

PROTOCOLO TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en medicina



INCIDENCIA ACUMULADA DE AFECTACIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS POSITIVOS A LOS 10 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO

Tutor clínico: Marco Moreno Zazo.

Tutor metodológico: Ana Isabel Castillo Varón.

Servicio: Reumatología.

Alumna: Silvia María Martínez Redondo.

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid.

Villaviciosa de Odón, mayo de 2025

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, gracias por guiarme en todo este proceso, por la ayuda, la paciencia y por estar ahí incluso cuando yo no tenía ni idea de por dónde empezar.

A mis padres, por apoyarme durante toda la carrera (y toda la vida), por los ánimos, las comidas, y por confiar en mí incluso cuando ni yo lo hacía.

A mi hermano, por estar siempre a mi lado, aguantarme en mis días grises y no huir ante mis momentos de estrés extremo.

A Héctor, por su infinita paciencia, por animarme en los peores días y por conseguir sacarme una sonrisa cuando más la necesitaba.

Quiero dedicar unas palabras especiales a mis abuelos, quienes han sido un pilar fundamental. A los que aún me acompañan, gracias por su cariño y apoyo incondicional. Y a quienes ya no están, especialmente a mi abuela, que les agradezco todo lo que me dejaron: su amor, sus enseñanzas y su fuerza, que siguen guiándome cada día. Este logro también es para ellos.

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	4
RESUMEN.....	4
PALABRAS CLAVE	4
2. ABSTRACT AND KEY WORDS	5
ABSTRACT	5
KEY WORDS	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	9
4.1. HIPÓTESIS.....	9
4.2. OBJETIVOS	9
5. METODOLOGÍA	9
5.1. DISEÑO	9
5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	10
5.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	10
5.4. VARIABLES	10
5.5. RECOGIDA DE DATOS	11
5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	12
7. RESULTADOS	14
8. DISCUSIÓN	17
9. CONCLUSIÓN.....	25
10. BIBLIOGRAFÍA.....	26
11. ANEXOS.....	I
11.1. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	I
11.2. TABLA DE VARIABLES	II
11.3. FE DE ERRATAS	III

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la afectación pulmonar es común en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos, y se asocia con una disminución en la calidad de vida, así como un aumento en la morbilidad y la discapacidad. Sin embargo, la relación entre estos anticuerpos y la afectación pulmonar sigue estando poco explorada. El objetivo principal de este estudio es determinar la incidencia acumulada de afectación pulmonar en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos a los 10 años del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS: se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo-analítico, retrospectivo y unicéntrico durante 7 meses. Este incluyó a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico superior a 10 años de artritis reumatoide y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados positivos, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario Quirónsalud Madrid. Los datos fueron recogidos de historias clínicas y se trataron de forma seudonimizada. La variable principal fue la afectación pulmonar. Se realizó un análisis descriptivo-analítico y bivariado con χ^2 .

RESULTADOS: se incluyeron 180 pacientes, de los cuales el 69.4% eran mujeres, con edades comprendidas entre 36 y 97 años, siendo la media $\pm$ DE de 66 ± 12.2 . De los 180 pacientes, 34 presentaron afectación pulmonar, resultando en una incidencia acumulada del 18.9%, con un intervalo de confianza del 95% (13.1-24.7%); siendo la afectación más frecuente la fibrosis pulmonar. Se encontró relación significativa entre la afectación pulmonar y el sexo, así como entre la afectación pulmonar y el tabaco.

CONCLUSIONES: la incidencia de manifestaciones pulmonares en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipéptidos citrulinados fue elevada (18.9%). Esta relación sugiere la necesidad de una evaluación sistemática de las manifestaciones pulmonares en pacientes con anticuerpos positivos, ya que los cribados estandarizados permitirían una detección precoz y un manejo clínico más adecuado.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide; Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; Afectación pulmonar.

2. ABSTRACT AND KEY WORDS

ABSTRACT

INTRODUCTION: pulmonary manifestations are common in patients with rheumatoid arthritis and positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and is associated with a decrease in quality of life, as well as an increase in morbidity and disability. However, the relationship between these antibodies and pulmonary involvement remains poorly explored. The primary objective of this study is to determine the cumulative incidence of pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis and positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies 10 years after diagnosis.

MATERIAL AND METHODS: a 7-month, single-center, retrospective, descriptive-analytical and observational study was conducted. The study included patients over 18 years of age diagnosed with rheumatoid arthritis and positive for positive anticyclic citrullinated peptide antibodies, treated in the Rheumatology Department of Quirónsalud Madrid University Hospital, whose diagnosis exceeded 10 years. Data were collected from clinical histories and pseudonymized. The main variable was pulmonary involvement. A descriptive-analytical and bivariate analysis with χ^2 test was performed.

RESULTS: a total of 180 patients were included, of whom 69.4% were women, with ages ranged from 36 to 97 years, with a mean $\pm$ SD of 66 ± 12.2 . Of the 180 patients, 34 had pulmonary involvement, resulting in a cumulative incidence of 18.9%, with a 95% confidence interval (13.1%-24.7%); pulmonary fibrosis was the most common condition. A significant relationship was found between pulmonary involvement and sex, as well as between pulmonary involvement and smoking.

CONCLUSIONS: the incidence of pulmonary manifestations in patients with rheumatoid arthritis and anti-citrullinated peptide antibodies was high (18.9%). This relationship suggests the need for systematic evaluation of pulmonary manifestations in patients with positive antibodies, since standardized screening would allow for early detection and more appropriate clinical management.

KEY WORDS

Rheumatoid arthritis; Anticyclic citrullinated peptide antibodies; Lung disease.

3. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía inflamatoria crónica más frecuente, afectando al 1% de la población. Es más prevalente en mujeres con una proporción 1:3 y, aunque puede aparecer a cualquier edad, suele iniciarse entre la 3ª y la 5ª década de la vida^(1,2). Se trata de una enfermedad autoinmune sistémica que produce, principalmente, sinovitis en múltiples articulaciones con destrucción de cartílago y hueso⁽³⁾. Su principal característica es la persistencia de la inflamación sinovial, llegando a causar el deterioro irreversible de las articulaciones y complicaciones sistémicas extraarticulares^(1,4).

El origen de la AR sigue sin estar claro. Si bien es cierto que, con los nuevos avances en el estudio del genoma cada vez se asocian más mutaciones al desarrollo de esta enfermedad, tan solo se ha podido determinar que se trata de una enfermedad poligénica que requiere, para su expresión clínica, una correcta combinación de genes junto con una exposición a desencadenantes ambientales específicos^(5,6).

