

# Factores asociados con la presentación de afecciones respiratorias en pacientes con Artritis Reumatoide en una institución de Colombia entre el año 2012 y 2015

**Autores:** Santamaria-Alza Yeison, Sánchez Robayo Kelly Johana

Universidad Industrial de Santander. Grupo de Investigación Medicina Dirigida en la Intervención en Tabaquismo

**Correspondencia:**

Yeison Santamaria-Alza  
e-mail: yeison-1807@hotmail.es

Recibido: 04.01.2016

Aceptado: 04.07.2016

## Resumen

**Introducción:** La artritis reumatoide afecta al 1% de la población mundial, presentando alteraciones respiratorias hasta en el 73% de los pacientes. En Colombia no se han realizado estudios que evalúen la relación entre la presencia de alteraciones pulmonares y artritis reumatoide.

**Objetivo:** Determinar los factores asociados a afecciones respiratorias en pacientes con artritis reumatoide.

**Métodos:** Estudio de casos y controles (1:2) para 125 pacientes con artritis reumatoide. Se realizó análisis descriptivo, bivariado y multivariado.

**Resultados:** La edad media de los casos fue 60,19 y de los controles 53,15 años, el 66,67% de los casos y el 86,75% de los controles fueron mujeres. La frecuencia respiratoria (FR), puntuación de actividad de enfermedad (DAS 28), tabaquismo, exposición a biomasa, disnea, pérdida de peso y actividad severa de enfermedad fueron mayor en los casos. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y leflunomida predominó en los controles. El análisis bivariado mostró significancia estadística con asociación positiva entre alteraciones respiratorias y edad, sexo, tabaquismo, exposición a biomasa, disnea, pérdida de peso, FR, DAS 28 y actividad severa de enfermedad. Hubo asociación negativa estadísticamente significativa con AINEs y leflunomida. En el análisis multivariado se obtuvo significancia estadística con edad mayor 65 años, exposición a biomasa, tos, disnea, actividad severa y AINEs.

**Discusión:** Se obtienen resultados similares a los encontrados en otros estudios, adicionalmente la presencia de exposición a biomasa se muestra como una variable fuertemente asociada a la presentación de alteraciones pulmonares en sujetos con artritis reumatoide en nuestra población.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, infección, Enfermedades pulmonares

## Abstract

**Factors Associated with the Presentation of Respiratory Disease in Patients with Rheumatoid arthritis in an Institution of Colombia between 2012 and 2015**

**Introduction:** Rheumatoid arthritis affects 1% of the world population, and up to 73% of patients present respiratory disorders. In Colombia, there are no studies evaluating the relationship between the presence of pulmonary disorders and rheumatoid arthritis.

**Objective:** To determine the factors associated with respiratory diseases in patients with rheumatoid arthritis.

**Methods:** Case-control study (1:2) in 125 patients with rheumatoid arthritis. Descriptive, bivariate and multivariate analysis.

**Results:** The mean age was 60.19 for cases and 53.15 years old for controls. 66.67% of cases and 86.75% of controls were female. The respiratory rate (RR), Disease Activ-

ity Score (DAS 28), smoking, exposure to biomass, dyspnea, weight loss and severe disease activity were higher in cases. The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and leflunomide predominated in controls. The bivariate analysis showed statistical significance with positive correlation between respiratory disorders and age, sex, smoking, exposure to biomass, dyspnea, weight loss, RR, DAS 28 and severe disease activity. There was a statistically significant negative correlation with leflunomide and NSAIDs. The multivariate analysis showed statistical significance in patients older than 65 years old, exposure to biomass, cough, dyspnea, severe activity and use of NSAIDs. **Discussion:** The results obtained are similar to those found in other studies. In addition, the presence of exposure to biomass appears as a variable strongly associated with the presentation of pulmonary disorders in patients with rheumatoid arthritis in our midst.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, infection, pulmonary diseases

## Introducción

La artritis reumatoide es una patología con una alta prevalencia en la población general, siendo del 1% en España<sup>1</sup>. En el año 1998, Anaya J. M. y cols calcularon una prevalencia en Colombia de artritis reumatoidea del 0,4%, sin embargo en este estudio solo se incluyeron sujetos afrocolombianos, por lo que el dato no representa a la totalidad del país<sup>2</sup>. Sus manifestaciones pueden generar un fuerte impacto en la calidad de vida de los pacientes por incapacidad funcional dado que afecta múltiples sistemas y son procesos crónicos degenerativos con tratamientos biológicos que pueden aumentar el proceso de inmunosupresión y generar altos costos al sistema de salud<sup>3</sup>.

