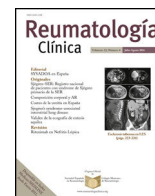




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 1: epidemiología, factores de riesgo y pronóstico



José Antonio Rodríguez Portal^a, Noé Brito García^b, Petra Díaz del Campo Fontecha^b, Claudia Valenzuela^c, Ana María Ortiz^d, M. Asunción Nieto^e, Natalia Mena-Vázquez^f, Esteban Cano-Jiménez^g, Iván Castellví^h, Myriam Aburtoⁱ, Gema Bonilla^j, María Vanesa Hernández Hernández^k, Félix Manuel Francisco Hernández^l, María Corretero Plaza^m, Isabel Castrejónⁿ, Miguel Ángel Abad Hernández^o y Javier Narváez^{p,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

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

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

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Bilbao, España

^j Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^k Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Quirónsalud de Pozuelo, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

ⁿ Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^o Servicio de Reumatología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de diciembre de 2021

Aceptado el 7 de febrero de 2022

On-line el 27 de mayo de 2022

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Incidencia

Prevalencia

Factores de riesgo

Pronóstico

R E S U M E N

Objetivo: Elaborar unas recomendaciones multidisciplinares para mejorar el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide (EPID-AR).

Métodos: Un panel de reumatólogos y neumólogos expertos identificó preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento. Se realizaron revisiones sistemáticas de la evidencia, que se graduó de acuerdo con los criterios del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). Tras ello, se formularon las recomendaciones.

Resultados: Se seleccionaron seis preguntas PICO, tres de las cuales específicamente evaluaron la incidencia y la prevalencia de esta complicación, los factores de riesgo para su desarrollo, y los factores pronósticos de mortalidad y de progresión de la EPID-AR. Se formularon un total de 6 recomendaciones específicas sobre estos aspectos, estructuradas por pregunta, con base en la evidencia encontrada y/o consenso de expertos.

Conclusiones: Se presenta el primer documento oficial SER-SEPAR de recomendaciones específicas para el abordaje la EPID-AR, con el fin de ayudar en la toma de decisiones a los clínicos directamente implicados en su manejo y aproximar la práctica asistencial a la mejor evidencia posible.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjnarvaez@bellvitgehospital.cat (J. Narváez).

SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 1: Epidemiology, risk factors and prognosis

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Diffuse interstitial lung disease
Incidence
Prevalence
Risk factors
Prognosis

Objective: To develop multidisciplinary recommendations to improve the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD).

Methods: Clinical research questions relevant to the objective of the document were identified by a panel of rheumatologists and pneumologists selected based on their experience in the field. Systematic reviews of the available evidence were conducted, and evidence was graded according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria. Specific recommendations were made.

Results: Six PICO questions were selected, three of which analysed the incidence and prevalence of RA-ILD, associated risk factors, and predictors of progression and mortality. A total of 6 specific recommendations on these topics, structured by question, were formulated based on the evidence found and/or expert consensus.

Conclusions: We present the first official SER-SEPAR document with specific recommendations for RA-ILD management developed to resolve some common clinical questions and facilitate decision-making for patients.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica inmunomediada que afecta sobre todo a las articulaciones y produce destrucción articular, alteración de la capacidad funcional y deterioro de la calidad de vida, pudiendo llegar a reducir la esperanza de vida. Es la forma de poliartritis crónica más prevalente y con mayor impacto sociosanitario en nuestro medio. De acuerdo con los datos del estudio EPISER, la prevalencia estimada de AR en la población adulta española es del 0,82%¹.

Además del daño articular, en un porcentaje variable de casos la enfermedad cursa con diferentes manifestaciones extraarticulares, entre las que destacan las pulmonares. El espectro de complicaciones respiratorias causadas por la AR es muy amplio e incluye la afectación pleural, los nódulos pulmonares reumatoides (englobándose en este apartado el síndrome de Caplan), la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y la bronquiolitis folicular u obliterante^{2,3}. Más raramente se han descrito bronquiectasias, hipertensión pulmonar primaria, amiloidosis secundaria, enfermedad tromboembólica y artritis cricoartriteoidea.

La EPID es una de las complicaciones pulmonares más frecuentes y graves de la AR^{4,5}. El riesgo de desarrollar esta complicación en los pacientes con AR es casi 9 veces superior al de la población general⁶. Además, y aunque se ha observado una mejoría significativa en su pronóstico en los últimos 25 años⁷, la EPID sigue siendo la segunda causa de muerte por la enfermedad, provocando el 10-20% de los fallecimientos²⁻⁷. Esta realidad clínica justifica la necesidad de una estrategia común entre reumatólogos y neumólogos para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los enfermos con esta complicación.

Por este motivo, desde las sociedades españolas de Reumatología (SER) y de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se ha promovido la elaboración de un documento conjunto de recomendaciones para el manejo de la EPID-AR basadas en la mejor evidencia disponible, con el objetivo de dar respuesta a la mayoría de interrogantes clínicos habituales, reducir la variabilidad en la atención médica y facilitar la toma de decisiones a los clínicos directamente implicados en su asistencia.

Métodos

En el desarrollo de estas recomendaciones se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso,

que recogen el acuerdo de expertos en función de la evidencia disponible y de su experiencia clínica⁸.

El proceso para el desarrollo del proyecto ha sido el siguiente:

1. *Creación del grupo de trabajo.* Se constituyó un grupo de trabajo interdisciplinar formado por 5 reumatólogos miembros de la SER (JN, GB, IC, NMV y AMO) y 5 neumólogos de la SEPAR (MA, ECJ, MAN, CV y JARP). Los participantes fueron avalados por su sociedad para la participación en este documento. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por uno de los reumatólogos (JN) y un neumólogo (JARP), como investigadores principales (IP), y dos especialistas en metodología de la Unidad de Investigación de la SER.
2. *Identificación de las áreas claves.* Se definieron los contenidos y los aspectos clave del documento, planteándose las preguntas clínicas de investigación con más impacto en la práctica clínica. Las preguntas se reformularon en formato paciente, intervención, comparación, outcome o desenlace (PICO).
3. *Búsqueda bibliográfica.* Se realizó una búsqueda de la evidencia científica publicada, que fue ampliándose sucesivamente hasta octubre de 2020. Para ello, se utilizaron las bases de datos PubMed (MEDLINE), EMBASE y Cochrane Library (Wiley Online). El proceso se completó con una búsqueda manual en las referencias de los estudios identificados, así como de pósteres y resúmenes de congresos que los revisores y expertos consideraron de interés.
4. *Análisis y síntesis de la evidencia científica.* Reumatólogos expertos en revisión de la evidencia de la SER llevaron a cabo las revisiones sistemáticas y la síntesis de la evidencia científica. Se evaluó el nivel de la evidencia científica, utilizando los criterios del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)⁹ (Anexo).
5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica, los IP, junto con los componentes del grupo de expertos encargados de revisar la evidencia de cada una de las preguntas PICO, formularon las recomendaciones, basándose en la evaluación formal o «juicio razonado» de la evidencia para cada una de las preguntas. Se tuvieron en cuenta la calidad, la cantidad y la consistencia de la evidencia científica, la generalizabilidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. La graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó también con el sistema del SIGN⁹. Para aquellas cuestiones en las que la evidencia no era

suficiente, se formularon recomendaciones basadas en el consenso del grupo de expertos.

