

## **Afección pulmonar en pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio**

Zaragoza-Valdez Doris L., González-Díaz Verónica, Figueroa-Sánchez Mauricio, Ortiz-Peregrina José Raúl, Tejeda-Andrade Julio César, Contreras-González Uzziel, Rivadeneyra-Macías Adriana, Cerpa-Cruz Sergio, Gutiérrez-Ureña Sergio Ramón y Martínez-Bonilla Gloria.

### **Autor para correspondencia**

Doris L. Zaragoza Valdez. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.  
Contacto al correo electrónico: [dolzaval@gmail.com](mailto:dolzaval@gmail.com)

**Palabras clave:** Artritis Reumatoide, Reciente inicio, Afección pulmonar, Enfermedad pulmonar intersticial.  
**Keywords:** rheumatoid arthritis, recent diagnosis, pulmonary affection, interstitial lung disease.



## Afección pulmonar en pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio

Zaragoza-Valdez DL<sup>a</sup>, González-Díaz V<sup>a</sup>, Figueroa-Sánchez M<sup>b</sup>, Ortiz-Peregrina JR<sup>c</sup>, Tejeda-Andrade JC<sup>b</sup>, Contreras-González U<sup>c</sup>, Rivadeneyra-Macias A<sup>c</sup>, Cerpa-Cruz S<sup>a</sup>, Gutiérrez-Ureña SR<sup>a</sup>, Martínez-Bonilla G<sup>a</sup>.

### Resumen

#### Introducción

La artritis reumatoide (AR) presenta manifestaciones extra-articulares (mEA), de los cuales el pulmón es los más importantes, incluyendo a la enfermedad pulmonar intersticial (ILD). La AR relacionada a ILD (AR-ILD) tiene frecuencia de 1-58%, su etiopatogénesis es multifactorial. Estudios previos han reportado alteraciones de radiografía de tórax en 15%, de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) en 5-15% y de la tomografía pulmonar de alta resolución (TACAR) en 80%. De acuerdo al consenso de clasificación para Neumonías Intersticiales Idiopáticas de la Sociedad Americana de Tórax, el patrón usual y el no específico son los más comunes en AR. El pronóstico es malo a corto plazo. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de afección pulmonar en AR de reciente inicio, clasificar alteraciones por TACAR y DLCO, además de establecer correlación con características clínicas y de laboratorio, actividad, espirometría.

#### Material y Métodos

Es un estudio transversal analítico que incluyó pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio. Se registraron datos clínico-demográficos, de laboratorio, actividad de enfermedad, radiografías de manos y pies, TACAR, espirometría y DLCO.

#### Resultados

Se incluyeron 28 pacientes, 93% mujeres, duración media de enfermedad 1.8 años. DAS28-PCR  $2.8 \pm 1.11$ . Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado (APCC) positivo en 85% y Factor Reumatoide (FR) en 96%. Espirometrías normales, uno con disminución ligera de DLCO. 25% erosión en pies y 7% en manos; TACAR anormal en 32%: 20% patrón usual y 12% nódulos subpleurales (Nsp); todas con extensión <25%. No se encontró correlación entre DLCO, APCC, FR, erosiones y DAS28. Las anomalías tomográficas de ILD no se correlacionaron con tabaquismo, actividad de la enfermedad y anticuerpos.

#### Discusión

Este estudio pudiera ser uno de los primeros en México que evalúan la frecuencia de la AR-ILD de inicio temprano y por los hallazgos encontrados sugerimos que rutinariamente se realice TACAR al momento del diagnóstico con monitoreo periódico.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoide, Reciente inicio, Afección pulmonar, Enfermedad pulmonar intersticial.

a.Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b.Servicio de Radiología e Imagenología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

c.Servicio de Neumología. Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

#### Autor para correspondencia

Doris L. Zaragoza Valdez. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: dolzavai@gmail.com

# Pulmonary affection in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis

## Abstract

### Introduction.

*Rheumatoid Arthritis (RA) has many extra articular manifestations and lungs seem to be one of the most important sites, including interstitial lung disease (ILD). RA-associated ILD is reported in 1 to 58% of patients. Previous studies have described abnormal chest x-rays in 15% of cases, diffusion capacity of lungs for carbon monoxide (DLCO) alterations from 5 to 15% and lung high resolution computed tomography (HRCT) in 80% of patients. The main goal was to determine the frequency of pulmonary affection in recently diagnosed RA and classify by DLCO and HRCT. Secondly, we want to establish a relation between laboratory and clinical characteristics, activity, spirometry and DLCO.*