Una de sus complicaciones más frecuente se produce a nivel del sistema respiratorio, donde se pueden presentar diferentes afecciones en las estructuras presentes causando alteraciones morfológicas y funcionales, haciendo más susceptible este aparato a procesos infecciosos que sumado a la inmunosupresión de base puede llevar a sepsis y muerte<sup>3,4</sup>.

Entre las principales complicaciones pulmonares descritas se encuentra la enfermedad pulmonar intersticial<sup>5-7</sup>, la enfermedad pleural (con hallazgos de engrosamiento pleural en hasta más del 73% de los pacientes con AR a los que se les realizó autopsia<sup>8</sup>), la enfermedad de vía aérea, nódulos reumatoideos y toxicidad con daño pulmonar por algunos fármacos como el metotrexate, la ciclofosfamida y la D penicilamina<sup>9,10</sup>.

Dado que a nivel local no se cuenta con estudios que muestren la situación actual de las complicaciones pulmonares en los pacientes que sufren esta patología ni el impacto que tienen las

mismas sobre los sujetos afectados, se realizó un estudio de casos y controles. El objetivo principal del estudio fue determinar que variables se asocian a presentar afecciones respiratorias en pacientes con artritis reumatoide. Adicionalmente se buscó la prevalencia que presentan y se describieron las características generales de dicha población.

## Método

### Diseño del estudio

Estudio observacional analítico, casos y controles de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que reciben atención en el Hospital Universitario de Santander en la ciudad de Bucaramanga, Colombia. La información fue recolectada de historias clínicas institucionales por personal entrenado para tal fin. El protocolo fue aprobado por el comité de ética médica del Instituto Neumológico del Oriente. El estudio fue considerado sin riesgo ya que la recolección de datos fue basada en las historias clínicas, de acuerdo a la Resolución 0084 del 04 de octubre de 1993.

### Pacientes

Se incluyeron sujetos con diagnóstico establecido por el servicio de reumatología de artritis reumatoide que recibieron atención intrahospitalaria en la institución de recolección de datos entre los años 2012 y 2015. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban enfermedades mixtas del tejido conectivo, menores de 18 años y pacientes con historias clínicas incompletas. Fueron considerados casos aquellos pacientes que presentaran alteraciones respiratorias como: derrame pleural, pleuritis, síndrome de dificultad respiratoria del

adulto, hemorragia alveolar, neumonitis intersticial, disfunción diafragmática, tromboembolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, enfermedad de vía aérea superior, enfermedad de vía aérea inferior, neumotórax o infecciones pulmonares. Se incluyeron patologías tanto agudas como crónicas debido a que la intención del estudio fue evaluar todo el espectro de las neumopatías en pacientes con artritis reumatoide. En cuanto a los controles, fueron seleccionados aquellos que presentando artritis reumatoide y recibieran atención en la misma institución no presentaran las alteraciones mencionadas en imagen de tórax. Los datos se tomaron de historias clínicas magnéticas del Hospital Universitario de Santander. También se incluyeron los reportes de imágenes diagnósticas del departamento de radiología de la misma institución.

### Mediciones

Las variables medidas corresponden a datos de identificación, antecedentes personales, exposiciones respiratorias, medicamentos usados, síntomas, signos, laboratorios y actividad de la enfermedad (DAS28). En relación con estas, se incluyeron los valores de laboratorio que se solicitaron al ingreso hospitalario, así mismo los signos y síntomas registrados en la primera valoración.

### Cálculo de tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de muestra se realizó teniendo en cuenta la asociación reportada por Wang J. X. y Du C. G. quienes encontraron un Odds Ratio (OR) de 3,72 de presentar alteraciones pulmonares intersticiales en sujetos con factor reumatoideo positivo<sup>4</sup>. Se determinó un nivel de confianza del 95%, una potencia de 80% y una razón de 2 controles por cada caso. Por el método Kelsey se calculó un total de 42 casos y 83 controles para un total de 125 sujetos.

### Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó mediante frecuencias relativas y absolutas. Respecto a las variables cuantitativas se evaluaron mediante el test de Shapiro-Wilk para definir la normalidad de la distribución y dependiendo de lo obtenido se expresaron en medias y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos. Se realizó una comparación de grupos a través de los test Mann-Whitney o Fisher, se evaluó la asociación entre cada una de las variables independientes y el

desenlace calculando OR, intervalos de confianza del 95% (IC95%) y valores de p. Se escogieron las variables con mayor asociación, definida por una  $p < 0.20$  y se realizó una regresión logística con el fin de ajustar los OR crudos para disminuir la confusión. Respecto a los datos perdidos, se consideró excluir del análisis aquellas variables que tuvieran más del 20% de pérdidas.

## Resultados

### Análisis descriptivo

Se incluyó un total de 125 sujetos con artritis reumatoide, de los cuales 42 presentan alteraciones respiratorias siendo las más frecuentes la presencia de infección e hipertensión pulmonar; el resumen de la frecuencia de las alteraciones pulmonares se describe en la Tabla 1. La edad promedio fue mayor en los casos. En cuanto a los signos vitales encontramos que el promedio de la frecuencia cardíaca y respiratoria presentaron valores más elevados en los casos, mientras que la saturación de oxígeno presentó una media similar para casos y controles. Los paraclínicos para medir actividad de la enfermedad se encontraron alterados tanto en casos como en controles, siendo mayor los niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG) y DAS 28 en los casos. Similar comportamiento se observó en la duración de la artritis reumatoide, el índice tabáquico, frecuencia cardíaca, temperatura, leucocitos y Proteína C reactiva (PCR).

A diferencia de lo anterior los niveles de hemoglobina fueron menores en los casos, encontrando tendencias similares en las variables hematocrito y plaquetas.

Respecto a las variables cualitativas se encontró que tanto en casos como en controles predominó el sexo femenino. Las comorbilidades más frecuentes en el grupo de los casos fueron Hipertensión arterial (50%), falla cardíaca (30,95%), Infecciones pulmonares previas (30,95%) reflujo gastroesofágico (16,67%) e Hipotiroidismo (16,67%). En el grupo de los controles los antecedentes más frecuentes fueron Hipertensión arterial (30,13%), Reflujo gastroesofágico (15,66%) e Hipotiroidismo (14,46%).

En cuanto a los antecedentes toxicológicos, se encontró que la exposición a humo de leña, tabaquismo, alcoholismo y uso de drogas inhaladas fue mayor en los casos.

Los medicamentos más usados fueron los corticoides en los casos y controles predominando en este

**TABLA 1.** Frecuencia de las alteraciones pulmonares encontradas.

Complicación pulmonar	n	Porcentaje
Infección Pulmonar	23	54,76
Hipertensión Pulmonar	21	50
Neumonitis Intersticial	14	33,33
Derrame pleural	13	30,95
Enfermedad vía aérea Inferior	8	19,05
Pleuritis	7	16,77
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto	5	11,9
TEP	2	4,76
Enfermedad vía aérea superior	2	4,76
Hemorragia alveolar	1	2,38
Disfunción Diafragmática	1	2,38
Neumotórax	1	2,38

último grupo. Otros medicamentos frecuentemente usados tanto en los casos como en los controles fueron el metotrexate, cloroquina, Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y leflunomida.

Los síntomas más encontrados en los casos fueron disnea, tos y fiebre; mientras que en los controles los síntomas más comunes fueron malestar general, disnea y tos. Al examen físico se encontraron ruidos respiratorios anormales predominantemente en los casos.

La clasificación de la actividad de la enfermedad evaluada por el DAS 28 mostró mayor remisión en los controles, al igual que actividad de la enfermedad leve y moderada. La clasificación de la actividad de la enfermedad como severa fue mayor en los casos.

En la Tabla 2 se resume el análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas evaluadas.

Debido a la pérdida de datos mayor al 20% de las variables factor reumatoideo, anticuerpos anticitrulina, tirajes, temperatura y tensión arterial, se decidió la exclusión de estas variables del análisis.