La AR se desarrolla como consecuencia de una pérdida de tolerancia inmunológica, desencadenada por un antígeno aún no identificado, en individuos genéticamente predispuestos; este proceso conduce a la activación de la inmunidad tanto celular como humoral, lo que da lugar a una respuesta inflamatoria crónica^(3,7). Los linfocitos B son responsables de la producción de anticuerpos; en el caso de la AR, los más prevalentes son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (ACPA), ambos ampliamente utilizados como marcadores serológicos de la enfermedad^(8,9). La combinación entre los anticuerpos y las citoquinas se ha postulado como la causa de la destrucción articular⁽¹⁰⁾.

En la patogenia de la AR, la enzima Peptidil Arginina Deiminasa lleva a cabo la deiminación/citrulinación del aminoácido arginina en citrulina, lo que modifica su estructura terciaria y aumenta la carga proteica, incrementando así su inmunogenicidad y desencadenando la producción del ACPA^(11,12). Existen diversas proteínas sinoviales (vimetina, filagrina o fibronectina) que pueden citrulinarse e inducir la producción de los anticuerpos⁽¹¹⁾. Los ACPA presentan una sensibilidad del 68-80% y una especificidad del 90-98% para el diagnóstico de la AR, lo que los convierte en uno de los marcadores serológicos principales utilizados en la práctica clínica^(13,14). Además, aproximadamente

dos tercios de los pacientes con AR presentan seropositividad para ACPA⁽¹⁵⁾, lo cual refuerza su valor diagnóstico y su implicación en la fisiopatología de la enfermedad.

La presencia de ACPA en suero previa a la aparición de las manifestaciones articulares ha llevado a la hipótesis de un posible origen extraarticular de carácter pulmonar de la AR^(10,16). Se ha postulado que los autoanticuerpos patógenos podrían dirigirse originalmente contra las proteínas citrulinadas del pulmón⁽¹⁷⁾, que comparten epítomos antigénicos con el tejido sinovial⁽¹³⁾. De esta manera, un proceso inflamatorio pulmonar desencadenaría una citrulinación de las proteínas pulmonares y la consecuente formación de ACPA^(11,16), los cuales viajarían por el torrente sanguíneo hasta las articulaciones⁽⁷⁾. Este proceso inflamatorio podría verse favorecido por el tabaco, convirtiéndose este en un factor de riesgo para la AR^(11,17). Otros estudios han analizado la posible acción del tabaco como agente inductor de la enfermedad ya que provoca una pérdida de tolerancia y potencia la acción de los linfocitos, con la consiguiente producción de citoquinas inflamatorias reumatoideas^(3,18).

Los ACPA son un marcador fiable de AR rápidamente progresiva, daño articular grave y discapacidad⁽¹⁴⁾, aunque su asociación con las manifestaciones extraarticulares no está clara^(13,18). Dentro de la evolución clínica de la enfermedad estas manifestaciones extraarticulares cobran gran importancia, tanto en la morbilidad como en la discapacidad a largo plazo⁽¹⁹⁾. Su incidencia acumulada en pacientes con AR a los 10 y 15 años del diagnóstico es del 40.6% y 53%, respectivamente, aunque ha disminuido gracias al diagnóstico y tratamiento precoz⁽²⁰⁾. Entre las distintas manifestaciones extraarticulares, se encuentran nódulos reumatoides subcutáneos, manifestaciones pulmonares, cardiovasculares, renales, neurológicas, oftalmológicas, óseas, hematológicas y autoinmunes^(1,4); siendo las manifestaciones extraarticulares más frecuentes las cardiovasculares (29%), pulmonares (18%) y dermatológicas (11%)⁽²⁰⁾.

Las complicaciones pulmonares aparecen en el 60-80% de los pacientes con AR a lo largo de la evolución de su enfermedad⁽²¹⁾. Principalmente, se producen 4 manifestaciones: enfermedad pulmonar intersticial (EPI), afectación de vías aéreas, afectación pleural y nódulos reumatoides pulmonares^(22,23). El TAC de alta resolución (TACAR) ha demostrado ser la técnica diagnóstica más eficaz para la detección de estas manifestaciones⁽²⁴⁾. Si

bien la AR es más frecuente en mujeres, las manifestaciones pulmonares son más frecuentes en el sexo masculino⁽¹¹⁾.

Definimos la EPI como fibrosis e inflamación del intersticio pulmonar, siendo la manifestación pulmonar más grave y con mayor mortalidad - con una supervivencia media de 3-7 años tras el diagnóstico⁽²⁵⁾-, y que, además, precede a la AR en un 10%.

Aunque infrecuente, la afectación de las vías aéreas se asocia con complicaciones clínicas significativas⁽²⁶⁾, siendo las dos patologías más habituales la afectación de la articulación cricoaritenoides en la laringe y la aparición de bronquiectasias y bronquiolitis.

En cuanto a los nódulos reumatoides pulmonares, estos son, por lo general, asintomáticos e histológicamente idénticos a los no pulmonares. Es decir, están formados por necrosis fibrinoide central rodeada por histiocitos epitelioides y células inflamatorias⁽²⁷⁾.

Por último, la enfermedad pleural asociada a la AR es relativamente frecuente, con una prevalencia del 73%, tal y como revelan los estudios *postmortem*. Asimismo, se caracteriza principalmente por la presencia de fibrosis y derrame pleural⁽²¹⁻²³⁾.

Por lo que respecta a la gravedad de estas manifestaciones, varios estudios reflejan un aumento de morbilidad asociada; por un lado, debido a la discapacidad pulmonar que producen, y, por otro, ya que inducen un estado inmunitario propenso a las infecciones respiratorias graves⁽²⁰⁾. Si bien las manifestaciones cardíacas son las que se asocian con una mayor mortalidad^(2,4), las pulmonares también contribuyen considerablemente, suponiendo un 10-20% de la mortalidad en pacientes con AR⁽¹¹⁾.

Se ha llevado a cabo multitud de estudios sobre los ACPA como biomarcadores específicos de la enfermedad y su gravedad; así como su papel como marcador predictor de daño articular. Sin embargo, pocos han analizado su asociación con las manifestaciones extraarticulares, especialmente con la afectación pulmonar⁽²⁸⁾. Esta relación aporta valor no solo en la predicción y estratificación del riesgo, sino también en el diseño de estrategias de seguimiento más individualizadas. Por ello, el propósito de este estudio es determinar la incidencia acumulada de afectación pulmonar en pacientes con AR y ACPA positivos a los 10 años del diagnóstico.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. HIPÓTESIS

La incidencia acumulada de afectación pulmonar en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos a los 10 años del diagnóstico es del 27.2%⁽²⁹⁾.

4.2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar la incidencia acumulada de manifestaciones pulmonares en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos a los 10 años del diagnóstico.

Entendiéndose anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos como un valor en la analítica > 17 U/ml.