Las recomendaciones se han dividido en cinco áreas principales: incidencia y prevalencia de la EPID en la AR, factores de riesgo para la aparición de EPID en esta enfermedad, factores pronósticos de mortalidad y de progresión pulmonar, así como la seguridad del tratamiento farmacológico en los pacientes con EPID-AR, y su eficacia en el manejo esta complicación.

Revisión externa. El borrador del documento se sometió a revisión externa, para asegurar la validez y la exactitud de las recomendaciones, y, posteriormente, a exposición pública con el propósito de que otros socios de la SER y de la SEPAR, así como distintos grupos y entidades potencialmente interesadas, pudieran evaluar el documento y formular apelaciones o sugerencias.

Consideraciones generales previas

Identificación del tipo de EPID asociada a AR

Los tipos histológicos más frecuentes de EPID en la AR son la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE)²⁻⁷. El patrón de NIU es tanto o más frecuente que el de NINE. Otros patrones descritos son la neumonía organizativa (NO), la neumonía intersticial linfocítica (NIL), el daño alveolar difuso (DAD), la neumonía organizada fibrinoide aguda (NOFA o AFOP), la neumonía intersticial descamativa (NID), la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial y el patrón combinado fibrosis pulmonar + enfisema (CPFE)^{2-7,10}. Estos tres últimos patrones se incluyen dentro del espectro de las lesiones pulmonares relacionadas con el tabaquismo¹¹, aunque también se han descrito en pacientes con AR no fumadores^{12,13}.

La correcta identificación del patrón de EPID es necesaria por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas, ya que los patrones más inflamatorios (NINE celular, NO, NIL) van a tener mejor respuesta al tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor que la NIU.

Diagnóstico de la EPID-AR

En caso de sospecha de EPID (presencia de tos y/o disnea de más de 3 meses de evolución o crepitantes tipo velcro en la auscultación respiratoria), para el cribado inicial se suele realizar una radiografía de tórax y unas pruebas funcionales respiratorias (PFR) que incluyan espirometría y capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO). En términos generales, la radiografía de tórax es una técnica muy poco sensible en estadios iniciales. En la EPID, la espirometría objetiva un trastorno ventilatorio restrictivo junto con un descenso de la DLCO. No obstante, en estadios precoces no es infrecuente que la disminución de la DLCO sea la única alteración presente.

Para confirmar la existencia de EPID es imprescindible realizar una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax, que es el *gold standard* para el diagnóstico de esta complicación. El patrón radiológico en la TCAR tiene una buena correlación con el patrón histológico en la mayoría de los casos, por lo que generalmente no es necesario realizar una biopsia pulmonar. La TCAR también es útil para cuantificar la extensión de la afectación parenquimatosa (alveolitis/fibrosis), determinar la reversibilidad potencial de las lesiones (alveolitis/fibrosis), sentar un pronóstico (NIU frente a no NIU) y evaluar la respuesta al tratamiento.

La monitorización de la actividad y de la respuesta al tratamiento se hace con las PFR (espirometría y pletismografía para valorar la capacidad vital forzada [FVC], la DLCO y la capacidad pulmonar total), el test de la marcha de 6 minutos y la evaluación de la disnea con alguna de las diferentes escalas clínicas. La TCAR torácica únicamente se suele repetir en aquellos casos en los que

es necesario para valorar el empeoramiento funcional, los reajustes del tratamiento o si se sospecha agudización, infección u otras complicaciones respiratorias, como un cáncer de pulmón.

En fases avanzadas, también es de utilidad el ecocardiograma Doppler para detectar el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar secundaria.

El lavado broncoalveolar no se realiza de forma sistemática. Únicamente está indicado si ayuda en el diagnóstico diferencial, fundamentalmente con las infecciones. La biopsia pulmonar solo se lleva a cabo si se sospecha una EPID no asociada a AR, hay dudas sobre la presencia de otras entidades como neoplasias o infección, o para establecer un diagnóstico histoespecífico en los casos atípicos.

El diagnóstico diferencial de la EPID se plantea principalmente con las infecciones, la toxicidad pulmonar por fármacos, la enfermedad tromboembólica, la insuficiencia cardíaca y el cáncer de pulmón (fundamentalmente en pacientes fumadores).

Definición de EPID fibrosante progresiva

Un porcentaje variable de los pacientes con EPID-AR (alrededor del 40% a los 5 años de evolución)¹⁴⁻¹⁶ desarrollan una fibrosis pulmonar progresiva que cursa con un deterioro grave de la función pulmonar, rápida evolución a insuficiencia respiratoria crónica y elevada mortalidad. No existe una definición estándar o consensuada de lo que se considera EPID fibrosante progresiva. El ensayo clínico aleatorizado INBUILD¹⁷ utilizó los siguientes cuatro criterios para definir progresión en pacientes con EPID fibrosante: 1) una disminución en la FVC basal > 10% del porcentaje del valor teórico estimado; 2) una disminución de la FVC entre el 5-10% con evidencia de progresión fibrosante en la TCAR de tórax; 3) una disminución de la FVC entre el 5-10% con empeoramiento de los síntomas respiratorios (disnea y tos seca), o 4) un empeoramiento de la disnea con progresión fibrosante en la TCAR en los 24 meses previos a pesar del tratamiento.

Algunos expertos también incluyen como definición de progresión una disminución de la FVC entre el 5-10% con un empeoramiento de la DLCO mayor del 15%¹⁸.

De acuerdo con el estudio INBUILD¹⁷, hablamos de EPID fibrosante cuando los cambios de fibrosis afectan a más del 10% del parénquima pulmonar.

Por otra parte, y con arreglo a las definiciones clásicas de la Sociedad Americana de Neumología, el empeoramiento en cualquier tipo de EPID (sea o no fibrosante) se define como una disminución en la FVC (expresado como porcentaje del valor predicho) mayor del 10% o una disminución de la DLCO mayor del 15% durante el seguimiento^{19,20}.

Resultados

Se han formulado un total de 18 recomendaciones. En este artículo se contextualizan las seis recomendaciones formuladas tras la revisión sistemática de la literatura (RSL) de la epidemiología, factores de riesgo y pronóstico de la EPID-AR (tabla 1).

Si se desea información adicional sobre cualquiera de los apartados que se resumen en este artículo, se puede acceder al contenido completo del documento en la web de la SER (www.ser.es).

Epidemiología de la EPID-AR

—En pacientes con AR, ¿cuál es la incidencia y la prevalencia de EPID?