### Análisis Bivariado

Se encontraron 28 variables independientes con  $p < 0,05$ . Respecto a la edad mayor a 65 años se encontró un OR de 2,64 con significancia estadística dada por una  $p = 0,01$ , junto con el género masculino que muestra en OR de 3,27 con una  $p = 0,0096$ .

Antecedentes como falla cardíaca, infecciones pulmonares previas, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, tabaquismo, consumo de alcohol y exposición a humo de leña se asocian con la presentación de alteraciones pulmonares con un OR de 11,95 ( $p = 0,0000$ ), OR de 36,75 con ( $p = 0,0000$ ), OR de 2,32 con ( $p = 0,0003$ ),

OR de 11,08 con ( $p = 0,0099$ ), OR de 4,68 con ( $p = 0,0014$ ), OR de 5,33 con ( $p = 0,0140$ ) y OR de 5,20 con ( $p = 0,0005$ ), respectivamente.

En cuanto al uso de medicamentos, se encuentra el manejo con AINES y Leflunomida como factores que se asocian a menor frecuencia de presentación de alteraciones respiratorias con un OR de 0,36, con un intervalo de 0,016 a 0,79 y una  $p = 0,0091$  y OR de 0,42 con intervalo de 0,18 - 0,94 con  $p = 0,0313$ , respectivamente.

Los síntomas con relación estadísticamente significativa fueron disnea con OR de 32,17 ( $p = 0,0000$ ), fiebre con OR de 18,13 ( $p = 0,0000$ ), esputo no purulento con OR de 5,33 ( $p = 0,0140$ ), pérdida de peso con OR de 11,04 ( $p = 0,0005$ ), hemoptisis con OR de 8,63 ( $p = 0,0294$ ), tos con un OR de 13,36 ( $p = 0,0000$ ) y el malestar general con OR 11,73 ( $p = 0,0009$ ).

Los signos vitales que se asociaron con la presencia de alteraciones respiratorias de paciente con artritis fueron la frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por min y respiratoria mayor a 17 respiraciones por min con un OR de 7,26 ( $p = 0,0001$ ) y OR de 4,80 con ( $p = 0,0015$ ) respectivamente; la saturación de oxígeno mayor a 94% la encontramos como factor protector dado por un OR 0,16 con IC95% de 0,03 a 0,84 y ( $p = 0,0159$ ).

Las hallazgos clínicos con una fuerte relación estadística fueron ruidos respiratorios anormales con OR de 80,99 y ( $p = 0,0000$ ), roncus con OR de 13,66 ( $p = 0,0032$ ) y disminución de ruidos respiratorios con OR de 49,02 con ( $p = 0,0000$ ).

Igualmente se encontró relación estadísticamente significativa en la VSG mayor a 22 con un OR de 4,46 ( $p = 0,0039$ ), Hemoglobina mayor a 10 con OR 0,22 ( $p = 0,0028$ ), hematocrito mayor a 35 con un OR de 0,20 ( $p = 0,0031$ ) y actividad