Objetivos secundarios:

1. Describir las características clínicas y sociodemográficas de la muestra.
2. Determinar la relación entre la seropositividad para factor reumatoide y la afectación pulmonar en pacientes con artritis reumatoide.
3. Describir los distintos tipos de afectaciones pulmonares que podemos encontrar en pacientes con artritis reumatoide.
4. Describir la relación entre otros factores de riesgo (fumador/sexo) y el desarrollo de afectación pulmonar en pacientes con artritis reumatoide.
5. Describir la relación entre el factor reumatoide y el desarrollo de otros tipos de manifestaciones extraarticulares en pacientes con artritis reumatoide.

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional, con un seguimiento longitudinal y una finalidad descriptiva-analítica.

5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con artritis reumatoide diagnosticada hace más de 10 años y ACPA positivos del Servicio de reumatología del Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, recogidos entre los años 2015 y 2025.

Entendiéndose ACPA positivo como un valor en la analítica > 17 U/ml.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con artritis reumatoide y ACPA positivos del servicio de Reumatología del Hospital Universitario Quirónsalud Madrid y pacientes cuyo diagnóstico de AR supere los 10 años, recogidos entre los años 2015 y 2025.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos pacientes con patología pulmonar previa.

5.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se determinó que era necesaria una muestra de 940 pacientes para estimar, con una confianza del 95%, una precisión de ± 3 y un porcentaje de pérdidas del 10%; una incidencia acumulada de manifestaciones pulmonares que previsiblemente será del 27.2%⁽²⁹⁾. Para ello se utilizó la fórmula de estimación poblacional en la calculadora Granmo versión 7.12.

Finalmente se recogieron 180 pacientes.

5.4. VARIABLES

La variable principal del estudio fue la “afectación pulmonar” (sí/no), que se trata de una variable cualitativa, dicotómica y nominal. Está definida por la clínica, la exploración física y las pruebas de imagen.

Dentro de las variables sociodemográficas encontramos el “sexo” (mujer/varón), que se trata de una variable cualitativa, dicotómica y nominal; y la “edad” (≥ 18 años), consistente en una variable cuantitativa y discreta.

Se recogieron cuatro variables clínicas secundarias. La primera fue el “factor reumatoide” (sí/no), entendiéndose como positivos unos niveles > 14 UI/ml y siendo esta una variable cualitativa, dicotómica y nominal. Por otro lado, se recogieron los “tipos

de afectación pulmonar” (enfermedad pulmonar intersticial/afectación de las vías aéreas/afectación pleural/nódulos pulmonares), definidas por la clínica, exploración física y pruebas de imagen; y que se trata de una variable cualitativa, politómica y nominal. Para estandarizar los criterios de recogida de estas variables se establecieron unos criterios diagnósticos específicos:

- Enfermedad pulmonar intersticial: pruebas de imagen (radiografía y TACAR) con fibrosis, opacidades en vidrio deslustrado, panal de abeja, patrón septal y/o patrón reticular. Con o sin clínica respiratoria.
- Afectación de vías aéreas: pruebas de imagen (Gold standard el TACAR) con engrosamiento de las paredes bronquiales, atrapamiento aéreo, bronquiectasias, enfisema centrolobulillar y/o opacidades en vidrio esmerilado; así como la afectación de la articulación cricoaritenoides. Con o sin clínica respiratoria.
- Afectación pleural: pruebas de imagen (radiografía o TACAR) con engrosamiento pleural. Con o sin clínica respiratoria.
- Nódulos pulmonares: pruebas de imagen (radiografía o TACAR) y/o punción con aguja fina o biopsia. Con o sin clínica respiratoria.

También se recogieron “otras manifestaciones pulmonares” (nódulos reumatoides/manifestaciones cardíacas/ manifestaciones vasculares/manifestaciones renales/manifestaciones neurológicas/manifestaciones oftálmicas/anemia/síndrome de Felty/síndrome de CREST/osteoporosis) aparecidas tras el diagnóstico de la AR, que se trata de una variable cualitativa, politómica, nominal e independiente.

Por último, se recogió la variable “fumador” (sí/no), donde se consideró fumador a todo paciente con consumo diario de tabaco, independientemente de la cantidad; se trata de una variable cualitativa, dicotómica, nominal e independiente.

En el Anexo II se encuentra la tabla de variables.

5.5. RECOGIDA DE DATOS

El estudio se realizó sobre una base de datos seudonimizada procedente de las Historias Clínicas del servicio de Reumatología del Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, donde se recogieron todas las variables necesarias y se asignó un código de caso a cada

paciente. Solo se utilizaron aquellos datos de la historia clínica relacionados con los fines de la investigación.

Para la seudonimización se crearon dos bases de datos que compartían el código de asociación por cada paciente. En una de ellas, que fue custodiada por el tutor, se mantuvieron únicamente los datos identificativos; mientras que la otra únicamente contenía los datos clínicos, siendo esta la empleada por el estudiante para realizar el análisis estadístico. Todo el conjunto de datos se mantuvo sometido a los controles de los sistemas del Hospital y no se incluyó en dispositivos móviles externos.

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó con el programa estadístico Jamovi.

Para calcular la incidencia acumulada de manifestaciones pulmonares en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos a los 10 años del diagnóstico, se dividió el número de pacientes con afectación pulmonar entre el número total de pacientes y se multiplicó por 100.

Se emplearon frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para definir las variables cualitativas (afectación pulmonar, sexo, fumador, factor reumatoide, tipo de afectación pulmonar y otras manifestaciones extraarticulares). Solo hubo una variable cualitativa (edad) para la que se empleó la media ($\pm$ DE) para definirla y su comportamiento paramétrico se calculó a través de las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk).

Para el segundo, cuarto y quinto objetivos secundarios se realizó un análisis bivariado, mediante la prueba χ^2 para comparar las variables cualitativas: la afectación pulmonar con FR, sexo y tabaco; y, por otro lado, el FR y otras manifestaciones extraarticulares.

Se consideró significación estadística un p-valor inferior a 0.05. Estas asociaciones se realizaron con un nivel de confianza del 95%.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este proyecto de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, junto con la exención de solicitar el consentimiento informado, puesto que se trata de un estudio observacional y

retrospectivo, el cual supone un riesgo nulo para los sujetos y cuya base de datos se encuentra anonimizada. Ver informe favorable en anexo I, número de referencia TFG047-24_HUQM.

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica⁽³⁰⁾.

El manejo de los datos personales se ha realizado conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales⁽³¹⁾; el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica⁽³²⁾.

En definitiva, el proyecto cumplió con las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación biomédica de conformidad con lo establecido en la Normativa vigente.

