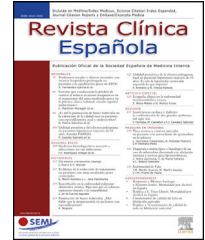




# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



ORIGINAL

## Prevalencia y características clínicas de la enfermedad pulmonar intersticial difusa sintomática en la artritis reumatoide en una población española



M.G. Bonilla Hernán<sup>a,\*</sup>, L. Gómez-Carrera<sup>b</sup>, M. Fernández-Velilla Peña<sup>c</sup>,  
R. Álvarez-Sala Walther<sup>b</sup> y A. Balsa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Idipaz, Ciberes; Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Idipaz, Ciberes; Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario La Paz, Idipaz, Ciberes; Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 6 de agosto de 2020; aceptado el 31 de enero de 2021

Disponible en Internet el 8 de abril de 2021

### PALABRAS CLAVE

Prevalencia;  
Artritis reumatoide;  
Enfermedad pulmonar intersticial difusa;  
Patrones radiológicos;  
Factores de riesgo

### Resumen

**Antecedentes y objetivos:** En España, los estudios epidemiológicos de prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en artritis reumatoide (AR) son escasos y limitados. Nuestro objetivo fue estimar la prevalencia de EPID sintomática en AR y sus características en nuestra área.

**Materiales y métodos:** Se diseñó un estudio observacional longitudinal prospectivo en la consulta interdisciplinaria de Reumatología y Neumología, en el que incluimos AR con síntomas respiratorios y EPID confirmada por tomografía computarizada de alta resolución.

**Resultados:** De las 2.729 personas con AR de nuestra área, 47 presentaban EPID sintomática, estimándose una prevalencia de EPID sintomática en AR del 1,72% (intervalo de confianza del 95%: 1,26-2,29) con una edad al diagnóstico de AR de  $57,3 \pm 13,3$  años. Fue más frecuente en hombres, el 60,6% tenía antecedente de tabaquismo y el 84,3 y el 84,7% factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados, respectivamente. El patrón más frecuente fue neumonía intersticial usual (NIU) en 28 (31,1%), la neumonía intersticial no específica (NINE) fue más frecuente en mujeres y el síndrome combinado enfisema-fibrosis (SCEF) exclusivamente en hombres.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gemabonilla@ser.es](mailto:gemabonilla@ser.es) (M.G. Bonilla Hernán).

**Conclusiones:** En este estudio hemos analizado la prevalencia de AR-EPID sintomática en nuestra área, la cual está por debajo de lo esperado, probablemente en relación con las definiciones utilizadas. Así mismo, hemos descrito que el patrón NIU es el más frecuente en la AR, seguido del NINE y analizado por primera vez la prevalencia de SCEF en la AR, que alcanza el 13%.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Prevalence;  
Rheumatoid arthritis;  
Diffuse interstitial  
lung disease;  
Radiological patterns;  
Risk factors

## Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population

### Abstract

**Background and objectives:** In Spain, epidemiological studies of the prevalence of diffuse interstitial lung disease (ILD) in rheumatoid arthritis (RA) are limited. Our objective was to estimate the prevalence of symptomatic ILD in RA and its characteristics in our area.

**Materials and methods:** In our hospital's interdisciplinary rheumatology and pulmonology clinic, a prospective longitudinal observational study was designed in which we included RA with respiratory symptoms and ILD confirmed by high resolution computed tomography.

**Results:** Of the 2,729 people with RA in our area, 47 had symptomatic ILD, estimating a prevalence of symptomatic ILD in RA of 1.72% (95% CI 1.26 - 2.29) with an age at diagnosis of RA of  $57.3 \pm 13.3$  years. It was more frequent in men, 60.6% had a history of smoking, and 84.3% and 84.7% had rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) antibodies, respectively. The most frequent pattern was usual interstitial pneumonitis (UIP), appearing in 28 (31.1%). Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) was more frequent in women, while the combined pulmonary fibrosis-emphysema (CPFE) syndrome presented exclusively in men.