### Material and Methods.

*This is a transversal and descriptive study including recently patients with recent RA diagnosis. Registered data include clinical, demographic, laboratory and disease activity data, along with hands and feet x-rays, HRCT, spirometry and DLCO.*

### Results.

*28 patients, 93% women, mean sickness duration of 1.8 years. DAS-28-CRP  $2.8 \pm 1.11$ . The frequency of abnormal lung HRCT was 32% (n=8): 20% usual pattern and 12% subpleural nodules. No relation was found between DLCO, CCPA, RF, erosions and DAS-28. Tomographic abnormalities in ILD were not related to smoking, disease activity or antibodies.*

### Discussion.

*This may be one of the first studies in Mexico to evaluate the frequency of early RA-associated ILD. Based on this data we suggest routine monitoring with lung HRCT in every patient.*

**Key Words:** *rheumatoid arthritis, recent diagnosis, pulmonary affection, interstitial lung disease.*

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria que afecta al 1% de la población mundial y en la población mexicana hasta el 1.6%, daña principalmente las articulaciones produciendo dolor, inflamación, erosiones, disminución en la calidad de vida y supervivencia.<sup>1,2</sup>

La AR puede complicarse con diferentes manifestaciones extra-articulares (mEA). El pulmón se encuentra entre los blancos más importantes de mEA. Su espectro incluye expresiones como enfermedad pleural, nódulos reumatoides, síndrome de Caplan, bronquiectasias y particularmente enfermedad pulmonar intersticial. Se consideran severas a las vasculitis, pericarditis y pleuritis, las cuales se observan más en pacientes con nódulos reumatoides; éstas complicaciones históricamente se relacionan con enfermedad de larga evolución.<sup>3</sup>

La ILD se ha reportado en diferentes estudios con una frecuencia que va del 1-58%. El primer reporte de correlación entre fibrosis pulmonar y AR fue publicado en 1948 por Ellman y Ball, quienes describieron a tres pacientes con poliartritis y neumonitis intersticial con fibrosis crónica en sus autopsias. Desde esa primera descripción se ha hecho claro que la enfermedad intersticial pulmonar (ILD) asociada a AR actualmente incluye un gran espectro de trastornos que varían en su presentación clínica, patología y pronóstico. En los años

siguientes varios autores han señalado la relevancia de AR-ILD, la cual en la actualidad es ampliamente aceptada como una manifestación extra articular con un gran impacto en el pronóstico de la enfermedad.<sup>1</sup>

La etiopatogénesis de AR-ILD no se comprende completamente, aunque se han involucrado factores genéticos, serológicos y ambientales.<sup>1</sup> En cuanto a los hallazgos paraclínicos de la misma, en el caso de la radiografía de tórax se reporta alteración del 1-5%; la difusión de monóxido de carbono (DLCO) parece ser el parámetro más sensible, a pesar de ello la prevalencia de procesos restrictivos y disminución de la misma, es de apenas 5-15%; con respecto a la tomografía pulmonar de alta resolución (TACAR) se reporta una alta sensibilidad para la ILD, puede ser anormal en más del 80% de pacientes pero no se correlaciona con la clínica, radiografía o pruebas de función pulmonar (PFP) en la mayoría de los estudios. Entre los hallazgos más comunes que se reportan están bronquiectasias, nódulos pulmonares, atrapamiento aéreo, vidrio despolido, panalización y opacidades reticulares. La afección pulmonar es la tercera causa de muerte en pacientes con AR después de infección y enfermedad cardiovascular. El pronóstico de los pacientes con ILD es malo, con sobrevida de 3.5 años y a los 5 años la tasa de supervivencia es de 39%.<sup>4</sup>

## Objetivo

El objetivo principal fue determinar la frecuencia de afección pulmonar en AR de reciente inicio, describir y clasificar las alteraciones y daño pulmonar por TACAR, DLCO y espirometría, el objetivo secundario fue establecer correlación entre TACAR, características demográficas, actividad de la enfermedad, anticuerpos, espirometría y DLCO.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico, el muestreo fue simple no estratificado, a conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que de manera consecutiva acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" en el periodo comprendido de Julio 2014 a Diciembre 2015 y que aceptaron participar. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, que cumplieran criterios ACR 2010 para AR con menos de tres años de inicio de los síntomas y que tuvieran por lo menos 2 de 3 estudios evaluados (DLCO, espirometría, TACAR); se excluyeron pacientes que por problemas técnicos, no se realizaran la TACAR, espirometría o DLCO, pacientes con diagnóstico ya establecido de ILD, con presencia de otra enfermedad pulmonar, sobre posición con otras enfermedades autoinmunes, proceso neoplásico maligno, antecedente de radio/quimioterapia, con factor de riesgo ocupacional (exposición a carbón y sílice), embarazo y AR seronegativa.