7. RESULTADOS

Se revisaron un total de 216 historias clínicas de pacientes diagnosticados de AR con ACPA diagnosticados hace más de 10 años y en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital Quirónsalud Madrid. De estos, 36 fueron excluidos por presentar patología pulmonar previa al diagnóstico de la AR; por lo que, finalmente, se realizó el estudio sobre una muestra de 180 pacientes.

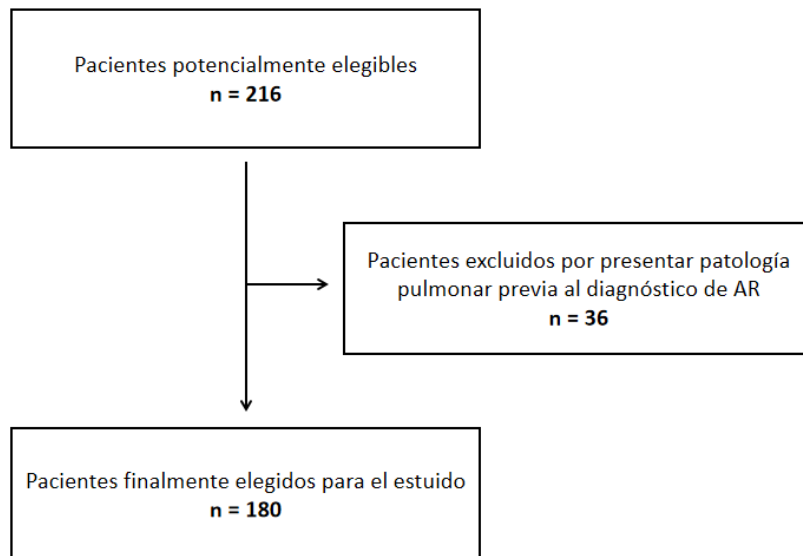


Figura 1: diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio.

Descripción de la muestra

Se incluyeron 180 pacientes con edades comprendidas entre 36 y 97 años, con una edad media $\pm$ DE de 66 ± 12.2 años, de los cuales, 125 (69.4%) eran mujeres. Por otro lado, 177 (98.3%) presentaron FR positivo y 19 pacientes (10.5%) eran fumadores (tabla 1).

Tabla 1: características sociodemográficas y clínicas de los pacientes del estudio.

	Número de pacientes (N=180)
Edad (media $\pm$ DE)	66 $\pm$ 12.2
Sexo n (%)	
Mujer	125 (69.4%)
Varón	55 (30.6%)
Factor reumatoide n (%)	
Positivo	177 (98.3%)
Negativo	3 (1.7%)
Fumador	
Sí	19 (10.5%)
No	161 (89.4%)

Incidencia acumulada de afectación pulmonar

La incidencia acumulada de afectación pulmonar en pacientes con AR y ACPA positivos a los 10 años del diagnóstico fue del 18.9% con un IC del 95% (13.1-24.7%) (figura 2).

De los 180 pacientes incluidos, se observó que 34 de ellos (18.9%) presentaron afectación pulmonar, con edades comprendidas entre 55 y 90 años, con una media $\pm$ DE de 71.2 ± 9.7 años; de los cuales 17 (50%) eran mujeres.



Figura 2: incidencia de afectación pulmonar a los 10 años del diagnóstico en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos.

Tipos de afectaciones pulmonares encontradas en la muestra

De los 180 pacientes recogidos en el estudio, 34 (18.9%) presentaron afectación pulmonar y 7 (3.9%) presentaron más de una afectación pulmonar. De los 34 pacientes con afectación pulmonar, 22 (64.7%) presentaron afectación intersticial; 12 pacientes (35.3%) afectación de las vías respiratorias; 6 pacientes (20.4%) nódulos pulmonares; y 1 paciente (2.9%) afectación pleural (tabla 2.1 y 2.2).

Tabla 2.1: número de pacientes con afectación pulmonar.

	Nº de pacientes (N=180)
Total con afectación pulmonar n (%)	34 (18.9%)
Más de una afectación pulmonar n (%)	7 (3.9%)

Tabla 2.2: tipos de afectaciones pulmonares encontradas en la muestra.

Tipo de afectación pulmonar	Nº de pacientes (n=34)
Afectación intersticial n (%)	22 (64.7%)
Afectación de las vías respiratorias n (%)	12 (35.3%)
Nódulos pulmonares n (%)	6 (20.4%)
Afectación pleural n (%)	1 (2.9%)

* Los pacientes pueden tener más de una afectación pulmonar

Relación entre la afectación pulmonar y el factor reumatoide, el sexo y el tabaco

De los 177 (98.3%) pacientes con FR positivo, 34 (19.2%) presentaron afectación pulmonar. No obstante, la relación entre FR y la afectación pulmonar no resultó estadísticamente significativa ($p = 0.399$).

De las 125 (69.4%) mujeres, 17 (13.6%) presentaron afectación pulmonar; mientras que, de los 55 (30.6%) de hombres, otros 17 (30.9%) presentaron afectación pulmonar. Resultando estadísticamente significativa la relación entre el sexo y el desarrollo de manifestaciones pulmonares ($p = 0.006$).

Por otro lado, 19 pacientes (10.5%) eran fumadores, de los cuales 7 (36.8%) presentaron afectación pulmonar. Hallándose significación estadística entre el tabaco y el desarrollo de manifestaciones pulmonares ($p = 0.035$).

La tabla 3 resume la relación entre la afectación pulmonar y el FR, el sexo y el tabaco.

Tabla 2: relación entre la afectación pulmonar y el factor reumatoide, el sexo y el tabaco.

	Afectación pulmonar (n=34)	No afectación pulmonar (n=146)	P valor*
Factor Reumatoide n (%)			p = 0.399
Positivo (n=177)	34 (19.2%)	143 (80.8%)	
Negativo (n=3)	0 (0%)	3 (100%)	
Sexo n (%)			p = 0.006
Mujer (n=125)	17 (13.6%)	108 (86.4%)	
Varón (n=55)	17 (30.9%)	38 (69.1%)	
Fumador			p = 0.035
Sí (n=19)	7 (36.8%)	12 (63.1%)	
No (n=161)	27 (16.8%)	134 (83.2%)	

* El p-valor ha sido calculado con la prueba de Chi-cuadrado para detectar diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la afectación pulmonar y las variables en estudio.

Relación entre factor reumatoide y otros tipos de manifestaciones extraarticulares

En el estudio, 177 pacientes (98.3%) presentaron FR positivo, de los cuales, 59 (33.3%) presentaron otras manifestaciones extraarticulares, no hallándose significación estadística entre FR positivo y las manifestaciones extraarticulares ($p = 0.223$) (tabla 4).

Tabla 4: relación entre FR y la afectación pulmonar.