**Conclusions:** We have analysed the prevalence of symptomatic RA-ILD in our area, which is lower than expected, probably in relation to the definitions used. We have also described that the UIP pattern is the most frequent in RA in our environment, followed by the NSIP. Lastly, we have analysed the prevalence of CPFE in RA, which reaches 13%, for the first time.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones, con su consecuente destrucción, deformidad e incapacidad<sup>1</sup>, con manifestaciones extraarticulares que contribuyen a la morbimortalidad<sup>2</sup>. El pulmón es lugar habitual de afectación extraarticular, cuya manifestación más frecuente es la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)<sup>3</sup>. Hasta un 58% de los pacientes con AR pueden tener afectación pulmonar, que se asocia con la mortalidad en un 10-20% de casos<sup>4</sup>.

Es de gran interés conocer la prevalencia de la AR con EPID (AR-EPID) clínica, sus factores de riesgo y su forma de presentación. En España, los estudios epidemiológicos de prevalencia de AR-EPID son escasos y limitados<sup>5</sup>, y los estudios descriptivos de la afectación pulmonar incluyen pocos pacientes con AR<sup>6,7</sup>.

En 2007 se inició en el Hospital Universitario La Paz (HULP) de Madrid una consulta pionera, interdisciplinar, entre los servicios de Reumatología y Neumología, para la valoración conjunta de afectación pulmonar en enfermedades sistémicas inmunomediadas, integrada en la unidad de EPID del centro, acreditada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) como unidad interdisciplinar de alta complejidad. Esto permite una recogida de

datos estructurada que consigue estudiar la dimensión total de esta enfermedad en nuestra zona.

El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de EPID sintomática, sus patrones radiológicos en la AR y las características de los pacientes que desarrollan síntomas respiratorios, en el área sanitaria de un hospital de tercer nivel.

## Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio observacional longitudinal prospectivo entre el 2007 y el 2018 en la consulta interdisciplinar de Reumatología y Neumología del HULP. El protocolo fue aprobado por el comité ético de investigación del HULP.

## Población

Se incluyó a los pacientes del área y los estudiados en el servicio de Reumatología que cumplieran los criterios de AR de 1987 o de 2010<sup>8,9</sup> y que hubieran sido remitidos a la consulta interdisciplinar de Reumatología y Neumología con sospecha de EPID por síntomas (tos, disnea), signos (auscultación patológica) o alteración en prueba de imagen.

## Definición de caso y recogida de datos

Se definió EPID sintomática si presentaba tos, disnea o crepitantes en la auscultación pulmonar en un paciente con una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) diagnóstica de EPID. Se excluyó a pacientes con síndrome de superposición o con otras causas posibles de EPID.

Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas, tabaquismo, tratamientos recibidos por la AR, síntomas respiratorios (tos y disnea), presencia de crepitantes, título de factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA), pruebas de función respiratoria (PFR) y patrones radiológicos por TCAR.

Para las PFR se empleó un equipo MasterLab-body 6.0 (Viasys, Wuerzburg, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS para la calibración y procedimientos de medida<sup>10</sup>. El procedimiento para la espirometría lenta y forzada es el descrito por SEPAR<sup>11</sup>. Como valores de referencia se utilizaron los propuestos por la *Global Lung Initiative*<sup>12</sup>. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se midió con el mismo equipo con la técnica de respiración única y se corrigió en función de la hemoglobina, con los valores de referencia propuestos por Cotes<sup>13</sup>. La función pulmonar se consideró anormal si la CVF o la DLCO eran menores del 80%<sup>14</sup>.

El diagnóstico de EPID fue mediante TCAR; el protocolo incluyó un topograma para determinar los límites del volumen que se debía adquirir en inspiración máxima, en sentido cráneo caudal. También se obtuvieron cortes en espiración a nivel de cayado y a la entrada de las venas pulmonares, para valorar el atrapamiento aéreo. Se utilizó un equipo de TC 16 detectores SOMATON EMOTION 16 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania).