- **Recomendación.** En base a su incidencia y prevalencia, se recomienda tener siempre en cuenta la posibilidad de una EPID en

Tabla 1

Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide: epidemiología, epidemiología, factores de riesgo y pronóstico de la EPID-AR

Recomendaciones	Grado de la recomendación
En base a su incidencia y prevalencia, se recomienda tener siempre en cuenta la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial difusa en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide	✓
El cribado de enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con artritis reumatoide se hará de forma sistemática en los casos con clínica respiratoria o si se auscultan crepitantes tipo velcro	✓
En los casos sin síntomas respiratorios y con auscultación normal, se valorará individualmente la necesidad de cribado en función del número de factores de riesgo ^a que presenten para el desarrollo de esta complicación, con independencia del tiempo de evolución de la artritis reumatoide	✓
La presencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa debe tenerse siempre en cuenta a la hora de decidir el tratamiento, dado el riesgo potencial de neumonitis descrito con algunos de los fármacos habitualmente utilizados en la artritis reumatoide	✓
En pacientes con artritis reumatoide, ninguno de los biomarcadores séricos en investigación analizados ha demostrado hasta el momento tener mejor valor predictivo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa que los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado. Con la evidencia actual, el grupo elaborador no recomienda el uso en la práctica clínica habitual de otros biomarcadores séricos	D
En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa se recomienda tener en cuenta la presencia de factores pronósticos asociados a progresión ^b y mortalidad ^c a la hora de planificar el seguimiento (periodicidad de los controles) y la estrategia de tratamiento	B

DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

^a Los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa, fácilmente identificables en la consulta, son el sexo masculino, la edad avanzada, el inicio tardío de la enfermedad, la duración de la artritis reumatoide, el antecedente de tabaquismo, la actividad moderada o alta mantenida de la enfermedad, y la positividad del factor reumatoide y de los de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

^b Los principales factores predictivos de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial difusa son el patrón radiológico de neumonía intersticial usual, los títulos elevados de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, el grado de deterioro basal de la DLCO, un descenso $\geq 10\%$ (porcentaje del valor teórico estimado) en la FVC durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica y los niveles séricos elevados de interleucina 6 y de la glucoproteína Krebs von den Lungen-6.

^c Los principales factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad son la edad avanzada en el momento del diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa, el sexo masculino, la duración de la artritis reumatoide, la actividad moderada o alta de la enfermedad, el patrón radiológico de neumonía intersticial usual, una FVC y/o una DLCO basal baja, un descenso de la FVC $> 10\%$ o de la DLCO $> 15\%$ durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica, los índices GAP y CPI (índice fisiológico compuesto) y los niveles séricos elevados de la glucoproteína Krebs von den Lungen-6.

la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con AR (recomendación de grado ✓).

Una cuestión de vital importancia es conocer la prevalencia y la incidencia de la EPID en la AR. Conocer la magnitud de esta complicación es imprescindible para poder definir estrategias que permitan su diagnóstico y tratamiento precoz, y para contribuir a una correcta planificación sanitaria.

La evidencia científica para esta recomendación se ha basado en una RSL en la que la población fueron sujetos adultos, la intervención el diagnóstico de AR según criterios ACR 1987 o ACR/EULAR 2010, y el desenlace la incidencia o prevalencia de EPID diagnosticada mediante TCAR de tórax y/o biopsia pulmonar.

Incidencia de EPID asociada a AR

La incidencia de EPID en la AR es de 1,056 casos por cada 1.000 pacientes (1,452 en varones y 0,677 en mujeres) según un estudio realizado en población japonesa (cohorte IORRA) entre los años 2004 y 2007²¹.

Fuera del cuerpo de la evidencia, se han identificado otros dos estudios que evalúan la incidencia en población caucásica, si bien el diagnóstico no se hizo en todos los casos con TCAR. En el estudio de Koduri et al.²², realizado en una cohorte inglesa de pacientes con AR de inicio, únicamente se investigó esta complicación en presencia de síntomas o signos respiratorios como parte de la práctica clínica asistencial habitual. Tras un seguimiento de 3 años, la incidencia de EPID fue de 4,1 por 1.000 pacientes. En otro estudio prospectivo basado en una cohorte poblacional (Rochester, Minnesota) la incidencia acumulada de EPID a los 10, 20 y 30 años fue del 3,5, del 6,3 y del 7,7%, respectivamente⁶. En este estudio, el riesgo de desarrollar esta complicación en pacientes con AR fue mucho mayor que en la población general (HR: 8,96).

Prevalencia/frecuencia de EPID en la AR

Se han identificado once artículos en los que se hizo cribado de EPID a todos los pacientes diagnosticados de AR (pacientes consecutivos no seleccionados)²³⁻³³. Los principales resultados de estos estudios se muestran en la tabla 2. La frecuencia de esta complicación presenta una gran variabilidad, que oscila entre el 11,9% y el 55,7%. Esta variabilidad puede explicarse por las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas (gran heterogeneidad en sus características demográficas, tiempo de evolución y grado de actividad de la enfermedad, frecuencia de tabaquismo y porcentaje de pacientes con síntomas respiratorios) y por la falta de uniformidad en los hallazgos en la TCAR empleados para establecer el diagnóstico de EPID.

De los once artículos identificados, tres fueron realizados en pacientes con AR de menos de dos años de evolución²⁵⁻²⁷. En estos estudios, la variabilidad de la prevalencia de EPID es menor y oscila entre el 27,5% y el 41,8%, con cifras más altas en las poblaciones con mayor frecuencia de tabaquismo^{25,26}.

En los ocho estudios realizados en pacientes con AR establecida (más de dos años de evolución)^{23,24,28-33} hay una gran disparidad en las cifras de frecuencia, incluso entre los dos estudios que investigaron esta cuestión de forma prospectiva^{23,24}. Así, Bilgici et al.²³, en una cohorte de 52 pacientes con AR no seleccionados de un solo centro en Turquía, objetivaron cambios en la TC de tórax compatibles con EPID en el 55,7% de ellos. Dawson et al.²⁴, en una cohorte de 150 pacientes consecutivos con AR en dos hospitales del Norte de Inglaterra, describen hallazgos de «alveolitis fibrosante», término anglosajón equiparable a los patrones de NIU y NINE fibrosante, en el 19% de los casos. En general, y como es previsible, en estos ocho estudios la frecuencia de EPID es más alta cuanto mayor es el porcentaje de pacientes incluidos con síntomas respiratorios.

Fuera del cuerpo de la evidencia, en un estudio prospectivo realizado en España en pacientes con AR de inicio sin síntomas respiratorios en el que solo se hizo TCAR torácica a aquellos con

Tabla 2

Características principales de los 11 estudios que han analizado la prevalencia de AR-EPID incluidos en la revisión sistemática de la literatura