Factor reumatoide n (%)	Otras manifestaciones extraarticulares (n=59)	No otras manifestaciones extraarticulares (n=121)	P valor*
Positivo (n=177)	59 (33.3%)	118 (66.7%)	p = 0.223
Negativo (n=3)	0 (%)	3 (100%)	

* El p-valor ha sido calculado con la prueba de Chi-cuadrado para detectar diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la afectación pulmonar y las variables en estudio.

De los 59 (33.3%) pacientes con otras manifestaciones extraarticulares, 34 (57.6%) presentaron osteoporosis siendo esta la afectación más frecuente; 11 pacientes (18.6%) presentaron manifestaciones oftalmológicas, 4 pacientes (6.8%) presentaron nódulos reumatoides, de los cuales, 4 pacientes (6.8%) presentaron vasculitis, 3 pacientes (5.8%) presentaron Síndrome de Felty, 2 pacientes (3.4%) presentaron manifestaciones neurológicas, 2 pacientes (3.4%) presentaron anemia y, por último, solo 1 paciente (2.7%) presentó síndrome de CREST.

Por otro lado, 15 (25.4%) pacientes presentaron más de una manifestación extraarticular.

La tabla 5 recoge las manifestaciones extraarticulares encontradas en la muestra.

Tabla 5: manifestaciones extraarticulares encontradas en la muestra.

<i>Manifestaciones extraarticulares</i>	<i>Nº de pacientes (n =59)</i>
Osteoporosis n (%)	34 (57.6%)
Manifestaciones oftalmológicas n (%)	11 (18.6%)
Nódulos reumatoides subcutáneos n (%)	4 (6.8%)
Vasculitis n (%)	4 (2.2%)
Síndrome de Felty n (%)	3 (1.6%)
Manifestaciones neurológicas n (%)	2 (1.1%)
Anemia n (%)	2 (1.1%)
Síndrome de CREST n (%)	1 (0.5%)
Más de una manifestación n (%)	15 (8.3%)

8. DISCUSIÓN

Resumen de los principales resultados y comparación con otros estudios

El objetivo principal del estudio fue calcular la incidencia acumulada de afectación pulmonar en pacientes con artritis reumatoide (AR) y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos (ACPA) a los 10 años del diagnóstico. Los resultados obtenidos muestran una incidencia acumulada del 18.9%, por tanto, los hallazgos permiten rechazar la hipótesis planteada - la incidencia acumulada de afectación pulmonar en pacientes con AR y ACPA positivos a los 10 años del diagnóstico es del 27.2%⁽²⁹⁾-. La diferencia entre la incidencia observada en el estudio y la contemplada inicialmente puede deberse, al menos en parte, a que el tamaño muestral ha sido inferior al previsto, lo cual ha podido limitar la potencia estadística del mismo. Aunque los resultados no

coinciden, la diferencia observada no invalida el valor del hallazgo; por el contrario, pone de manifiesto una proporción relevante de pacientes con AR que desarrollan compromiso pulmonar en los primeros 10 años tras el diagnóstico. Esta relación sugiere la necesidad de implementar una evaluación sistemática de las manifestaciones pulmonares en aquellos pacientes que presentan estos anticuerpos positivos. La realización de cribados estandarizados podría facilitar la detección precoz de complicaciones pulmonares, permitiendo así un tratamiento más temprano y un manejo clínico más adecuado.

Si bien existen pocos estudios que cuantifiquen directamente esta incidencia, los resultados disponibles en la literatura muestran una gran variabilidad, con cifras que oscilan entre el 5% y el 40%^(29,33,34), dependiendo del diseño del estudio, los criterios diagnósticos empleados y la población analizada. Esta heterogeneidad dificulta la comparación directa, pero subraya la necesidad de establecer datos más consistentes y estandarizados.

En este sentido, destaca el metaanálisis realizado por Zhu et al. (2014), el cual, a pesar de no calcular incidencias acumuladas debido a su diseño basado en estudios caso-control, sí demostró una asociación significativa entre la positividad para ACPA y un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar relacionada con la AR, especialmente enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con un *odds ratio* (OR) global de 2.621⁽¹³⁾. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que los ACPA no solo están relacionados con la gravedad de la enfermedad articular, sino también con sus manifestaciones extraarticulares; particularmente, las pulmonares.

A pesar de que los enfoques metodológicos difieren, ambos tipos de estudios coinciden en señalar la importancia clínica del seguimiento respiratorio en pacientes ACPA positivos, y refuerzan la necesidad de investigar más a fondo el papel de estos anticuerpos en el desarrollo de complicaciones pulmonares.

El estudio se realizó a los 10 años del diagnóstico y no a lo largo de toda la vida de los pacientes ya que varios estudios demuestran que el desarrollo de las manifestaciones extraarticulares ocurre con más frecuencia en los primeros 5 años⁽³⁵⁾. Además, no hay

trabajos que demuestren una mayor gravedad ni prevalencia de afectación extraarticular asociada a una mayor edad, por lo que no fue considerada como factor de riesgo.

Los marcadores más utilizados para la AR son el FR y el ACPA. Si bien el primero ha sido el más utilizado a lo largo de la historia, los últimos estudios demuestran que los ACPA tienen una mayor sensibilidad y especificidad como marcadores de gravedad y agresividad; así como su posible relación con la afectación extraarticular^(14,36), por lo que han sido los utilizados para realizar este estudio. Esta elección representa una fortaleza metodológica, pues permite centrar el estudio en un biomarcador con mayor valor diagnóstico y pronóstico según la evidencia actual.

La AR es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres; sin embargo, tal como se ha descrito en la literatura, las manifestaciones extraarticulares tienden a ser más frecuentes y graves en varones⁽¹¹⁾. En nuestro estudio, a pesar de contar con una muestra compuesta mayoritariamente por mujeres (69.4%), se observó un mayor riesgo de afectación pulmonar en pacientes varones, lo cual coincide con dicha tendencia.

Las manifestaciones pulmonares afectan al 60-80% de los pacientes con AR a lo largo de su enfermedad⁽²¹⁾, aunque en esta muestra solo lo hicieron el 18.9% de los pacientes. Esta diferencia porcentual se debe, con toda probabilidad, a que el presente estudio no abarca toda la vida de los pacientes analizados, siendo muchos de ellos menores de 50 años en el momento de recopilación de los datos.

Por otro lado, algunos estudios han vinculado la presencia del factor reumatoide (FR) con una disminución en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)⁽¹¹⁾, lo que sugiere la existencia de una posible afectación pulmonar aún no claramente identificada. Si bien se ha asociado con un aumento de la mortalidad⁽²⁾, el FR no ha demostrado una relación significativa con el desarrollo específico de manifestaciones pulmonares, ni en el presente estudio ni en la mayoría de los trabajos previos.