**TABLA 2.** Análisis descriptivo. Variables cuantitativas y cualitativas

Variable	Casos (n = 42) n, (%)	Controles (n = 83) n, (%)	Valor P
Identificación			
Sexo (n = 125)			0,0083
Mujeres	28 (66,67%)	72 (86,75%)	
Hombres	14 (33,33%)	11 (13,25%)	
Edad (n = 125) (media, DS)	60,19 (17,15)	53,15 (14,12)	0,0231
Duración de la enfermedad en meses (n = 125) (mediana, RIQ)	6,5 (10)	5 (7)	0,3047
Antecedentes			
Falla cardiaca (n = 125)	13 (30,95%)	3 (3,61%)	< 0,0001
Infecciones pulmonares previas (n = 125)	13 (30,95%)	1 (1,20%)	< 0,0001
Tabaquismo (n = 125)	14 (33,33%)	8 (9,64%)	0,0011
Índice tabáquico (n = 22) (Mediana, RIQ)	20 (18)	2,5 (4,25)	0,0268
Humo de leña (n = 125)	15 (35,71%)	8 (9,64%)	0,0004
Tratamiento			
Corticoide (n = 125)	31 (73,81%)	71 (85,57%)	0,1113
Metotrexate (n = 125)	28 (66,67%)	58 (69,88%)	0,7153
AINE (n = 125)	14 (33,33%)	48 (57,83%)	0,0100
Leflunomida (n = 125)	11 (26,16%)	38 (45,78%)	0,0348
Síntomas y signos			
Disnea (n = 125)	31 (73,81%)	9 (10,84%)	< 0,0001
Fiebre (n = 125)	17 (40,48%)	3 (3,61%)	< 0,0001
Esputo no purulento (n = 125)	7 (16,67%)	3 (3,61%)	0,0114
Hemoptisis (n = 125)	4 (9,52%)	1 (1,20%)	0,0256
Tos (n = 125)	26 (61,90%)	9 (10,84%)	< 0,0001
Frecuencia cardiaca (n = 120) (mediana, RIQ)	85 (23)	78 (12)	0,0007
Frecuencia respiratoria (n = 118) (mediana, RIQ)	20 (5)	18 (3)	< 0,0001
Saturación de oxígeno (n = 110) (Mediana, RIQ)	95 (3)	96 (4)	0,0806
Ruidos respiratorios anormales (n = 125)	28 (66,67%)	2 (2,41%)	< 0,0001
Laboratorios			
Hemoglobina (n = 115) (media, DS)	10,15 (2,43)	11,54 (1,82)	0,0080
Hematocrito (n = 115) (media, DS)	31,36 (6,98)	36,95 (5,33)	0,0021
Proteína C Reactiva (n = 118) (Mediana, RIQ)	58,4 (78,8)	12 (90)	0,0131
Velocidad de sedimentación globular (n = 125) (mediana, RIQ)	58 (78)	28 (24)	< 0,0001
Actividad de la enfermedad			
DAS 28 (n = 125) (media, DS)	5,28 (1,36)	4,16 (1,28)	< 0,0001
Enfermedad en remisión (n = 125)	1 (2,38%)	11 (13,25%)	0,0522
Enfermedad con actividad leve (n = 125)	2 (4,76)	5 (6,02%)	0,7728
Enfermedad con actividad moderada (n = 125)	17 (40,48%)	49 (59,04%)	0,0505
Enfermedad con actividad severa (n = 125)	22 (52,38%)	18 (21,69%)	0,0005

severa de la enfermedad (DAS 28 mayor a 5,1) con un OR de 4,63 ( $p = 0,0001$ ). La información del análisis bivariado y multivariado se resume en la tabla número 3.

### Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se tomaron las variables con un valor de  $p$  en el análisis bivariado menor de 0,2. Se realizó una regresión logística multivariada en la que se fueron retirando variables hasta encontrar variables con significancia estadística.

En este análisis se encontraron 6 variables con significancia estadística asociadas a la presentación de alteraciones respiratorias en pacientes con artritis reumatoide. Las variables que se encontraron fueron: edad mayor a 65 años ( $p = 0,05$ ), exposición a humo de leña ( $p = 0,02$ ), consumo de

AINES ( $p = 0,038$ ), presencia de tos ( $p = 0,001$ ), presencia de disnea ( $p = 0,001$ ) y actividad severa de la enfermedad medida por la escala DAS 28 ( $p = 0,001$ ).

En la Tabla número 3 se resumen las variables del análisis multivariado con los OR ajustados

### Discusión

La artritis reumatoide y sus complicaciones sistémicas, entre estas sobresaliendo las alteraciones pulmonares representan una de las principales causas de discapacidad en nuestro medio, siendo la segunda causa de pérdida de años productivos en Colombia<sup>11</sup>.

El presente estudio buscó determinar las variables que se asocian a presentar estas afecciones y de esta forma contribuir a la identificación tem-

**TABLA 3.** Análisis bivariado y multivariado

Variable	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
Edad mayor a 65 años	2,64	1,16-5,96	3,98	1,09-14,50
Exposición a Humo de Leña	5,20	1,98-13,66	2,4	1,34-5,70
Consumo de AINEs	0,36	0,16-0,79	0,24	0,07-0,81
Tos	13,36	5,26-33,89	9,31	2,54-34,07
Disnea	23,17	8,73-61,47	7,39	2,27-24,05
Actividad severa (DAS 28 mayor 5,1)	4,63	2,09-10,26	7,97	2,34-27,14

prana de pacientes en riesgo y así tomar medidas preventivas y terapéuticas oportunas para disminuir el impacto. Uno de sus principales objetivos es iniciar una línea de estudio de las alteraciones pulmonares en pacientes con enfermedades del colágeno dado que a nivel local no contamos con estudios relevantes.

