFFHP: anticuerpos antipeptido homocitrulinado fibrina quimérica/filagrina; Anti-FCS: anticuerpos antisuero fetal bovino; Anti-Fib: anticuerpos antifibrinógeno; AR: artritis reumatoide; AUC: área bajo la curva; CA125: antígeno de carbohidrato-125; CA19-9: antígeno de carbohidrato 19-9; CA15-3: antígeno de carbohidrato 15-3; CEA: antígeno carcinoembrionario; CPT: capacidad pulmonar total; CV: capacidad vital; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono (en inglés: *diffusing capacity for carbon monoxide*); DLCO/VA: DLCO corregida por volumen alveolar; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IFN: interferón; IL: interleucina; IP-10: proteína 10 inducida por interferón gamma; LBA: lavado broncoalveolar; MMP-7: metaloproteínasa de matriz 7; PFR: pruebas de función respiratoria; Rx: radiografía; TCAR: tomografía computarizada alta resolución; TGF- β 1: factor de crecimiento transformador beta 1; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

con respecto a la TCAR fue del 92% y la especificidad del 56% en una población de pacientes con AR y sospecha de EPID. El grupo de Moazedi-Fuerst et al.^{17,20}, además de las líneas B (patológico si más de dos líneas), tuvo en cuenta el engrosamiento pleural (patológico si más de 3 mm) y la presencia de nódulos subpleurales (patológico si al menos un nódulo). Se estimó que la ecografía tenía una sensibilidad del 92-97%, una especificidad del 56-97%, VPP del 94% y VPN del 99% para el diagnóstico de EPID confirmada por TCAR en pacientes con AR consecutivos sin sintomatología respiratoria^{17,20}.

Tomografía computarizada de alta resolución

La TCAR fue la técnica más sensible para el diagnóstico de EPID frente a radiografía de tórax o PFR en varios estudios, aunque no se ha podido establecer una relación entre los hallazgos en la TCAR y los síntomas respiratorios^{31,32}. En la serie de Hassan et al.²⁵ se detectó con la TCAR un 5% de EPID en pacientes con AR asintomáticos desde el punto de vista respiratorio. En el estudio de Gabbay et al.⁶ un 33% de los pacientes con AR de menos de 2 años de evolución tenían EPID en la TCAR, clínicamente no significativa en 3 de cada 4 pacientes. En el trabajo de Gochoico et al.⁸, un 33% de los pacientes tenían EPID subclínica, en el momento de inclusión en el estudio. Tras una media de seguimiento de 1,5 años, se objetivó que el 57% de estos pacientes habían tenido progresión del daño pulmonar evaluada por TCAR.

Combinación de varias pruebas

La combinación de TCAR y PFR detectó EPID subclínica en el 17-55% de pacientes con AR en los diferentes estudios^{6,8,21,23,27,33}. Gabbay et al.⁶ evidenciaron que un 58% de los pacientes con AR de menos de 2 años de evolución tenían alguna alteración sugestiva de EPID en las pruebas realizadas (TCAR, radiografía de tórax, PFR, LBA, gammagrafía). Un 44% tenía EPID subclínica (alteraciones en TCAR, PFR y LBA de carácter leve).

Los estudios de Gabbay et al.⁶ y Dawson et al.²⁷ concluyeron que la radiología simple es una técnica poco sensible para el diagnóstico de EPID en AR.

Discusión

La EPID es una manifestación extraarticular frecuente en pacientes con AR. Es responsable de un 7-20% de los fallecimientos, lo que la coloca como la segunda causa de muerte después de la enfermedad cardiovascular^{39,40}. La prevalencia varía dependiendo de la cohorte estudiada y el método utilizado, y se sitúa entre el 5 y 61%. Se cree que entre el 5 y el 55% de los pacientes son asintomáticos^{6,8,21,23,25,27,33}.

La relación temporal entre la afectación articular y la EPID es variable, si bien el diagnóstico de AR suele preceder al diagnóstico de la afectación pulmonar. Se han descrito varios factores de riesgo en pacientes con AR para el desarrollo de EPID. Las principales asociaciones se han encontrado con la edad avanzada, sexo masculino, historia de tabaquismo y la presencia de FR y anticuerpos anti-CCP². La importancia del cribado de EPID en pacientes con AR radica en la morbimortalidad que conlleva. Por otro lado, la presencia de EPID condiciona los tratamientos para el control de la actividad articular y progresión del daño radiológico.