Las manifestaciones pulmonares de la AR son la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), afectación de las vías aéreas, afectación pleural, y nódulos reumatoides⁽²²⁾; estando las cuatro presentes en la muestra analizada.

La mayoría de los pacientes con afectación pulmonar presentaron enfermedad pulmonar intersticial (EPI), representando el 64.7% de los casos. Este hallazgo es coherente con lo

aportado por la literatura científica, donde se señala que la EPI constituye la manifestación pulmonar más frecuente en pacientes con AR⁽¹¹⁾. Además, diversos estudios han destacado que la seropositividad para ACPA se asocia con una mayor prevalencia de EPI⁽²⁸⁾, lo que refuerza la posible relación entre la autoinmunidad específica y el compromiso pulmonar en esta enfermedad.

En otros estudios, en un 15% de los pacientes la EPI precede a la AR⁽²¹⁾, sin embargo, en nuestra muestra no se observó esta secuencia en ningún caso. Esta discrepancia podría explicarse, en gran medida, por el carácter subclínico que adopta la EPI en sus fases iniciales, lo que dificulta su detección precoz y puede retrasar o incluso enmascarar su diagnóstico en ausencia de síntomas respiratorios evidentes.

La afectación de las vías respiratorias continúa siendo una de las incógnitas de la AR ya que no existe un consenso que establezca qué afectaciones específicas la conforman. Existen varios estudios que hablan únicamente de la afectación bronquioalveolar, mientras que otros estudios recogen la vía aérea en su totalidad (desde la laringe hasta los alveolos), tal y como se ha hecho en el presente estudio. La literatura sitúa a esta manifestación como la segunda afectación pulmonar más frecuente en pacientes con AR, con una prevalencia estimada del 60% a lo largo de toda la evolución de la enfermedad⁽²¹⁾. No obstante, en nuestro estudio se observó una prevalencia del 6.6% del total; una diferencia que podría explicarse por las limitaciones propias de un trabajo de estas características, que impiden la realización de valoraciones clínicas exhaustivas o pruebas diagnósticas complementarias necesarias para una detección más precisa.

Los nódulos reumatoides son altamente específicos de la AR, sin embargo, es una de las manifestaciones menos prevalentes, apareciendo únicamente en un 20% de los pacientes⁽²¹⁾. En el presente estudio, únicamente 6 pacientes (3,3% del total) presentaron esta afectación. Esto puede deberse a que los nódulos reumatoides suelen ser asintomáticos, lo que conlleva que no se realicen estudios de imagen dirigidos específicamente a su detección. Por ello, su verdadera prevalencia podría estar subestimada en estudios como el presente, en los que no se incluyeron métodos diagnósticos adicionales para su detección sistemática.

La afectación pleural se ha descrito en hasta un 73% de los estudios *postmortem*, aunque en la mayoría de los casos cursa de forma subclínica. Las manifestaciones clínicas, como el derrame pleural o la fibrosis, se presentan únicamente en alrededor del 20% de los pacientes con AR⁽²¹⁾. En contraste, en nuestro estudio solo se identificó afectación pleural en un paciente. Esta marcada diferencia podría deberse a que el derrame pleural no se incluyó como criterio diagnóstico, ya que no se encontraba adecuadamente registrado en las historias clínicas. Por este motivo, se optó por centrarse exclusivamente en la presencia de fibrosis pleural, lo que probablemente haya llevado a una infraestimación de la prevalencia real de la afectación pleural en la muestra estudiada.

A lo largo de la evolución de la enfermedad, las manifestaciones extraarticulares adquieren una relevancia clínica considerable, ya que se asocian con un aumento significativo de la discapacidad, así como de la morbilidad y mortalidad. Las más frecuentes son las manifestaciones cardiovasculares, pulmonares y dermatológicas, seguidas por las vasculares, renales y neurológicas^(1,20). En nuestro estudio, no obstante, la manifestación extraarticular más frecuente fue la osteoporosis (57.6%). Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que la mayoría de los pacientes que la presentaron eran mujeres mayores de 60 años, lo que sugiere que, en muchos casos, esta condición podría no estar directamente relacionada con la AR, sino más bien con factores asociados a la edad y el sexo.

Los nódulos reumatoides subcutáneos son una manifestación característica de la artritis reumatoide, presentes en aproximadamente un tercio de los pacientes. En este estudio únicamente 4 pacientes (6.8%) presentaron dicha manifestación, y en 2 de ellos se identificaron simultáneamente nódulos subcutáneos y pulmonares. Este hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura, donde se ha documentado una asociación entre ambos tipos de nódulos, lo que sugiere que la presencia de nódulos subcutáneos podría ser un marcador de riesgo para el desarrollo de nódulos en otros órganos, como el pulmón⁽²¹⁾.

La asociación de varias manifestaciones extraarticulares afecta a la mitad de los pacientes con AR y aumenta de manera exponencial la morbimortalidad⁽³⁵⁾. En este estudio, tan solo un 8% de los pacientes han presentado varias manifestaciones extraarticulares concomitantes. Estos resultados podrían explicarse por la edad

relativamente joven de algunos de los pacientes, la cual implica un menor tiempo de evolución de la enfermedad y, por ende, una menor probabilidad de haber desarrollado múltiples manifestaciones extraarticulares.

El papel del tabaco en la artritis reumatoide ha sido objeto de controversia. Inicialmente se consideraba una posible variable confusora en la asociación entre la AR y la afectación pulmonar⁽²⁸⁾. Por este motivo, se decidió incluir el hábito tabáquico como variable en el presente estudio, lo cual constituye otra fortaleza metodológica más al limitar los posibles sesgos y contribuir a una interpretación más precisa de los resultados. Teorías más recientes proponen un posible origen pulmonar de la enfermedad, atribuyendo al tabaco un papel como factor de riesgo, e incluso como posible inductor del proceso autoinmune, a través de mecanismos inflamatorios localizados en el tejido pulmonar^(3,11,18,21). En este estudio se observó una relación estadísticamente significativa entre el hábito tabáquico y la afectación pulmonar, lo que respalda estas hipótesis emergentes y subraya la importancia de seguir investigando esta asociación.

Sesgos y estrategias para minimizarlos

En este estudio se identificaron dos posibles sesgos que podrían influir en los resultados.

En primer lugar, el tabaquismo puede actuar como una variable confusora, dado que puede causar afectación pulmonar por sí mismo. Para minimizar este sesgo, se incluyó el hábito tabáquico como variable a recoger y analizar, permitiendo así controlar su efecto en el análisis estadístico.

En segundo lugar, existe un posible sesgo de selección derivado de la falta de una definición universalmente aceptada para las medidas de afectación pulmonar utilizadas. Para evitarlo, se estableció una definición clara y específica de las medidas utilizadas para evaluar la afectación pulmonar en este estudio, garantizando la homogeneidad en la recolección y análisis de los datos.