Se registraron datos clínicos (edad, sexo, talla, peso, IMC, actividad de la enfermedad DAS28-VSG y DAS28-PCR: remisión  $\leq 2.6$ , actividad baja  $>2.6-3.2$ , actividad moderada  $>3.2-5.1$ , actividad alta  $>5.1$ , duración de la enfermedad, manifestaciones clínicas extraarticulares, presencia o ausencia de síntomas respiratorios y tratamiento actual), demográficos y de laboratorio; índice tabáquico (riesgo de enfermedad pulmonar intersticial  $\geq 20$  paquetes/año), índice de exposición a leña (riesgo de enfermedad pulmonar  $\geq 200$  horas/año), exámenes de laboratorio (FR, APCC, biometría hemática, PCR y VSG). Se realizó Rx de manos y pies para valorar erosiones y TACAR (equipo SOMATOM Definition AS VA44A, Somaris/7 syngo CT 2012B), la cual se realizó durante el final de la espiración, en posición prona con cortes de 1 mm, éstas fueron interpretadas de forma cegada por médicos radiólogos. La afectación pulmonar fue valorada como: 0 = No afección, 1 = Afección de  $<26\%$ , 2 = Afección de  $26-50\%$ , 3 = Afección de  $51-75\%$  y 4 = Afección de  $76-100\%$ ; se registraron hallazgos encontrados y se reportaron como presencia/ausencia de bronquiectasias, nódulos pulmonares, atrapamiento aéreo, vidrio despulido, líneas septales, panalización y opacidades reticulares; se utilizó la clasificación de 2002 de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria para distinguir patrones radiográficos: Neumonía intersticial usual, Neumonía intersticial no específica, Neumonía organizada, Daño alveolar difuso, Bronquiolitis respiratoria, Neumonía intersticial descamativa, Neumonía intersticial linfocítica; se hizo un apartado en caso de encontrar datos de Neumonía descamativa y bronquiolitis relacionada a enfermedad pulmonar intersticial para relacionar con tabaquismo. Se

realizaron pruebas de función pulmonar: espirometría y DLCO (equipo marca Viasys, modelo Jeager Master Screen Body, software Labmanager V5.3.0), las medidas se hicieron según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax, se evaluó espiración forzada en un segundo ( $FEV_1$ ), capacidad vital forzada (FVC), capacidad pulmonar total (TLC) las cuales fueron interpretadas de forma cegada por médico neumólogo, se estimaron alteraciones obstructivas y restrictivas, la DLCO se determinó en porcentajes ( $>75\%$  normal,  $61-75\%$  disminución leve,  $51-60\%$  disminución moderada,  $<50\%$  disminución severa de difusión).

## Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de la información mediante el cálculo de promedios, frecuencias absolutas, proporciones, media, mediana y desviación estándar de acuerdo a la distribución de la muestra. Se utilizó estadística no paramétrica dada la distribución anormal de los datos. Se utilizó Rho de Spearman para correlación de variables. Se tomó como significativo el valor de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS® versión 21.

## Resultados

Se incluyeron 29 pacientes, de los cuales una se excluyó debido a que se embarazó; siendo 28 pacientes en total los que se evaluaron. Características demográficas: 26 fueron femeninas ( $93\%$ ), edad  $41 \pm 10.6$  años (rango 17-58 años). Las características clínicas se describen en la Tabla 1. La actividad de la enfermedad fue baja a moderada (Tabla 2).

No se reportó disnea ni se auscultaron estertores a la exploración física, sólo un paciente tuvo índice tabáquico de 20 paquetes/año, sin alteración de TACAR, espirometría o DLCO; ninguno tuvo el riesgo por índice de exposición al

Tabla 1. Características clínicas

Característica	N (% o rango)
Manifestaciones extra articulares	
Nódulo reumatoide antebrazo	1 (3.5)
Manifestaciones Pulmonares	
Tos	1 (3.5)
Duración de AR (años)	$1.8 \pm 0.66$ (158-1069)
Tabaquismo	18
media $\pm$ DE (rango)	
Índice tabáquico (paquetes/año)	5.22 (0.0004-20)
Índice de exposición (horas/año)	16.82 (0.48-40)
Índice de masa corporal ( $kg/m^2$ )	$27.26 \pm 4.5$ (18-38.8)

AR, artritis reumatoide.