Estudio	País	N.º centros	n	Edad (años)	T evolución (años)	Tabaquismo (%)	FR (+) / ACPA (+) (%)	Síntomas respiratorios	Frecuencia de EPID
Bilgici et al. ²³ (2005)	Turquía	1	52	53,6 ± 11,2	8,37 ± 8,17	25%	67,3% / NE	Asintomáticos 59,6% (31/52)	55,76%
Dawson et al. ²⁴ (2001)	Inglaterra	1	150	58,9 ± 10,3	12,7 ± 8	70%	77% / NE	Sintomáticos 21% (11) Asintomáticos; 15 tenían crepitantes en la auscultación respiratoria (10%)	18,6%
Mohd Noor et al. ²⁸ (2009)	Malasia	1	63	56,7 ± 10	14 ± 12	6%	66,7% / NE	Asintomáticos 67%	44,4%
Mori et al. ²⁹ (2008)	Japón	1	126	60 ± 12,4	61 pacientes con AR establecida (T evol: 11,8 ± 9,7) 65 pacientes con T evol: 2,6 ± 4,5	20%	83% / 93,8%	Pacientes con AR establecida: Asintomáticos 68,8% (42/61) Sintomáticos 31,2% (19) Pacientes asintomáticos 83,1% (54/65) Sintomáticos 16,9% (11)	Total: 11,9% (15/126) 13,1% (8/61) 10,7% (7/65)
Skare et al. ³⁰ (2011)	Brasil	1	71	58,7 ± 10,4	11,8 ± 6,9	35,8%	70,4% / 38%	Asintomáticos 44,75% (30/71) Sintomáticos 55,25%	54,92%
Wang y Du ³¹ (2015)	China	1	544	NE	5,6 ± 6,5	6,8%	NE / NE	NE Crepitantes en la auscultación: 52 (9,5%)	15,26%
Zhang et al. ³² (2017)	China	1	550	61 ± 13	8 ± 9	20,4%	76,5% / NE	Asintomáticos 59% Sintomáticos 41%	43,1%
Zrouf et al. ³³ (2005)	Túnez	1	74	48 ± 14	96 ± 88 m (8 años)	14,6%	60,6% / NE	Asintomáticos 74,7% Sintomáticos 25,3%	28%
Gabbay et al. ²⁵ (1997)	Australia	1	36	51,8 ± 16	< 2	55,5%	64% / NE	Asintomáticos	33%
Gochoico et al. ²⁶ (2008)	Estados Unidos	1	74	NE	< 2	50%	NE/NE	Asintomáticos	41,89%
Habib et al. ²⁷ (2011)	Arabia Saudí	3	40	37,6 ± 10,3	< 2	12,5%	35% / NE	Asintomáticos	27,5%

ACPA: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FR: factor reumatoide; NE: no se especifica.

alteración en la radiografía o en las PFR, la prevalencia de EPID confirmada al diagnóstico de la enfermedad fue del 5%, aumentando al 7,5% a los 5 años de evolución³⁴. Estas cifras son inferiores a las reportadas en una cohorte china en la que la frecuencia de EPID al diagnóstico fue del 9,76%, con un incremento al 30,9% a los 5 años de seguimiento³⁵.

Por otra parte, si solo consideramos la frecuencia de EPID-AR sintomática o clínicamente significativa (que no es la cuestión que se planteó en la pregunta de investigación), la prevalencia por TCAR en varios estudios de referencia se sitúa entre el 10% y el 29%³⁶⁻³⁹. Finalmente, la prevalencia de EPID en el único estudio autopsico que ha investigado esta complicación es del 35%⁴⁰.

Factores de riesgo para el desarrollo de EPID en la AR.

—En pacientes con AR, ¿cuáles son los factores de riesgo para la aparición de EPID?

- **Recomendación.** El cribado de EPID en pacientes con AR se hará de forma sistemática en los casos con clínica respiratoria o si se auscultan crepitantes tipo velcro (recomendación de grado ✓).
- **Recomendación.** En los casos sin síntomas respiratorios y con auscultación normal, se valorará individualmente la necesidad de cribado en función del número de factores de riesgo¹ que presenten para el desarrollo de esta complicación, con independencia del tiempo de evolución de la AR (recomendación de grado ✓).

¹ Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EPID, fácilmente identificables en la consulta, son el sexo masculino, la edad avanzada, el inicio tardío de la enfermedad, la duración de la AR, el antecedente de tabaquismo, la actividad moderada o alta mantenida de la enfermedad, y la positividad del factor reumatoide (FR) y de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (ACPA).

- **Recomendación.** La presencia de EPID debe tenerse siempre en cuenta a la hora de decidir el tratamiento, dado el riesgo potencial de neumonitis descrito con algunos de los fármacos habitualmente utilizados en la AR (recomendación de grado ✓).
- **Recomendación.** En pacientes con AR, ninguno de los biomarcadores séricos en investigación analizados ha demostrado hasta el momento tener mejor valor predictivo para el desarrollo de EPID que los anticuerpos ACPA. Con la evidencia actual, el grupo elaborador no recomienda el uso en la práctica clínica habitual de otros biomarcadores séricos (recomendación de grado D).

A pesar de su frecuencia y de su gravedad, hasta el momento no existen recomendaciones sobre el cribado de esta complicación, ni en la evaluación inicial, ni en el seguimiento de los pacientes con AR. Sin embargo, y como se ha comentado anteriormente, cuando se ha hecho cribado de EPID mediante TCAR a toda la población de AR, se ha detectado un porcentaje no despreciable de enfermedad subclínica (entre el 11,9% y el 55,7%)²³⁻³³, confirmando que está infradiagnosticada. De hecho, en la práctica clínica no es infrecuente que la EPID se diagnostique tardíamente, puesto que muchas veces es asintomática o paucisintomática en sus fases iniciales.

Por ello, conocer los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de EPID en la AR nos permitirá identificar al subgrupo de pacientes con mayor riesgo de presentar esta complicación que se podrán beneficiar de un cribado específico para su diagnóstico precoz (aunque no presenten síntomas o signos respiratorios).

De acuerdo con los resultados de la RSL, los principales factores de riesgo para el desarrollo de EPID en la AR son:

1. El sexo masculino^{35,41} (nivel de evidencia 2+).
2. La edad avanzada y el inicio tardío de la enfermedad (nivel de evidencia 2++)^{32,35,36,42,43}. En la mayoría de los estudios no se

- establece un punto de corte, excepto en dos: >60 años (OR: 1,48; IC 95%: 1,01 a 2,18)³⁵ y \geq 65 años (RR: 4,58; IC 95%: 1,67 a 12,53)⁴².
- La duración de la enfermedad, siendo el desarrollo de EPID más frecuente durante los primeros 5 a 10 años de evolución de la AR^{28,32,35} (nivel de evidencia 2+).
 - El tabaquismo^{32,36,44,45} (nivel de evidencia 2++). El hábito tabáquico y el índice de consumo están fuertemente asociados con la aparición de EPID, con una OR: 3,76 (IC 95%: 1,59 a 8,88) en caso de haber fumado \geq 25 paquetes/año y de 1,9 (IC 95%: 0,68 a 5,24) si se ha fumado menos de 25 paquetes/año⁴⁴. Diversos estudios señalan que el aumento de riesgo de desarrollar EPID en fumadores está asociado a la presencia del epítipo compartido, observándose que existe una importante interacción genético-ambiental entre los alelos del epítipo compartido y el tabaco^{1,42,44}.
 - La actividad moderada o alta mantenida de la AR⁴⁵ (nivel de evidencia 2++). Los pacientes con actividad moderada/alta mantenida de acuerdo con las puntuaciones del DAS28-PCR tienen el doble de riesgo de desarrollar una EPID que los pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad (resultados ajustados por sexo, tabaquismo, duración de la AR y estatus serológico: HR: 2,22; IC 95%: 1,28 a 3,82)⁴⁵. El riesgo de EPID en los diferentes estados de actividad es el siguiente: baja actividad (DAS28 > 2,6-3,2) 1,41 (IC 95%: 0,61 a 3,28), actividad moderada (> 3,2-5,1) 2,08 (IC 95%: 1,06 a 4,05) y actividad alta (> 5,1) 3,48 (IC 95%: 1,64 a 7,38)⁴⁵.
 - La positividad del FR (nivel de evidencia 2++) y, especialmente, de los ACPA (nivel de evidencia 1+), sobre todo a títulos elevados^{10,32,35,46-48}. En un metaanálisis (que incluyó 7 estudios con 1.685 pacientes; I^2 : 0%), el riesgo de EPID y fibrosis pulmonar en presencia de ACPA fue casi 5 veces mayor (OR: 4,68; IC 95%: 2,07 a 10,57)⁴⁶.