Los parámetros de irradiación se ajustaron de forma convencional con respecto a las características morfológicas de cada paciente: 120 kV, con corriente del tubo de 160 mA. El grosor de corte empleado fue 0,75 mm, con un incremento de reconstrucción de 0,5 mm, una relación de paso en el barrido espiral (pitch) de 0,8 mm y un grosor de colimación de 0,6 mm. Se utilizaron 2 algoritmos de reconstrucción estándar (filtro B 41 para valoración de partes blandas y filtro B 90 de alta resolución para mejor evaluación del parénquima pulmonar).

Las imágenes fueron interpretadas por 2 radiólogos de la sección de tórax de nuestro hospital, expertos en enfermedad intersticial, del equipo multidisciplinar de EPID.

## Análisis estadístico

Se analizaron los datos sociodemográficos y clínicos, las PFR y los patrones radiológicos. La descripción de la muestra se llevó a cabo mediante medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, así como tablas de frecuencias y distribución de porcentajes para las cualitativas.

Tras la descripción de la muestra de análisis, se estimó la prevalencia poblacional de EPID sintomática en AR en los casos pertenecientes al área de referencia del HULP.

Para el estudio de prevalencia de EPID se manejó como denominador todas las AR aportadas por los centros de salud del área vivos en octubre del 2018 y como numerador,

aquellos que presentaban EPID sintomática. Para calcular las prevalencias, y su intervalo de confianza (IC) del 95%, se asumió una distribución de Poisson. Los resultados se expresaron de forma global y por estratos de edad y sexo.

En los pacientes con EPID se estableció la frecuencia de los distintos patrones de afectación radiológica clasificados como: neumonía intersticial usual (NIU); probable NIU; síndrome combinado enfisema-fibrosis (SCEF); neumonía intersticial no específica (NINE); neumonía organizada (NO); neumonía intersticial linfocítica (NIL) y otros. Para ello se utilizó la clasificación de neumonías intersticiales idiopáticas de la European Respiratory Society (ERS) y la American Respiratory Society del 2013, y las recomendaciones de fibrosis pulmonar idiopática realizadas conjuntamente por la American Thoracic Society, la European Respiratory Society, la Japanese Respiratory Society y la Latin American Thoracic Society<sup>15,16</sup>.

Se crearon y compararon los siguientes grupos de patrones: (NIU + probable NIU) vs. (NINE).

Comparamos las características sociodemográficas y clínicas, y las PFR basal entre ambos grupos mediante pruebas de contraste de hipótesis para variables continuas (t de Student o U de Mann-Whitney, según su distribución) y categóricas (chi al cuadrado).

## Resultados

Se registraron 2.729 casos de AR en el área, que supone una prevalencia de AR del 0,62%, dentro de lo esperado. El registro de AR-EPID sintomática incluía a 92 pacientes, se eliminaron 2 (una artritis idiopática juvenil y una neumococinosis). De los 90 incluidos, 69 pertenecían al área del HULP y 47 seguían vivos en la fecha del estudio.

La prevalencia poblacional de AR-EPID sintomática del área del HULP se estimó en un 1,72% (IC del 95%: 1,26-2,29). Por sexos, fue mayor en varones (3,11% vs. 1,23%), por grupos de edad, el valor más elevado se obtuvo en los menores de 55 años respecto a los mayores de esta edad (2,20, IC del 95%: 1,28-3,52 vs. 1,53, IC del 95%: 1,03-2,19). Si bien, para el sexo los IC no solapan, lo cual indica que la diferencia es estadísticamente significativa, esto no ocurre con la edad y la diferencia observada puede deberse al azar (tabla 1).

La tabla 2 muestra la descripción de los 90 pacientes con AR y EPID de nuestra serie. La edad media al diagnóstico de la AR fue  $57,3 \pm 13,3$  años y 49 (48,9%) eran mujeres. La mayoría, FR y ACPA positivos, el 16% fumadores y un 45% exfumadores. La afectación articular fue la sintomatología de inicio en 80 casos (90%), con una mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas articulares y respiratorios de 9,9 años. En la visita basal el 23% presentaba tos; el 58%, disnea; el 15,2%, tos y disnea, y el 66%, crepitantes.