Tabla 2. Actividad de la enfermedad

Actividad	DAS 28-VSG	DAS 28-PCR
Media	3.42 ± 1.27 (1.55-7.47)	2.8 ± 1.11 de (1.58 a 6)
Remisión	9 (32%)	14 (50%)
Baja	3 (11%)	5 (8%)
Moderada	15 (53.5%)	8 (28.5%)
Alta	1 (3.5%)	1 (3.5%)

humo de leña.

#### Características bioquímicas

Todos los pacientes tuvieron positividad a FR, APCC o ambos. A 26/28 pacientes se les realizó APCC, de los cuales el 85% estuvieron positivos con un promedio de  $183 \pm 415$  (1-2000). FR positivo en 96% de los pacientes, con un promedio de  $180 \pm 394$  (0-2122).

#### Pruebas de función pulmonar

Se realizó espirometría en 25/28 pacientes, las cuales fueron normales en todos; se realizó DLCO a 24 (86%), de los cuales 1 (4.1%) tuvo disminución ligera (70.9% de difusión).

#### Características radiológicas

El 25% de los pacientes presentaban enfermedad erosiva en pies y el 7% en manos. Se realizó TACAR a 25/28 (89%) pacientes, 8/25 (32%) fue anormal: 12% nódulos subpleurales y 20% patrón usual, uno de éstos pacientes tenía nódulo y opacidad reticular (Tabla 3); estas alteraciones fueron menores al 25%.

Al realizar el análisis de correlación, no se encontró entre anticuerpos APCC, erosiones radiográficas ni actividad de la enfermedad con DLCO. Las anomalías tomográficas de ILD no se correlacionaron con tabaquismo, exposición a humo de leña, actividad de la enfermedad, anticuerpos APCC ni FR positivo.

## Discusión

Ha sido estimado que casi el 50% de los pacientes con AR desarrollarán algún tipo de anomalía respiratoria durante su vida. Se conoce que la afección pulmonar se puede presentar en los primeros 10 años de inicio de la enfermedad, sin embargo pocos estudios han valorado su frecuencia en AR de reciente inicio.<sup>6</sup> Por otra parte, en un estudio de Toyoshima y cols. se colocó a la enfermedad pulmonar como la segunda causa de muerte en pacientes con AR teniendo 20% ésta afectación, a diferencia de otros autores que la ponen en tercer lugar después de infecciones y enfermedad cardiovascular.<sup>7</sup>

Por lo anterior y debido a que se desconoce la prevalencia de AR-ILD en México; en éste estudio se investigó la frecuencia de enfermedad pulmonar en pacientes con AR de reciente inicio y su correlación con las variables clínicas y demográficas.

Encontramos una frecuencia de enfermedad pulmonar por TACAR de 32% en nuestra población con AR de reciente inicio, de estos 5/25 (20%) tuvieron datos de ILD con patrón

Tabla 3. Descripción hallazgos tomográficos

Paciente	Descripción
1	Opacidad reticular basal, engrosamiento intersticial
2	Opacidad reticular con bronquiectasias distales
3	Opacidad reticular, engrosamiento intersticial
4	Opacidad reticular y nódulo subpleural <5mm
5	Nódulos subpleurales <5mm posteromediales y basal derecho
6	Nódulos subpleurales <5mm en lóbulo superior y base pulmonar izquierda
7	Nódulos subpleurales <1cm apicales
8	Engrosamiento subpleural apical y bibasal

usual, lo cual se asemeja a los resultados del estudio realizado por Clive A. Kelly y cols. en el cual encontraron evidencia por TACAR de ILD en 16-25% de los pacientes y fue la causa del 6% de muertes por AR; probablemente esta complicación ha ido aumentando en prevalencia, debido a nuevos métodos diagnósticos y a mayor conocimiento sobre la enfermedad.<sup>8</sup>

Encontramos nódulos subpleurales en 4 de nuestros pacientes de los cuales 1 presentaba opacidad reticular sugestiva de patrón usual. Al respecto en el estudio por Yu-Qing Zou y cols. encontraron nódulos subpleurales en 11.82% de los pacientes estudiados, los cuales fueron más comunes en los tratados con metotrexate y/o leflunomida que los que no tomaban éstos medicamentos; sin embargo, en nuestro estudio el 100% de los pacientes tomaban metotrexate y es de resaltar que no hubo correlación.<sup>9</sup> Y en el estudio por Gómez Herrero y cols. se reportan 5 casos de nódulos pulmonares en AR, dos de los casos tenían localización subpleural, uno de ellos tenía artritis establecida y el segundo desarrolló AR posterior a la aparición de los nódulos, a todos se les realizó biopsia pulmonar siendo compatible con nódulos reumatoides, esto sugiere que las alteraciones tomográficas encontradas en nuestros pacientes pudieran ser también secundarias a la enfermedad, por lo que se les deberá dar seguimiento estrecho.<sup>10</sup>