Además del FR y de los ACPA, se está investigando la utilidad de otros posibles biomarcadores predictivos del desarrollo de EPID, entre los que destacan los anticuerpos dirigidos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP). Se ha demostrado que existe una correlación entre los niveles de todas las especificidades de anti-CarP (suero fetal bobino, fibrinógeno y péptido homocitrulinado fibrina química/filagrina) y la presencia de EPID, tras ajustar por otros factores de riesgo conocidos⁴⁹ (nivel de evidencia 3). También se han obtenido resultados preliminares prometedores con los niveles séricos de las metaloproteinasas de la matriz extracelular 7 (MMP-7), proteína-10 inducida por interferón gamma [IP-10] o CXCL10, interleucina 18 y proteínas de shock térmico de 90 y 70 KDa (HSP90/70)⁵⁰⁻⁵³ (nivel de evidencia 2-). Ninguno de ellos está aún disponible en la práctica clínica, y tampoco han demostrado de momento tener mayor valor predictivo para el desarrollo de esta complicación que los ACPA.

Así mismo, se han identificado algunos biomarcadores genéticos, incluyendo mutaciones del gen MUC5B⁵⁴ (que codifica una de las proteínas de la familia de las mucinas) (nivel de evidencia 2+) y mutaciones de los genes de la telomerasa que condicionan un acortamiento acelerado de los telómeros^{55,56} (en casos con antecedentes familiares de EPID) (nivel de evidencia 2+).

Por último, también se ha relacionado el desarrollo de EPID con algunos de los fármacos que habitualmente se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad. Esta cuestión se revisa en profundidad en la segunda parte de las recomendaciones, publicada también en esta revista.

Para evitar el diagnóstico tardío de EPID en los pacientes con AR, el grupo elaborador recomienda interrogarles con regularidad acerca de la presencia de síntomas respiratorios y auscultarlos como mínimo una vez al año en búsqueda de crepitantes secos tipo velcro. La presencia de crepitantes tipo velcro se correlaciona bien

con la presencia de fibrosis pulmonar⁵⁷. Además, dos estudios han puesto de relieve que la auscultación respiratoria convencional tiene una precisión diagnóstica aceptable para la detección de EPID cuando se compara con la obtenida con un estetoscopio electrónico digital^{58,59}.

Asimismo, el grupo considera que el cribado de esta complicación se debería realizar de forma sistemática en los pacientes con clínica respiratoria (tos y/o disnea de más de 3 meses de evolución en ausencia de enfermedad pulmonar o cardiopatía previa conocidas que la justifiquen) y en todos los que se detecte la presencia de crepitantes tipo velcro en la auscultación, aunque estén asintomáticos. En los pacientes asintomáticos y con auscultación normal se valorará individualmente la necesidad de cribado de EPID en función del número de factores de riesgo que presenten para el desarrollo de esta complicación, con independencia del tiempo de evolución de la AR.

Factores de riesgo para el desarrollo de EPID en la AR

—¿Cuáles son los factores pronósticos de mortalidad y progresión de la afección pulmonar en los pacientes con EPID-AR?

- **Recomendación:** En los pacientes con EPID-AR se recomienda tener en cuenta la presencia de factores pronósticos asociados a progresión² y a mortalidad³ a la hora de planificar el seguimiento (periodicidad de los controles) y la estrategia de tratamiento (recomendación de grado B).

La EPID sigue siendo la segunda causa de muerte prematura en la AR, por detrás de las complicaciones cardiovasculares²⁻⁷. Aproximadamente en la mitad de los enfermos la EPID se mantiene estable o progresa muy lentamente, mientras que en la otra mitad la función pulmonar se deteriora de forma más o menos rápida^{60,61}. Esta heterogeneidad en su evolución hace imprescindible la identificación de factores pronósticos de enfermedad grave y de mortalidad. La RSL de la literatura ha identificado factores asociados a progresión de la EPID y factores asociados a mayor mortalidad en pacientes con EPID-AR.

Factores predictivos de progresión de la EPID-AR

- Patrón radiológico de NIU: el riesgo de progresión en los pacientes con NIU es aproximadamente tres veces mayor que el de los pacientes con NINE^{16,35} (nivel de evidencia 2+).
- Títulos elevados de ACPA (3 veces por encima del límite superior de la normalidad) con una OR de 4,03 (IC 95%: 1,04 a 15,6)⁶² (nivel de evidencia 2+).
- El grado de deterioro basal de la DLCO^{35,62,63}, habiéndose demostrado con dos puntos de corte: DLCO < 45% (porcentaje del valor predicho) (OR: 3,02; IC 95%: 1,13 a 8,03)³⁵ y, únicamente en aquellos pacientes con un fenotipo fibrosante progresivo, DLCO < 54% (OR: 0,85; IC 95%: 0,74 a 0,98)⁶³ (nivel de evidencia 2+).

² Los principales factores predictivos de progresión de la EPID son el patrón radiológico de NIU, los títulos elevados de ACPA, el grado de deterioro basal de la DLCO, un descenso \geq 10% (porcentaje del valor teórico estimado) en la FVC durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica y los niveles séricos elevados de interleucina 6 (IL-6) y de la glucoproteína Krebs von den Lungen-6 (KL-6).

³ Los principales factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad son la edad avanzada en el momento del diagnóstico de la EPID, el sexo masculino, la duración de la AR, la actividad moderada o alta de la enfermedad, el patrón radiológico de NIU, una FVC y/o una DLCO basal baja, un descenso de la FVC > 10% o de la DLCO > 15% durante el seguimiento, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica, los índices GAP (*gender age physiology*) y CPI (índice fisiológico compuesto), y los niveles séricos elevados de KL-6.

- En los pacientes con patrón de NIU, un descenso $\geq 10\%$ en la FVC durante el seguimiento (OR: 0,89; IC 95%: 0,82 a 0,97) (nivel de evidencia 2+)⁶⁴.
- En términos generales, el riesgo de progresión de la EPID aumenta cuanto más bajos son los valores basales de la DLCO, y mayor el empeoramiento de la FVC y/o de la DLCO durante el seguimiento¹⁶ (nivel de evidencia 2+).
- La distribución extensa de los cambios fibróticos en la TCAR, principalmente de las bronquiectasias de tracción (≥ 4 zonas pulmonares afectadas con $> 50\%$ del total subpleural)⁶⁵ (nivel de evidencia 2++).
- Niveles séricos elevados de IL-6 y de la KL-6 (nivel de evidencia 2+)^{64,66}.