Los estudios incluidos en esta revisión evaluaron el uso de diferentes técnicas diagnósticas para cribado de EPID en pacientes con AR.

Una de las técnicas de aparición más reciente es la auscultación electrónica. Teniendo en cuenta que la auscultación pulmonar, junto con una anamnesis específica, es la herramienta clínica más útil para establecer una sospecha de EPID, el estudio INSPIRATE^{19,24} exploró la utilidad de un estetoscopio electrónico en la detección de crepitantes tipo velcro. La auscultación electrónica alcanzó una precisión del 84-90% en el diagnóstico de EPID en comparación con la TCAR. Dado que es una técnica no invasiva, estos resultados podrían posicionarla como una herramienta útil en el cribado de EPID.

Respecto al uso de marcadores bioquímicos séricos, se ha observado una relación de la presencia de EPID subclínica en pacientes con AR con marcadores como la IL-33¹⁸, MMP-7^{22,29}, IP-10²², PARC, proteína D del surfactante²⁹ y los anticuerpos frente a los antígenos carbamylados FCS, Fib y CFFHP²⁸; sin embargo, aún no se han establecido puntos de corte para la posible aplicación de estos marcadores en la práctica clínica. Aparte de como técnica de

cribado, el uso de biomarcadores podría tener interés en la evaluación de la progresión y pronóstico de pacientes ya diagnosticados de EPID.

Dos estudios de baja calidad no han podido demostrar la utilidad del LBA en el cribado de EPID^{30,38}. Desde la generalización del uso de la TCAR, el LBA ha caído en desuso para el diagnóstico de EPID y hoy en día se reserva para la exclusión de otras patologías (tumores, infecciosas...). La utilidad de las PFR en el cribado de EPID se ha evaluado en varios estudios con resultados muy distintos. Las alteraciones más frecuentes fueron la disminución de DLCO y el patrón restrictivo^{26,33–35}. Se ha encontrado una asociación entre la disminución de la DLCO y la presencia de EPID en la TCAR. La sensibilidad de las PFR para el diagnóstico de EPID se situó entre el 59 y 100%, y la especificidad entre el 61 y 83%. La disminución de la DLCO resultó ser la alteración más sensible^{26,36,37}. Dado que se trata de una técnica no invasiva, las PFR resultan útiles como técnica complementaria de cribado.

Se incluyeron 3 estudios sobre el uso de la ecografía pulmonar transtorácica para el cribado de EPID^{16,17,20}. Se encontró una buena asociación entre los hallazgos en la ecografía y en la TCAR, alcanzando la ecografía sensibilidades por encima del 90%^{16,17}. Dado que la ecografía es una técnica de rápida realización, no invasiva, con menor coste que la TCAR y que evita someter al paciente a radiación adicional, puede ser considerada como una herramienta clave en el cribado de EPID durante el seguimiento de los pacientes con AR⁴¹. Sin embargo, la necesidad de una formación especializada puede limitar su accesibilidad.

La TCAR pulmonar resultó ser la técnica más sensible para la detección precoz en pacientes asintomáticos^{31,32}. Se considera actualmente la prueba *gold standard* para el diagnóstico y clasificación del tipo de EPID en pacientes con AR y es el patrón oro utilizado en la mayoría de los estudios de validez de otras técnicas. Un único estudio llevó a cabo un seguimiento prospectivo en pacientes con EPID diagnosticada por TCAR⁸. Se evidenció progresión radiológica en un 57% de pacientes con EPID tras un seguimiento medio de año y medio.

Una de las limitaciones de esta revisión deriva de que la mayoría de los estudios incluidos no estaban diseñados específicamente para el cribado de EPID y la calidad metodológica fue generalmente baja. Además, las poblaciones incluidas eran muy heterogéneas, ya que incluían en las mismas cohortes pacientes asintomáticos desde el punto de vista respiratorio y pacientes muy sintomáticos. Esta heterogeneidad tanto en las poblaciones incluidas como en la metodología de los estudios no permitió hacer un metaanálisis.

En conclusión, la EPID es una manifestación frecuente en pacientes con AR. Dada la gran morbimortalidad que asocia, es importante disponer de técnicas que permitan su detección precoz. En nuestra revisión la TCAR ha demostrado ser la técnica más sensible y la radiología simple la que menor sensibilidad ofrece. En las PFR la disminución de la DLCO ha sido el parámetro más sensible para detección de EPID. Otros métodos como la auscultación electrónica, los biomarcadores y la ecografía pulmonar podrían posicionarse como métodos emergentes para el cribado de EPID, pero se necesitan más estudios para conocer su valor real en poblaciones de pacientes con AR más amplias y no seleccionadas.