Uno de los principales factores de riesgo encontrados para la presentación de alteraciones pulmonares en pacientes con AR, fue la edad mayor a 65 años con una probabilidad aumentada de 3,98 veces más respecto a los sujetos menores de 65 años. En estudios similares como el realizado por Yin Y. y cols<sup>12</sup> se encontró un aumento del riesgo de presentar alteraciones pulmonares con un OR de 1,06 al evaluar la edad de los sujetos.

Las enfermedades pulmonares preexistentes también muestran una fuerte asociación de riesgo. En una investigación japonesa<sup>13</sup> se encontró un OR de 8,17 mientras que nuestro estudio reportó casi tres veces más de riesgo de presentar infecciones pulmonares con esta condición previa con un OR de 36,75. La diferencia en la magnitud de la medida puede estar dada por la diferencia en el tamaño de muestra y en la baja prevalencia de infecciones pulmonares previas en los sujetos controles de nuestro estudio.

En cuanto a antecedentes toxicológicos como el tabaquismo encontramos hallazgos similares de asociación de riesgo en diferentes estudios, como el citado anteriormente realizado por Sawada T y col<sup>13</sup> quienes encontraron un OR de 3,97, otra investigación realizada por Mori S et al<sup>14</sup> determinó un OR de 2,78. En nuestro estudio se asoció el tabaquismo con un aumento de la posibilidad de presentar el evento de interés en 4,68 veces más respecto a quienes nunca fumaron. En Colombia, la exposición a humo de biomasa, es una importante etiología y contribuyente a múltiples enfermedades pulmonares; no se encontraron datos al respecto en los estudios revisados, sin embargo, en el nuestro se encontró asociación estadísticamente significativa

con la presencia de alteraciones pulmonares tanto en el análisis bivariado como en el multivariado, lo que indica la fuerza de asociación de la exposición con la presentación del desenlace. Los hallazgos encontrados anteriormente pueden ser explicados por los mecanismos fisiopatológicos respiratorios ya descritos en la literatura por el tabaquismo y humo de leña, los cuales causan alteraciones similares en los pacientes con artritis reumatoide que tienen una reacción inmune modificada de base, llevando a mayor compromiso del aparato respiratorio por inflamación y remodelación de la arquitectura pulmonar.

En el último estudio mencionado<sup>14</sup> también encontraron un factor de riesgo aumentado en 5,18 veces en aquellos pacientes que presentaban ruidos respiratorios alterados, en nuestro estudio se encontró una asociación más fuerte de riesgo con estas variables dado por presentación de roncus con un OR de 13,66 y disminución de ruidos respiratorios con un OR de 49,02. Aunque se encuentra asociación similar, la magnitud si difiere debido probablemente a que existen pocos controles de nuestro estudio con alteraciones en los ruidos respiratorios

En cuanto a los medicamentos usados en artritis reumatoide, en el trabajo realizado por Alarcon GS, et al<sup>15</sup> determinaron que el uso de medicamentos modificadores de la enfermedad aumentaba el riesgo de presentar lesión pulmonar. Esta información concuerda con el estudio realizado por Sawada et al<sup>13</sup>, donde concluyen que el uso de leflunomida se asocia con mayor probabilidad de presentar enfermedad pulmonar intersticial. Sin embargo, en nuestro estudio se encontró significancia estadística, pero con disminución del riesgo con el uso de Leflunomida y AINEs, los demás medicamentos no presentaron asociación estadística. Respecto a la discrepancia con la Leflunomida podría darse por la presencia de un bajo tamaño de muestra, por el diseño del estudio o debido a diferencias intrínsecas en las poblaciones a estudio. Con los

AINEs, esta asociación podría deberse a que los pacientes quienes controlan los síntomas con estos medicamentos presentan menor actividad inflamatoria y por lo tanto las alteraciones sistémicas son menores.