Factores pronósticos de mortalidad de la EPID-AR

Los pacientes con EPID-AR presentan un riesgo de mortalidad ajustado entre 3 y 10 veces mayor que el de los enfermos con AR sin esta complicación, independientemente del periodo de seguimiento y de la presencia de comorbilidades^{6,67,68} (nivel de evidencia 2+).

Los principales factores pronósticos de mortalidad identificados en la RSL son:

- La edad avanzada en el momento del diagnóstico de la EPID^{22,35,60,62,64,67,69-72}: en la mayoría de los estudios identificados no se establece un punto de corte, excepto en tres: > 60 años (HR: 3,18; IC 95%: 1,27 a 7,94³⁵ y HR: 2,32; IC 95%: 1,27 a 4,25⁶²) y ≥ 65 años (OR: 1,08; IC 95%: 1,02 a 1,15)⁷⁰ (nivel de evidencia 2+).
- El género masculino^{67,73,74}: los hombres tienen una mortalidad entre 3,6 y 14,5 veces superior a la de las mujeres con esta complicación⁶⁷ (nivel de evidencia 2+).
- La duración de la AR^{60,75}: cuanto mayor es la duración de la enfermedad al diagnóstico de la EPID, mayor es la mortalidad (HR por década: 1,81; IC 95%: 1,16 a 2,83)⁶⁰ (nivel de evidencia 2+).
- La actividad moderada o alta de la enfermedad (DAS28-VSG $> 3,2$) también se asocia con un aumento de la mortalidad (OR: 1,6; IC 95% 1,0-2,5)⁷⁵.
- Patrón radiológico de NIU^{69,70,73,74,76,77}: según las conclusiones de un metaanálisis reciente que incluyó 10 estudios retrospectivos con 1.256 pacientes con EPID-AR (I^2 : 76%)⁷⁶, el patrón de NIU tiene un riesgo de mortalidad casi 2 veces mayor que los patrones no-NIU (RR: 1,66; IC 95%: 1,07 a 2,76) (nivel de evidencia 1++). En el análisis por subgrupos, al comparar el patrón NIU con el patrón de NINE el RR fue de 2,39 (IC 95%: 0,86 a 6,68) y de 1,45 (IC 95%: 0,89 a 2,37) cuando se comparó la NIU con otros patrones no NINE. También se ha descrito un aumento de la mortalidad con el patrón de probable NIU⁷⁷ (nivel de evidencia 2+) y, en general, con todas las formas de EPID-AR fibrosante (HR: 2,1; IC 95%: 1,11 a 4,26)⁶⁹ (nivel de evidencia 2+).

Es importante destacar que, en dos estudios^{60,78}, el patrón radiológico deja de ser un factor predictivo de mortalidad tras ajustarlo por variables de confusión en el análisis multivariante, siendo los principales factores pronósticos el grado de deterioro basal en las pruebas funcionales respiratorias (FVC y DLCO) y la magnitud de su empeoramiento durante el seguimiento.

- Una DLCO basal baja o un descenso de la DLCO $> 15\%$ durante el seguimiento (nivel de evidencia 2++)^{60,61,71-73,76,79}. El único estudio que establece un punto de corte de la DLCO basal es el de Zamora-Legoff et al.⁶⁰, que lo fija en menor del 40% (HR: 2,48; IC 95%: 1,55 a 3,95) (nivel de evidencia 2+). El valor pronóstico de la DLCO basal es independiente de la presencia o no de enfisema por tabaquismo⁷⁶ (nivel de evidencia 1++).

- Una FVC basal baja durante el seguimiento (HR: 2,57; IC 95%: 1,79 a 3,70) (nivel de evidencia 1++) o un descenso de la FVC $> 10\%$ ^{61,71,76} (nivel de evidencia 2+). En estos estudios no se establece un punto de corte de la FVC basal.
- La afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica, habiéndose demostrado tanto cuando hay compromiso de más del 20% del parénquima pulmonar^{10,80,81} (nivel de evidencia 2++), como cuando se afecta más del 30%^{61,71} (nivel de evidencia 2+).
- Los niveles séricos elevados de KL-6, que se asocian con una mortalidad más alta (3 a 4 veces superior)^{64,74} (nivel de evidencia 2+).

Por último, se ha demostrado la utilidad del índice GAP (calculado con el género, edad, y valores de la FVC y de la DLCO) para predecir el riesgo de mortalidad a 1, 2 y 3 años en los pacientes con EPID-AR^{60,82} (nivel de evidencia 2+). También parece ser útil con este propósito el CPI⁸³ (nivel de evidencia 2+).

Discusión

La EPID-AR es una situación clínica compleja, tanto por su frecuencia y su potencial gravedad, como por la dificultad que conlleva su manejo terapéutico. La evidencia publicada sobre el tema es escasa, en su gran mayoría de baja calidad metodológica, y en algunos aspectos muestra resultados contradictorios. Tampoco existen hasta la fecha recomendaciones consensuadas por sociedades científicas.

Por este motivo, se presenta el primer documento oficial elaborado por la SER y la SEPAR con recomendaciones específicas para el manejo de la EPID-AR, que pretende servir de guía para los profesionales que atienden a estos pacientes y aproximar la práctica clínica a la mejor evidencia posible. Estas recomendaciones se han alcanzado mediante una metodología estricta y validada de revisiones sistémicas de la literatura científica y técnicas de consenso de expertos.

La información epidemiológica resulta fundamental para medir la importancia sociosanitaria de las enfermedades y contribuir a una correcta planificación sanitaria. Por eso, uno de los principales objetivos del documento fue intentar determinar la prevalencia y la incidencia de la EPID en los pacientes con AR. Sin embargo, la RSL ha puesto de manifiesto una gran variabilidad en los estudios que han investigado esta cuestión, por lo que no ha sido posible establecer de forma fiable cuál es su frecuencia real. A modo orientativo, la prevalencia de EPID sintomática diagnosticada mediante TCAR torácica varía entre el 10% y el 29%³⁶⁻³⁹, mientras que su incidencia varía entre 1,05 y 4,1 casos por cada 1.000 pacientes^{21,22}, siendo el riesgo de desarrollar esta complicación en pacientes con AR mucho más alto que en la población general^{6,84}.

Aproximadamente, en más de las tres cuartas partes de los pacientes la EPID aparece con posterioridad al diagnóstico de AR, generalmente en los primeros 5 a 10 años de evolución de la enfermedad^{2-7,21,22,28,32,35,85}. En estos casos no es infrecuente que se diagnostique tardíamente, puesto que muchas veces es asintomática en sus fases iniciales o cursa de forma paucisintomática, pasando desapercibida hasta estadios avanzados, cuando la extensión de los cambios fibróticos limita las posibilidades terapéuticas y la supervivencia (en la AR la NIU es el patrón histopatológico más frecuente). Con menor frecuencia, la EPID se presenta en el debut de la AR o precede en meses o años a las manifestaciones articulares²⁻⁷. Esta última circunstancia se ha descrito hasta en el 10-14% de los pacientes con AR y EPID y no siempre se tiene presente, confundiendo a menudo con las formas idiopáticas, a pesar de su diferente pronóstico y tratamiento^{68,86,87}.