El patrón radiológico más frecuente fue NIU (31%), seguido de NINE (22%), el SCEF (13%), el patrón inespecífico (10%) y la NO y NIL (6,7%) (tabla 3). En cuanto la distribución por sexo, la NINE fue más frecuente en mujeres (34% vs. 13%;  $p=0,032$ ) y el SCEF solo apareció en varones (26%;  $p<0,0001$ ). Respecto a la edad, se observó mayor frecuencia de NINE en los <55 años (32% vs. 14%;  $p=0,048$ ) y el SCEF en el grupo de mayor edad (20% vs. 5%;  $p=0,03$ ). La NIU también fue más frecuente en mayores de 55 años (39% vs.

**Tabla 1** Prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa en artritis reumatoide, área del Hospital Universitario La Paz (Madrid)

	EPID, n	Prevalencia (IC del 95%)
<i>Global (denominador: 2.729 AR área)</i>	47	1,72 (1,26-2,29)
<i>Por sexo</i>		
Varones (n = 706)	22	3,11 (1,95-4,72)
Mujeres (n = 2.023)	25	1,23 (0,80-1,82)
<i>Por grupo de edad</i>		
< 55 años (n = 774)	17	2,20 (1,28-3,52)
≥ 55 años (n = 1.955)	30	1,53 (1,03-2,19)

AR: artritis reumatoide; IC: intervalo de confianza; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.

**Tabla 2** Descripción de la muestra de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa, área del Hospital Universitario La Paz (Madrid)

Característica	N.º pacientes estudiados	Resultados
<i>Pertenencia al área, n (%)</i>	90	69 (76,7)
<i>Sexo mujer, n (%)</i>	90	44 (48,9)
<i>Edad al diagnóstico, m ± DE (años)</i>	90	57,3 ± 13,3
<i>FR positivo, n (%)</i>	89	75 (84,3)
<i>Título FR, m ± DE</i>	89	688,8 ± 1.184
<i>ACPA positivo, n (%)</i>	85	72 (84,7)
<i>Título ACPA, m ± DE</i>	85	1.011,1 ± 1.045
<i>Tabaquismo, n (%)</i>	89	
No fumador		35 (39,3)
Exfumador		40 (44,9)
Fumador		14 (15,7)
<i>Sintomatología inicial, n (%)</i>	90	
Articular		80 (89,9)
Pulmonar		10 (11,1)
<i>Tiempo síntomas articular-pulmón (años), m ± DE</i>	80	11,3 ± 9,2
<i>Tiempo síntomas pulmón-articular (años), m ± DE</i>	10	1,1 ± 1,4
<i>Síntomas y signos pulmonares, n (%)</i>	86	
Sin tos ni disnea		29 (33,7)
Tos o disnea		44 (51,16)
Tos y disnea		13 (15,2)
Crepitantes	86	57 (66,3)
<i>DLCO % (primera determinación), m ± DE</i>	69	0,73 ± 0,21
<i>CVF % (primera determinación), m ± DE</i>	69	0,93 ± 0,19
<i>Inicio enfermedad-inicio tratamiento (años), m ± DE</i>	86	1,2 ± 3,3
<i>Inicio enfermedad-inicio tratamiento (meses), m ± DE</i>	86	15,0 ± 40,5
<i>Fallecimiento, n (%)</i>	84	26 (30,9)

ACPA: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; CVF: capacidad vital forzada; DE: desviación estándar; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FR: factor reumatoide.

22%;  $p < 0,08$ ) pero no alcanzó significación estadística (SE) (tabla 3).

Al comparar por grupos radiológicos, NIU + probable NIU frente NINE (tabla 4), la edad media al diagnóstico en el grupo con NIU + probable NIU era 64,2 frente a 52,3 ( $p = 0,039$ ) y la NINE fue más frecuente en mujeres (70 vs. 51,5%;  $p = 0,186$ ) pero no alcanzó SE ( $p = 0,18$ ). Al comparar el patrón NINE con NIU + probable NIU se observó que el título de FR era mayor en pacientes con NINE ( $p = 0,020$ ). Respecto a la DLCO y la CVF, no encontramos diferencias significativas, probablemente por el tamaño de la muestra (tabla 4).