Fortalezas del estudio

Como se mencionó previamente, una de las fortalezas de este estudio fue el uso de los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA) como biomarcador, ya que estos tienen una mayor sensibilidad y especificidad para detectar la gravedad y agresividad de

la artritis reumatoide, además de su asociación con la afectación extraarticular, lo que aporta un mayor valor diagnóstico y pronóstico al análisis realizado.

Otra fortaleza de este estudio es el uso de la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) como prueba diagnóstica principal, considerada en múltiples estudios como la herramienta más sensible y específica para detectar afectación pulmonar en pacientes con artritis reumatoide⁽²⁴⁾.

Limitaciones encontradas durante el estudio

En cuanto a las limitaciones, la única observada fue que no se pudo alcanzar el tamaño muestral deseado, ya que, dentro de los pacientes con AR del servicio de reumatología del Hospital Quirónsalud Madrid, muchos de ellos no alcanzaban los 10 años de diagnóstico, quedando así excluidos.

Aporte del estudio

La literatura recoge numerosos estudios que evidencian una asociación entre la presencia de ACPA y una forma de artritis reumatoide más agresiva y de rápida progresión, así como otros que destacan la gravedad y el impacto funcional de las manifestaciones extraarticulares. No obstante, son escasos los trabajos que abordan específicamente la relación entre los ACPA y la afectación pulmonar. En este contexto, el presente estudio representa un aporte relevante al conocimiento actual, al explorar una asociación poco estudiada hasta el momento y aportar datos que podrían servir de base para futuras investigaciones clínicas más amplias y profundas. La incidencia observada pone de manifiesto la necesidad de implementar estrategias de detección precoz, un seguimiento sistemático y una mayor investigación orientada a identificar los factores implicados en esta complicación, con el objetivo de mejorar tanto el pronóstico como la calidad de vida de los pacientes con AR.

Alineación del estudio con los ODS

El presente estudio se alinea con el tercer objetivo de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, orientado a garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que reduce de manera significativa la calidad de vida, y cuyas manifestaciones

extraarticulares, como la afectación pulmonar, pueden aumentar la discapacidad y la morbimortalidad considerablemente. Al analizar la relación entre los ACPA y la afectación pulmonar, el trabajo contribuye al conocimiento necesario para avanzar hacia una atención más integral, precoz y personalizada, favoreciendo intervenciones que permitan mejorar el pronóstico, reducir complicaciones y promover una vida más saludable para las personas con AR.

Implicaciones en la práctica clínica y futuras investigaciones

Los resultados obtenidos en este estudio abren nuevas líneas de investigación centradas en una comprensión más profunda del papel de los ACPA en el desarrollo de manifestaciones extraarticulares, especialmente la afectación pulmonar. La posible asociación entre la seropositividad para ACPA y una mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial apunta la necesidad de estudios más amplios que permitan confirmar esta relación y explorar sus mecanismos subyacentes. En este sentido, futuros trabajos podrían adoptar diseños prospectivos, de cohortes o estudios de casos y controles, que permitan establecer con mayor solidez la dirección y fuerza de esta asociación.

Por su parte, la inclusión del hábito tabáquico como variable ha evidenciado su relevancia como posible factor de riesgo independiente o incluso como agente inductor en el origen pulmonar de la artritis reumatoide, tal como señalan algunas teorías recientes. Este hallazgo plantea la necesidad de investigaciones más específicas que evalúen el impacto del tabaco en las etapas preclínicas de la enfermedad y su interacción con marcadores serológicos.

Desde el punto de vista clínico, los hallazgos refuerzan la importancia de una vigilancia más estrecha en pacientes ACPA positivos, incluyendo una evaluación respiratoria más sistemática y precoz. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares permitiría optimizar el seguimiento y aplicar estrategias preventivas o terapéuticas más adecuadas.

Dificultades encontradas en el proceso

La principal dificultad durante el desarrollo del estudio fue la falta de información esencial en algunas historias clínicas, factor que limitó la exhaustividad y la precisión del

análisis. Esta limitación afectó directamente a una de las variables inicialmente contempladas: el derrame pleural, que tuvo que ser excluido de la categoría “afectación pleural”, ya que no se encontraba adecuadamente documentado en la mayoría de los registros. Esta modificación pudo haber contribuido a una infraestimación de la prevalencia real de esta manifestación.

9. CONCLUSIÓN

El presente estudio evidenció una incidencia acumulada del 18.9% de manifestaciones pulmonares en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos, siendo más frecuente en varones. No se observó una relación estadísticamente significativa entre la seropositividad para el factor reumatoide y la presencia de afectación pulmonar.

Se identificaron cuatro tipos de afectación pulmonar, siendo la más prevalente la enfermedad pulmonar intersticial, seguida de la afectación de las vías aéreas, los nódulos pulmonares y, por último, la afectación pleural. Además, se halló una relación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y el tabaquismo, y la presencia de afectación pulmonar.

En cuanto a otras manifestaciones extraarticulares, la prevalencia fue del 32.3%, sin encontrarse relación con la seropositividad para factor reumatoide. Las más frecuentes fueron la osteoporosis, especialmente en mujeres mayores, seguida de las manifestaciones oftalmológicas y los nódulos subcutáneos.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de realizar un seguimiento sistemático de las complicaciones pulmonares en pacientes con artritis reumatoide, especialmente en aquellos con anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos, antecedentes de tabaquismo o sexo masculino.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 25 de septiembre de 2010;376(9746):1094-108.
2. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep*. octubre de 2010;12(5):379-85.
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 8 de diciembre de 2011;365(23):2205-19.
4. Misra DP. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis, including comorbidities, complications, and long-term follow-up. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. marzo de 2025;39(1):102020.
5. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*. 20 de junio de 2019;702:8-16.
6. Rojano Rada J, Fernández Mestre M, Ramírez Morales C. Effect of epigenetics on rheumatoid arthritis. *Medwave*. 24 de abril de 2023;23(3).
7. Reynisdottir G, Olsen H, Joshua V, Engström M, Forsslund H, Karimi R, et al. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2016;75(9):1722-7.
8. Hansson M, Mathsson L, Schleder T, Israelsson L, Matsson P, Nogueira L, et al. Validation of a multiplex chip-based assay for the detection of autoantibodies against citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 1 de octubre de 2012;14(5):R201.
9. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(5):e35296.
10. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. febrero de 2017;13(2):79-86.
11. Lake F, Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med*. abril de 2014;35(2):222-38.
12. Bashir U, Singh G, Bhatia A. Rheumatoid arthritis-recent advances in pathogenesis and the anti-inflammatory effect of plant-derived COX inhibitors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. agosto de 2024;397(8):5363-85.

13. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatol.* julio de 2014;41(7):1282-9.
14. Vanichapuntu M, Phuekfon P, Suwannalai P, Verasertniyom O, Nantiruj K, Janwityanujit S. Are anti-citrulline autoantibodies better serum markers for rheumatoid arthritis than rheumatoid factor in Thai population? *Rheumatol Int.* abril de 2010;30(6):755-9.
15. Issilbayeva A, Ainabekova B, Zhetkenev S, Meiramova A, Akhmetova Z, Karina K, et al. Association Study of Anticitrullinated Peptide Antibody Status with Clinical Manifestations and SNPs in Patients Affected with Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Dis Markers.* 2022;2022:2744762.
16. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* enero de 2006;54(1):38-46.
17. Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, Olsen H, Hensvold AH, Harju A, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* enero de 2014;66(1):31-9.
18. 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.* agosto de 2014;73(8):1487-94.
19. Myasoedova E, Matteson EL. Updates on interstitial lung disease and other selected extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1 de mayo de 2024;36(3):203-8.
20. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford).* enero de 2013;52(1):99-110.
21. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* septiembre de 2019;40(3):545-60.
22. Christensen KJ, Malesker MA, Jagan N, Moore DR. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Sr Care Pharm.* 1 de febrero de 2021;36(2):97-103.
23. Bonfiglioli KR, de Medeiros Ribeiro AC, Carnieletto AP, Pereira I, Domiciano DS, da Silva HC, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis remain a major

challenge: data from a large, multi-centric cohort. *Adv Rheumatol*. 26 de julio de 2023;63(1):34.

24. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 11 de octubre de 2021;22(1):264.

25. Elsayed SA, Mohafez OM, Saif DS. Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies as a biomarker for interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *ARP Rheumatol*. 2024;3(4):295-303.

26. Bridi G das P, Sawamura MVY, Wanderley M, Souza LVS, Kairalla RA, Kawano-Dourado L, et al. Tomographic pleuropulmonary manifestations in rheumatoid arthritis: a pictorial essay. *J Bras Pneumol*. 2023;49(1):e20220466.

27. Bektyrganova S, Kozhakhmet D, Kim A, Baigenzhin A, Togizbayev G, Doszhan A, et al. A case report of extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis: Rheumatoid nodules in lungs. *Int J Rheum Dis*. enero de 2024;27(1):e14904.

28. Joshua V, Hensvold AH, Reynisdottir G, Hansson M, Cornillet M, Nogueira L, et al. Association between number and type of different ACPA fine specificities with lung abnormalities in early, untreated rheumatoid arthritis. *RMD Open*. septiembre de 2020;6(2):e001278.

29. Samhouri BF, Vassallo R, Achenbach SJ, Kronzer VL, Davis JM, Myasoedova E, et al. Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. diciembre de 2022;74(12):2042-9.

30. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica Publicado en: «BOE» núm. 159, de 4 de julio de 2007, páginas 28826 a 28848 (23 págs.) Referencia: BOE-A-2007-1294 [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>

31. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>

32. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Publicado en: «BOE» núm. 274, de 15/11/2002. Referencia: BOE-A-2002-22188 [Internet]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf>

33. Min HK, Kim SH, Lee SH, Kim HR. Risk factors for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cohort study from the KOBIO registry. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2024;16:1759720X231218098.
34. 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.* junio de 2010;62(6):1583-91.
35. Ljung L, Jönsson E, Franklin J, Berglin E, Lundquist A, Rantapää-Dahlqvist S. Incidence and predisposing factors of extra-articular manifestations in contemporary rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med.* agosto de 2024;126:95-101.
36. Ramírez S, Ramírez MG, Muñoz JF, Martínez GE, Velarde EE, Sánchez PE. Association of KIR2DL2 gene with anti-cyclic citrullinated protein antibodies for serodiagnosis in rheumatoid arthritis. *Medicina (B Aires).* 2019;79(3):161-6.

11. ANEXOS

11.1. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA



TFG047-24_HUQM

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Título del proyecto: "Incidencia acumulada de afectación pulmonar en pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados positivos a los 10 años del diagnóstico".

Documentos con versiones:

PROTOCOLO Versión 1.0, 02 de Julio de 2024

Investigador Principal: MARCO MORENO ZAZO

Servicio: Reumatología

Centro: Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

Estudiante:

- SILVIA MARTINEZ REDONDO. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Ética de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 12/08/2024



Dr. Javier Bécares Martínez
Presidente CEIC-FJD

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.

11.2. TABLA DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES/CATEGORIAS	EXPLICACIÓN
VARIABLE PRINCIPAL			
AFECCIÓN PULMONAR	Cualitativa, dicotómica, nominal, independiente	Sí / No	Definida por la clínica, exploración física y pruebas de imagen
VARIABLES SECUNDARIAS SOCIODEMOGRÁFICAS			
SEXO	Cualitativa, dicotómica, nominal, independiente	Mujer / Varón	
EDAD	Cuantitativa, discreta, independiente	≥ 18 años	
VARIABLES SECUNDARIAS CLÍNICAS			
FUMADOR	Cualitativa, dicotómica, nominal, independiente	Sí / No	Se considerará fumar como el consumo de tabaco diario, independientemente de la cantidad
FACTOR REUMATOIDE	Cualitativa, dicotómica, nominal, independiente	Sí / No	Se considera positivo un valor en la analítica > 14 UI/ml
OTRAS VARIABLES			
TIPO DE AFECCIÓN PULMONAR	Cualitativa, politómica, nominal, independiente	Enfermedad pulmonar intersticial / Afectación de vías aéreas / Afectación pleural / Nódulos pulmonares	Definidas por la clínica, exploración física y pruebas de imagen
OTRAS MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	Cualitativa, politómica, nominal, independiente	Nódulos reumatoides / Manifestaciones cardíacas / Vasculares / Renales / Neurológicas / Oftalmológicas / Osteoporosis / Anemia / Síndrome de Felty / Síndrome de CREST	Aparecidas tras el diagnóstico de AR

11.3. FE DE ERRATAS

En el protocolo se identificó un error en el objetivo número 5, el cual ha sido modificado. El objetivo original decía:

“Determinar la relación entre la seropositividad para anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos y el factor reumatoide, y el desarrollo de otras manifestaciones extraarticulares en pacientes con artritis reumatoide.”

Este enunciado incluía como variable de estudio a los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos, cuando en realidad estos forman parte de los criterios de inclusión, y no son objeto de análisis. Por tanto, el objetivo ha sido corregido y queda redactado de la siguiente forma:

“Describir la relación entre el factor reumatoide y el desarrollo de otros tipos de manifestaciones extraarticulares en pacientes con artritis reumatoide.”