Aunque se ha observado una mejoría significativa en su pronóstico en los últimos 25 años⁷, la EPID sigue siendo la segunda causa de muerte prematura en la AR, por detrás de las complicaciones

cardiovasculares²⁻⁷. Los pacientes con EPID-AR presentan un riesgo de mortalidad ajustado entre 3 y 10 veces mayor que el de los enfermos con AR sin esta complicación^{6,67}, y su supervivencia media desde el diagnóstico de la EPID varía entre 2,6 y 8,1 años⁸⁸.

A pesar de ser una complicación frecuente e infradiagnosticada, con una elevada morbimortalidad, hasta el momento no existen recomendaciones sobre su cribado. En ausencia de estudios que avalen el coste-efectividad del cribado universal, una estrategia razonable sería diseñar una propuesta de cribado selectivo en función del riesgo clínico de los enfermos. Este riesgo clínico vendría definido por la presencia de síntomas respiratorios (tos y/o disnea de causa no filiada de más de 3 meses de evolución), por la presencia de crepitantes secos tipo velcro en la auscultación respiratoria, o por el número de factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación que tenga el paciente. Esta iniciativa para desarrollar una propuesta multidisciplinar de criterios de cribado selectivo que permitan la identificación precoz de los pacientes con AR y EPID se ha puesto en marcha con una colaboración conjunta entre la SER y la SEPAR dentro del proyecto AR-EPIDSER⁸⁹. Contar con una herramienta que nos permita identificar precozmente y con buena sensibilidad a estos enfermos ayudará a mejorar su supervivencia y su calidad de vida.

Otro punto importante a tener en cuenta es que la EPID-AR tiene un comportamiento heterogéneo en cuanto a su curso clínico y pronóstico. Aproximadamente en la mitad de los enfermos la EPID se mantiene estable o progresa muy lentamente, mientras que en la otra mitad la función pulmonar se deteriora rápidamente, sobre todo en pacientes con EPID fibrosante^{60,61}. Esta heterogeneidad en su evolución hace imprescindible la identificación de factores pronósticos de progresión pulmonar y de mortalidad que nos permitan reconocer precozmente a los pacientes con un perfil de mayor gravedad, que serán candidatos a un tratamiento específico tan pronto como se establezca el diagnóstico de EPID y a un seguimiento clínico estrecho. Entre otros, los principales factores pronósticos son el patrón de NIU, la afectación pulmonar extensa en la TCAR torácica, la gravedad del deterioro de la FVC y de la DLCO en el momento del diagnóstico de la EPID-AR, y el grado de empeoramiento de estos parámetros durante el seguimiento^{10,60,61,69-74,76,77,79-81}. Al margen de las variables clínicas y funcionales que ya se utilizan actualmente, queda por ver cuál será la utilidad de algunos de los biomarcadores en investigación, principalmente IL-6 y KL-6, como herramientas de ayuda para pronosticar progresión y la mortalidad a corto y a medio plazo. Aunque la capacidad predictiva pronóstica de estos biomarcadores se ha validado en algunos estudios (la mayoría con un tamaño muestral pequeño), su utilización en la clínica diaria es limitada y las guías internacionales se resisten a recomendar su uso⁹⁰ debido principalmente a la falta de estudios de eficiencia que demuestren el coste-beneficio respecto a otras variables clínicas y funcionales que ya se utilizan actualmente, la ausencia de consenso sobre las mediciones que podrían ser más útiles, y la necesidad de estudios adicionales de validación con un número de pacientes elevado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Autoría

Todos los autores han hecho contribuciones sustanciales en: a) la concepción y el diseño del estudio y el análisis de los datos; b) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, y c) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

José Antonio Rodríguez Portal ha recibido financiación de Roche y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Roche, Boehringer y Janssen en concepto de ponencias; ayuda económica de Bristol, Janssen, Roche y Boehringer en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y ha participado en ensayos clínicos financiados por Gilead, Roche y Boehringer.

Noé Brito García ha declarado ausencia de intereses.

Petra Díaz del Campo Fontecha ha declarado ausencia de intereses.

Claudia Valenzuela ha recibido financiación de Boehringer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Roche en concepto de ponencias, y ha recibido ayuda económica de Boehringer, Galápagos y Roche en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Ana María Ortiz ha recibido financiación de Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi y UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Lilly, MSD y Roche en concepto de ponencias; financiación de Bristol, Gilead, MSD y Roche por participar en una investigación, y ha recibido ayuda económica de Abbvie, Gilead, Janssen, Lilly y Pfizer en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías. También ha participado en ensayos clínicos de MSD/Amgen y Bristol.

María Asunción Nieto ha recibido financiación de Boehringer, MSD, Roche y TEVA para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Boehringer, BMS y Roche en concepto de ponencias y para programas educativos o cursos; financiación de Boehringer y Roche por participar en una investigación, y ha recibido ayuda económica de Roche, Boehringer y Astra en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Natalia Mena Vázquez ha recibido financiación de Abbvie, Novartis, Pfizer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, MSD, Pfizer y Roche en concepto de ponencias, y ha recibido financiación de Abbvie y MSD para programas educativos o cursos.

Esteban Cano Jiménez ha recibido financiación de Boehringer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Boehringer, Chiesi, Roche y Rovi en concepto de ponencias, y ha recibido ayuda económica de Galápagos en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Iván Castellví ha recibido financiación de Actelion, BMS, Boehringer, Kern, Lilly, Novartis, Pfizer y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Actelion, BMS Boehringer, Nordic, Pfizer y Roche en concepto de ponencias; financiación de Actelion para programas educativos o cursos, y ha recibido ayuda económica de Actelion, Boehringer, Gebro y Kern en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Myriam Aburto ha recibido financiación de Boehringer y Roche para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de BMS, Boehringer y Roche en concepto de ponencias, y ayuda económica de Boehringer en concepto de consultoría para compañías

farmacéuticas u otras tecnologías. También ha participado en un ensayo clínico de Boehringer.

Gema Bonilla ha recibido financiación de Abbvie y Janssen para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Abbvie, BMS, Boehringer, Novartis, Roche y UCB en concepto de ponencias.

María Vanesa Hernández Hernández ha declarado ausencia de intereses.

Félix Manuel Francisco Hernández ha declarado ausencia de intereses.

María Correyero Plaza ha declarado ausencia de intereses.

Isabel Castrejón ha declarado ausencia de intereses.

Miguel Ángel Abad Hernández ha declarado ausencia de intereses.

Javier Narváez ha recibido financiación de Bristol, Kern, Lilly, Pfizer, Roche y Sanofi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbvie, Bristol, Boehringer, Gebro pharma, GSK, Kern, Lilly, Pfizer, Sanofi y Sobi en concepto de ponencias y de consultorías para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y ha participado en ensayos clínicos financiados de Boehringer, GSK, Janssen, Roche y Vorso.

Agradecimientos

El grupo de expertos del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a Mercedes Guerra Rodríguez, documentalista de la SER, por su colaboración en las estrategias de búsqueda de la evidencia.

Además, agradecen expresamente a los doctores Raimon Sanmartí Sala y Gustavo Enrique Zabert como expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo.