## Discusión

En nuestro estudio se ha estimado una prevalencia de EPID en AR que es menor de la descrita en otras series<sup>17</sup>, confirmándose que esta enfermedad es más frecuente en fumadores y pacientes con FR y ACPA positivos y que la NIU es el patrón más frecuente.

Aunque el estudio es de un solo centro, se trata de un área representativa amplia en la que los pacientes con AR son derivados en su casi totalidad a Reumatología (con una prevalencia de AR del 0,62 [IC del 95%: 0,60-0,64] según datos propios, que cuadra con la estimada para la población

**Tabla 3** Descripción y distribución de patrones radiológicos de enfermedad pulmonar intersticial difusa en artritis reumatoide (n = 90) global, por sexo y grupo de edad

Global	n (%)	Hombre (n = 46)	p	≥ 55 años (n = 49)	p
NIU	28 (31,1)	14 (30,4%)	0,887	19 (38,8%)	0,086
Probable NIU	5 (5,6)	2 (4,3%)	0,673	3 (6,1%)	1,000
NIU + probable NIU	33 (36,3)	16 (34,8%)	0,705	22 (44,9%)	0,076
Síndrome combinado enfisema-fibrosis	12 (13,3)	12 (26,1%)	< 0,0001	10 (20,4%)	0,033
NINE	20 (22,2)	6 (13,3%)	0,032	7 (14,3%)	0,048
Neumonía organizada	6 (6,7)	2 (4,3%)	0,429	1 (2,0%)	0,054
Neumonía intersticial linfoide	6 (6,7)	1 (2,2%)	0,107	3 (6,1%)	1,000
Otras	13 (14,4)	9 (10%)	0,489	1 (2,3%)	1,000

NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual.

**Tabla 4** Comparación patrones radiológicos

	NIU, probable NIU (n = 33)	NINE (n = 20)	p
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	64,2 (54,0-69,0)	52,3 (44,8-64,1)	<b>0,039</b>
<i>Sexo mujer, n (%)</i>	17 (51,5)	14 (70,0)	0,186
<i>FR positivo, n (%)</i>	28 (84,8)	20 (100)	0,144
<i>Título FR</i>	211 (45-766)	620 (236-1.135)	<b>0,020</b>
<i>ACPA positivo, n (%)</i>	24 (82,8)	20 (100)	0,070
<i>Título ACPA</i>	624 (56-1.256)	1.350 (312-1.812)	0,179
<i>Tabaquismo, n (%)</i>			0,652
Exfumador	14 (43,7)	6 (30,0)	
Fumador	3 (9,4)	2 (10,0)	
<i>DLCO (primera)</i>	0,73 (0,59-0,91)	0,68 (0,54-0,82)	0,526
<i>CVF (primera)</i>	0,85 (0,77-0,95)	0,94 (0,78-1,09)	0,282
<i>Nódulos reumatoides, n (%)</i>	4 (13,3)	1 (5,3)	0,636
<i>Síndrome Sjögren secundario, n (%)</i>	3 (10,0)	2 (10,5)	1,000
<i>Túnel carpiano, n (%)</i>	1 (3,3)	1 (5,3)	1,000
<i>Fallecimiento, n (%)</i>	13 (41,9)	6 (31,6)	0,464

Variables continuas expresadas como mediana (P<sub>25-75</sub>).

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión del CO; FR: factor reumatoide; NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual.

En negrita se expresan los datos estadísticamente significativos (p < 0,05).

general). Además, los pacientes atendidos en la consulta interdisciplinar provienen tanto de la consulta de Reumatología del hospital como de los centros de especialidades, por lo que incluyen pacientes con AR con todo el espectro de gravedad de la enfermedad. Por último, sus características clínicas son muy similares a las de otras series, lo que apoya su representatividad.

La prevalencia de EPID en pacientes con AR varía del 1 al 67,3%<sup>17</sup>. Estas diferencias no son sorprendentes, por la gran cantidad de definiciones, pruebas diagnósticas utilizadas<sup>18</sup>, criterios<sup>19</sup> e incluso debido al análisis estadístico utilizado, no reflejado siempre en los artículos<sup>19</sup>. La prevalencia es del 1 al 6% si se utiliza radiografía de tórax y del 5 al 67,3% si se realiza TCAR<sup>20</sup>.