Los paraclínicos son importantes en los pacientes con artritis y han ayudado a predecir la presencia de alteraciones pulmonares en estudios previos. Alarcon, G. S.<sup>15</sup> y cols encontraron asociación con hipoalbuminemia, Yin Y. et al<sup>11</sup> y Wang J. X. y cols<sup>5</sup> hallaron relación estadísticamente significativa con la presencia de anticuerpos anticitrulina y niveles de factor reumatoideo. En nuestro estudio la significancia estadística fue encontrada con la hemoglobina, hematocrito y VSG. Lo encontrado respecto a la hemoglobina y hematocrito podría ser similar al hallazgo de Alarcon GS y col debido a que fisiológicamente no explican la presencia de alteraciones pulmonares, sin embargo, sí indican la presencia de afección sistémica de la enfermedad.

Respecto a la VSG consideramos un hallazgo muy valioso ya que es uno de los paraclínicos con los cuales se determina la actividad de la enfermedad y al encontrar este hallazgo podemos sugerir que a mayor actividad inflamatoria mayor probabilidad de encontrar alteraciones pulmonares en estos pacientes. La falta de asociación con el factor reumatoideo y anticuerpos anticitrulina en nuestro estudio se debe principalmente a la pérdida de información en dichas variables. El DAS 28 y la clasificación como actividad severa reflejan el compromiso sistémico de la artritis reumatoide, ya que con nuestro estudio es posible afirmar que los sujetos que presentan una mayor puntuación en la escala DAS 28 y por lo tanto mayor clasificación de la actividad de la enfermedad tienen un riesgo aumentado de presentar alteraciones pulmonares.

El presente estudio tiene como principal fortaleza el ser el primero en su tipo en la región y por lo tanto genera información importante respecto a las alteraciones pulmonares en pacientes con artritis reumatoide del nororiente colombiano y por lo mismo se pueden generar hipótesis y futuros estudios.

Como desventaja se encuentra que al ser un estudio de casos y controles puede existir sesgo de selección y al ser retrospectivo puede presentar sesgo de información, para lo cual se realizó validación de la información por parte de un evaluador externo. Adicionalmente la confusión presentada en el estudio se mitigó mediante la realización de

ajuste de los OR en el análisis multivariado. Por su parte el sesgo de clasificación fue reducido al tomar lectura de las imágenes de tórax realizadas por especialistas en el tema.

El análisis multivariado relacionado con el riesgo aumentado de presentar alteraciones pulmonares en pacientes con artritis reumatoide fue estadísticamente significativo para edad mayor a 65 años, exposición a humo de leña, presencia de tos, disnea y actividad severa de la enfermedad medido por DAS 28 y presentó menor riesgo de desarrollo de estas complicaciones con el uso de AINES. Teniendo en cuenta que las variables exposición a humo de leña y consumo de AINES como factor de riesgo y protector respectivamente, no han sido descritas en la literatura consideramos imperativo realizar futuros estudios con diseños epidemiológicos que permitan disminuir los sesgos planteados para poder corroborar las hipótesis planteadas en el presente manuscrito.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

## Bibliografía

1. Gomez C, Bonilla H, Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno, Archivos de bronconeumología 2013; 49: 249-60.
2. Anaya JM, Correa P, Mantilla RD. Prevalencia y severidad de la artritis reumatoidea en la población afrocolombiana de Quibdó. Acta médica Colombiana 1998; 23(6): 322-33.
3. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2009; 11(3): 229.
4. Assayag D, Ryerson C. Determining Respiratory Impairment in ConnectiveTissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. Rheum Dis Clin N Am, 2015: 1-11.
5. 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: 708-715.
6. Antin-Ozerk D, Evans J, Rubinowitz A. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clin Chest Med 31 (2010) 451-478.
7. Fischer A, Bois R. Intertitial lung disease in connective tissue disorders. Lancet 2012; 380: 689-98.
8. Baggenstoss AH, Rosenberg EF. Visceral lesions associated with chronic infectious (rheumatoid) arthritis. Arch Pathol 1943; 35: 503.
9. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, doubleblind, randomized, controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1999; 42(6): 1194-203.
10. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(6 Pt 1): 1851-6.

11. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea . Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias, 2014: 26- 28.
12. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, et al. (2014) Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Is Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. PLoS ONE 9(4): e92449. doi:10.1371/journal.pone.0092449
13. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48: 1069-1072.
14. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2011; 21(2): 164-173.
15. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med*. 1997 Sep 1; 127(5): 356-64.