También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reuma.2022.02.009](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.02.009)

Bibliografía

- Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020;10:21551.
- Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40:194–207.
- Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:225–36.
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210011.
- 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.
- 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;62:1583–9.
- Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease — improving outcomes over 25 years: A large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:1882–90.
- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2006/01.
- NHS Scotland. 50: A guideline developers' handbook. SIGN; 2011.
- 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.
- Flaherty KR, Fell C, Aubry MC, Brown K, Colby T, Costabel U, et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2014;44:594–602.
- Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:418–27.
- Jacob J, Song JW, Yoon HY, Cross G, Barnett J, Woo WL, et al. Prevalence and effects of emphysema in never-smokers with rheumatoid arthritis interstitial lung disease. *EbioMedicine*. 2018;28:303–10.
- Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleakis A, Lee JS, Bonella F, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80:143–50.
- Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: Systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther*. 2021;38:854–67.
- Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:542–9.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718–27.
- George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisk G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: Clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8:925–34.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788–824.
- Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:e3–19.
- Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol*. 2010;20:280–6.
- Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: Results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1483–9.
- Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005;25:429–35.
- 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.
- 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;156:528–35.
- Gochoico 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.
- Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30:217–21.
- 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.
- Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:1513–21.
- Skare TL, Nakano I, Escuissati DL, Batistetti R, Rodrigues TO, Silva MB. Pulmonary changes on high-resolution computed tomography of patients with rheumatoid arthritis and their association with clinical, demographic, serological and therapeutic variables. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:325–30.
- Wang JX, Du CG. A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Med Sci Monit*. 2015;21:708–15.
- 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.
- Zrour SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine*. 2005;72:41–7.
- Robles-Pérez A, Luburich P, Bolivar S, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2020;10:15640.
- Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39:1457–70.
- 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.
- Huang S, Doyle TJ, Hammer MM, Byrne SC, Huang W, Marshall AA, Iannaccone CK, et al. Rheumatoid arthritis-related lung disease detected on clinical chest computed tomography imaging: Prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:1216–25.
- 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.

39. 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.
40. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21:33–6.
41. Song ST, Kim SS, Kim JY, Lee SY, Kim K, Kwon IS, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of PADI4 and HLA-DRB1 alleles with susceptibility to rheumatoid arthritis-related lung diseases. *Lung*. 2016;194:745–53.
42. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012;106:1591–9.
43. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9, e028466-e.
44. 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.
45. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1472–82.
46. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A meta-analysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatol*. 2014;41:1282–9.
47. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1487–94.
48. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9, e92449-e.
49. Castellanos-Moreira R, Rodriguez-Garcia SC, Gomara MJ, Ruiz-Esqueda V, Cuervo A, Casafont-Sole 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.
50. 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.
51. Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, Kubo T, Uozumi R, Furu M, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 2019;48:87–94.
52. 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.
53. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, Mikuls TR, Dellaripa PF, Oddis CV, et al. Identification of citrullinated HSP90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65:869–79.
54. Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2018;379:2209–19.
55. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49:1602-L2314.
56. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Proklou A, Karagiannis K, Lasithiotaki I, Soufla G, et al. Investigation of telomerase/telomeres system in bone marrow mesenchymal stem cells derived from IPF and RA-UIP. *J Inflamm (Lond)*. 2012;9:27.
57. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, Fletcher S, Cerri S, Dimitrov B, et al. 'Velcro-type' crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2018;18:103.
58. 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.
59. 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.
60. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:344–50.
61. Hylgaard C, Ellingsen T, Hilberg O, Bendstrup E. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Clinical characteristics and predictors of mortality. *Respiration*. 2019;98:455–60.
62. Fu Q, Wang L, Li L, Li Y, Liu R, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Single center study with a large sample of Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1109–16.
63. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:517–21.
64. Lee YS, Kim HC, Lee BY, Lee CK, Kim M-Y, Jang SJ, et al. The value of biomarkers as predictors of outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33:216–23.
65. Li L, Gao S, Fu Q, Liu R, Zhang Y, Dong X, et al. A preliminary study of lung abnormalities on HRCT in patients of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with progressive fibrosis. *Clin Rheumatol*. 2019;38:3169–78.
66. Avouac J, Cauvet A, Steelandt A, Shirai Y, Elhai M, Kuwana M, et al. Improving risk-stratification of rheumatoid arthritis patients for interstitial lung disease. *PLoS One*. 2020;15, e9780232.
67. Kim D, Cho SK, Choi CB, Choe JY, Chung WT, Hong SJ, et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37:1735–45.
68. Hylgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1700–6.
69. Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, Myers JL, Tuder R, Cool CD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir Med*. 2013;107:1247–52.
70. Yang JA, Lee JS, Park JK, Lee EB, Song YW, Lee EY. Clinical characteristics associated with occurrence and poor prognosis of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Korean J Int Med*. 2019;34:434–41.
71. Song JW, Lee HK, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby TV, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30:103–12.
72. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): Methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1493–500.
73. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Collard HR, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35:1322–8.
74. Kim HC, Choi KH, Jacob J, Song JW. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2020;15, e9970229.
75. Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A, Kodama K, Nogi S, Tsuno H, et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2020;30:458–64.
76. Singh N, Varghese J, England BR, Solomon JJ, Michaud K, Mikuls TR, et al. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:358–65.
77. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S, Fernandez-Perez ER, Olson AL, Huie TJ, et al. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. *Respir Med*. 2017;126:100–4.
78. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47:588–96.
79. Nurmi HM, Kettunen H-P, Suoranta S-K, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Selander TA, et al. Several high-resolution computed tomography findings associate with survival and clinical features in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2018;134:24–30.
80. Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takei R, Noyama M, Tokioka F, et al. Radiological fibrosis score is strongly associated with worse survival in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2019;29:98–104.
81. Jacob J, Hirani N, van Moersel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, van Es HW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2019;53:1800869.
82. Morisset J, Vittinghoff E, Lee BY, Tonelli R, Hu X, Elicker BM, et al. The performance of the GAP model in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2017;127:51–6.
83. Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Kettunen HP, Selander TA, Kaartee-naho RL. Are risk predicting models useful for estimating survival of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease? *BMC Pulm Med*. 2017;17:16.
84. Ng KH, Chen DY, Lin CH, Chao WC, Chen YM, Chen YH, et al. Risk of interstitial lung disease in patients with newly diagnosed systemic autoimmune rheumatic disease: A nationwide, population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:840–5.
85. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:2031–8.
86. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, Kervitsky A, Meehan RT, Brown KK, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol*. 2009;28:611–3.
87. Singh K, Al-Sadawi M, Rodriguez Ortega R, Akter K, Zrodowski T, Zmijewski C, et al. Interstitial lung disease as the initial manifestation of rheumatoid arthritis: A case report and review of the literature. *Am J Med Case Rep*. 2019;7:342–7.
88. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19:493–500.
89. Narváez J, Aburto M, Seoane-Mato D, Bonilla G, Acosta O, Candelas G, et al. Criterios de cribado de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide: propuesta de expertos basada en metodología Delphi. *Reumatol Clin*. 2022. DOI:10.1016/j.reuma.2021.12.006.
90. 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. *Eur Respir J*. 2017;50:1700936.