Hay que considerar que, aunque la proporción de pacientes con AR-EPID por TCAR es llamativa, solo se considera clínicamente significativa en el 5-10%<sup>21</sup>. Esto debe tenerse en cuenta, ya que existe una brecha significativa entre el gran número de individuos asintomáticos con cambios pul-

monares radiológicos o funcionales y el de pacientes que finalmente desarrollará una EPID clínica<sup>22</sup>. Kelly et al.<sup>23</sup> realizaron un estudio en pacientes sintomáticos y diagnosticados por TCAR y obtuvieron un resultado del 2-3% y, en un trabajo que incluía a pacientes con pleuritis o EPID, Bartels et al. publicaron unos resultados del 2% en 1985 y del 4% en el 2006<sup>18</sup>.

En España los únicos datos que disponemos de prevalencia de EPID en AR son los de la cohorte EMECAR<sup>5</sup>, con una prevalencia de 3,7% (IC del 95%: 2,4-5). En este estudio los criterios de clasificación consistían en existencia de patrón restrictivo o hallazgos en TCAR indicativos de EPID, pero sin hacer referencia a la clínica. Aunque recientemente se han publicado estudios descriptivos de AR-EPID en nuestro país<sup>6,7</sup>, no hemos localizado otros trabajos que estimaran su prevalencia.

La prevalencia de AR-EPID sintomática en nuestra área es del 1,72% (IC del 95%: 1,26-2,29), comparable con los resultados de EMECAR<sup>5</sup> y con los del trabajo de Kelly et al.<sup>23</sup>



Nuestro trabajo solo incluye a pacientes con síntomas respiratorios en los que hemos confirmado EPID mediante TCAR. Esto supone que nuestro estudio puede subestimar la prevalencia de AR-EPID. Además, el hecho de no seleccionar solo a pacientes con AR grave también puede ser una explicación de esta baja prevalencia.

En la AR, la afectación pulmonar es la primera manifestación en el 10-20% de los pacientes<sup>3</sup>, datos que coinciden con nuestros resultados, donde 10 pacientes (10%) iniciaron con clínica respiratoria. El inicio de la afectación pulmonar en la AR habitualmente ocurre hacia los 50-60 años<sup>24</sup> y la edad se considera un factor de riesgo de desarrollo de EPID. Por otro lado, la edad al diagnóstico de AR también se ha relacionado con EPID<sup>22</sup>. En nuestra serie, la edad media al diagnóstico de la AR fue 57 años. Llama la atención que la prevalencia de EPID sea más elevada en menores de 55 años que en los mayores, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Se ha descrito que, además de la edad, el tabaquismo, el FR y los ACPA positivos, especialmente a títulos altos, los antecedentes familiares de AR y ser varón son factores de riesgo de desarrollo de EPID en la AR<sup>23,25-27</sup>. En nuestra serie, el 61% de los pacientes tenía antecedentes de tabaquismo y más del 80% tenía FR y ACPA positivos a títulos altos, lo cual cuadra con lo esperado.

En las enfermedades sistémicas inmunomediadas el patrón NINE es el más frecuente excepto en la AR, donde es el NIU<sup>19</sup>. En nuestro trabajo, es más frecuente la NIU (31,1%), seguida de NINE (22,2%), con un patrón similar a otras publicaciones, con cifras entorno al 40-60% para NIU y al 11-30% para NINE<sup>4</sup>. Cada vez hay más datos que confirman que los pacientes con AR y patrón NIU tienen un fenotipo diferente que los pacientes con patrones no NIU. La NIU es más frecuente en varones, mayores, fumadores<sup>3</sup>, mientras que el patrón NINE es casi 3 veces más frecuente en mujeres<sup>28</sup>. Como en otros trabajos, los pacientes con NIU o probable NIU son más mayores al diagnóstico ( $p=0,039$ ), son hombres con más frecuencia (48,5 vs. 30%) y existe más el antecedente de tabaquismo que en el grupo NINE (53,1 vs. 40%).