Financiación

Esta revisión ha sido financiada por la Sociedad Española de Reumatología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.reuma.2021.07.008.

Bibliografía

- Bes C. Comprehensive review of current diagnostic and treatment approaches to interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2019;6:146–9.
- Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1544–54.
- Myasoedova E, Crowson CS, Tureson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38:983–9.
- Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:722–7.
- Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid arthritis–interstitial lung disease in the United States: Prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *J Rheumatol*. 2019;46:360–9.
- 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.
- Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1711–9.
- Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168:159–66.
- Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K, Frits ML, Iannaccone CK, Hatabu H, et al. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis. *Chest*. 2014;146:41–50.
- Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA, Ascherman DP, Rosas IO. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev Invest Clin*. 2015;67:280–6.
- Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, Harle P, Myers JL, Tureson C, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46:70–5.
- Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev*. 2015;24:1–16.
- Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56:344–50.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Developing NICE guidelines: the manual [consultado 22 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/introduction>
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Centre for Evidence Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [consultado 22 Jul 2020]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Cogliati C, Antivalle M, Torzillo D, Birocchi S, Norsia A, Bianco R, et al. Standard and pocket-size lung ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53:1497–503.
- Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lutfi A, Yazdani-Biuki B, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:199–203.
- Abdel-Wahab SM, Tharwat I, Atta DS, El-Sammak AA, Atef R. Serum level of interleukin-33 in rheumatoid arthritis patients and its association with bone erosion and interstitial lung disease. *Egyptian Rheumatologist*. 2016;38:99–104.
- Pancaldi F, Sebastiani M, Cassone G, Luppi F, Cerri S, Della Casa G, et al. Analysis of pulmonary sounds for the diagnosis of interstitial lung diseases secondary to rheumatoid arthritis. *Comput Biol Med*. 2018;96:91–7.
- Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Lutfi A, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33 4 Suppl 91:S87–91.
- Affara N, Refaat A, Gawish M. Early detection of subclinical interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis and effect of methotrexate therapy. *Eur Respir J*. 2014;44 Suppl. 58:3744.
- Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:28–38.
- Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:406927.
- Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Venerito V, Fedele AL, Trevisani M, et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the InSPIRAtE validation study (INterStitial pneumonia in rheumatoid Arthritis with an electronic device). *BMC Pulm Med*. 2019;19:111.
- Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:308–10.

26. Wang T, Zheng XJ, Liang BM, Liang ZA. Clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2015;5:14897.
27. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001;56:622–7.
28. Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquivel V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:587–94.
29. 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.
30. Tishler M, Grief J, Fireman E, Yaron M, Topilsky M. Bronchoalveolar lavage—a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1986;13:547–50.
31. Raniga S, Sharma P, Kaur G, Arora A, Khalasi Y, Vohra P, et al. Interstitial Lung Disease (ILD) in Rheumatoid Arthritis (Ra) - A study of thirty cases. *Indian J Radiol Imaging*. 2006;16:835–9.
32. Zayeni H, Haji-Abbasi A, Foumani SA, Tohidi M, Masooleh IS, Parsa BG, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study in Iran. *Lung India*. 2016;33:49–52.
33. 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.
34. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, Abdul Manap R, Shahizon Azura AM, Azhar Shah S. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:136–44.
35. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011;21:164–73.
36. Yilmazer B, Gümüştaş S, Coşan F, İnan N, Ensaroğlu F, Erbağ G, et al. High-resolution computed tomography and rheumatoid arthritis: semi-quantitative evaluation of lung damage and its correlation with clinical and functional abnormalities. *Radiol Med*. 2016;121:181–9.
37. Leonel D, Lucia CAM, Martha-Alicia H, Blanca M. Pulmonary function test: its correlation with pulmonary high-resolution computed tomography in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:2111–6.
38. Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K, Moloney D, Bresnihan B, FitzGerald MX. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax*. 1990;45:591–6.
39. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:372–8.
40. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46:350–7.
41. Vicente-Rabeneda EF, Acebes C, Castañeda S. Usefulness of extra-articular ultrasound applied to systemic inflammatory diseases in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2021;17:229–36.