La mayoría de los estudios sobre EPID en las enfermedades autoinmunes no han tenido en cuenta su coexistencia con enfisema, por lo que no se conoce la frecuencia de SCEF en estas enfermedades<sup>29</sup>. En nuestro estudio, el 13,3% de los pacientes muestran patrón de SCEF. También hemos podido comprobar que se trata de pacientes con un fenotipo especial; en nuestro trabajo todos eran varones, fumadores y mayores de 55 años.

Este trabajo tiene algunas limitaciones. En la estratificación por edad hemos empleado la aportada por los registros de Atención Primaria, lo que puede suponer una limitación, dado que el límite de 55 años es distinto de otras series y no permite comparaciones. Si bien el trabajo se ha llevado a cabo en un solo centro, pensamos que la muestra es suficientemente representativa para que estos datos puedan ser extrapolables a otras zonas. La fortaleza fundamental de este estudio es que los pacientes se han reclutado desde una consulta interdisciplinar, en la que existe una protocolización del diagnóstico y seguimiento, con lo que se han conseguido unos datos muy uniformes.

## Conclusiones

Con este estudio unicéntrico hemos analizado la prevalencia de AR-EPID sintomática en nuestra área, la cual está por debajo del 2%, mucho menor de la descrita en otros trabajos, probablemente en relación con las definiciones utilizadas. Así mismo, hemos descrito que en nuestro medio el patrón NIU es el más frecuente en pacientes con AR, seguido del NINE y analizado por primera vez la prevalencia de SCEF en la AR, que alcanza el 13%.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

## Agradecimientos

Agradecemos la ayuda de David Malillos Pérez y Beatriz Becerril Rojas, técnicos de apoyo del área asistencial Norte, Gerencia Adjunta de Procesos Asistenciales, y al Instituto de Salud Musculoesquelética por la realización del análisis estadístico y la revisión crítica del manuscrito.

## Bibliografía

1. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356–61.
2. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:65–72.
3. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7915340.
4. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2019;40:545–60.
5. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: Occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:897–900.
6. Mena-Vázquez N, Pérez Albaladejo L, Manrique-Arija S, Romero Barco CM, Gómez Cano C, Ureña Garnica I, et al. Analysis of Clinical-Analytical Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: Case-Control Study. *Rheumatol Clin*. 2021;17:197-202.
7. Atienza-Mateo B, Remuzgo-Martínez S, Mora Cuesta VM, Iturbe-Fernández D, Fernández-Rozas S, Prieto-Peña D, et al. The Spectrum of Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases: Data of a 3.6-Year Prospective Study from a Referral Center of Interstitial Lung Disease and Lung Transplantation. *J Clin Med*. 2020;9:1606.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised

- criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81.
  10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319–38.
  11. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49:388–401.
  12. Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J, Global Lungs I. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J.* 2012;40:190–7.
  13. Cotes J. Lung function: Physiology, measurement, and application in medicine. Oxford: Blackwell Scientific Publishing Ltd; 2009.
  14. Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y, Khong PL, Fung PC, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol.* 2003;44:258–64.
  15. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733–48.
  16. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44–68.
  17. Salaffi F, Carotti M, di Carlo M, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e17088.
  18. Bartels CM, Bell CL, Shinki K, Rosenthal A, Bridges AJ. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1670–5.
  19. Ascherman DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:363–9.
  20. Padley SP, Hansell DM, Flower CD, Jennings P. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol.* 1991;44:222–6.
  21. 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.
  22. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583–91.
  23. 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.
  24. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24:1–16.
  25. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: A comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1076–84.
  26. Balbir-Gurman A, Guralnik L, Yigla M, Braun-Moscovici Y, Hardak E. Imaging aspects of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: Literature review. *Autoimmun Rev.* 2018;17:87–93.
  27. Paulin F, Doyle TJ, Mercado JF, Fassola L, Fernández M, Caro F, et al. Development of a risk indicator score for the identification of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2021;17:207–11. English, Spanish.
  28. 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.
  29. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:418–27.