En nuestro estudio se encontró 20% de afectación pulmonar intersticial, con datos de patrón usual; las características de TACAR en AR están bien definidas y el patrón usual se ha correlacionado con hallazgos histológicos,<sup>11</sup> por lo cual hoy en día no es necesario como método diagnóstico realizar biopsia pulmonar; además las opacidades reticulares, panalización y engrosamiento subpleural son característicos del patrón usual y ha sido previamente informado que el uso de TACAR puede diferenciar el subtipo de ILD.

Las pruebas de función pulmonar son sensibles pero no específicas, en nuestro estudio encontramos que ni la espirometría ni la DLCO correlacionan con hallazgos

tomográficos de ILD, aunque la paciente que tuvo disminución leve de la difusión de monóxido de carbono no tiene TACAR para comparar los datos encontrados, se ha documentado que simultáneamente existen pruebas de funcionamiento pulmonar normales y TACAR alteradas asociándose esto con mejor pronóstico; por lo cual, también es esencial en éstos pacientes dar un seguimiento con espirometría y DLCO como herramienta para monitorizar la progresión de la enfermedad.

Estudios de AR de reciente inicio han encontrado relación entre AR-ILD con edad avanzada, aumento en VSG y el HAQ en un grupo de 52 pacientes, también incluyen sexo masculino, tabaquismo, anticuerpos APCC y factor reumatoide positivo, hallazgos que no fueron vistos en nuestro grupo de estudio, por lo contrario llama la atención que tenían actividad de la enfermedad baja a moderada, eran en promedio menores de 60 años y en general no tenían mEA.<sup>8</sup>

Los cambios pulmonares encontrados no se relacionaron con tabaquismo, ya que sólo dos pacientes con alteraciones en TACAR tenían antecedente de tabaquismo y ambos tenían índices tabáquicos bajos (0.15 y 0.75 paquetes/año), lo cual difiere de lo previamente reportado en lo cual se demuestra al tabaquismo como factor de riesgo para desarrollo de ILD ya que puede precipitar la citrulinización *in situ* en pulmón, generando anticuerpos en etapas tempranas de la enfermedad, esto altera la expresión enzimática pulmonar e inicia una respuesta anormal en individuos genéticamente susceptibles.<sup>12</sup> En nuestro estudio no se encontró relación entre tabaquismo y enfermedad pulmonar intersticial; aunque se ha informado que el tabaquismo se asocia al desarrollo de AR-ILD, ha sido evidenciado en su mayoría al género masculino lo que pudiera contribuir con el aumento en la frecuencia de AR-ILD en hombres.<sup>13</sup>

Nuestros resultados muestran la presencia de FR y títulos elevados de APCC en pacientes que presentaron datos de enfermedad pulmonar, aunque no tuvieron una correlación estadísticamente significativa.

El pronóstico de AR-ILD se ha reportado como pobre en estudios previos con una supervivencia media de 3 años desde el diagnóstico de AR-ILD; es aquí cuando toma mayor importancia la TACAR, la cual puede distinguir entre los distintos patrones tomográficos, que son un determinante de pronóstico, asociándose el peor pronóstico y mayor mortalidad al patrón usual que paradójicamente es el más común en AR y que en nuestra investigación se documentó en el 20%.<sup>14</sup>

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones como son el pequeño número de pacientes, no tener grupo control, no realizarse a todos los pacientes TACAR, DLCO y espirometría.

## Conclusión

Encontramos una frecuencia importante de enfermedad pulmonar y de ILD por TACAR en pacientes con AR de inicio temprano, lo cual significa que es un área del conocimiento con potencial de intervención sencilla al detectar de forma oportuna ésta complicación, además los pacientes con ésta asociación podrían beneficiarse de un tratamiento más oportuno y así evitar posteriormente intervenciones complicadas o tratamiento altamente costosos y finalmente mejorar su sobrevida a largo plazo. Por lo anterior y por los hallazgos encontrados sugerimos para el futuro que rutinariamente se les realice TACAR a los pacientes con AR al momento del diagnóstico y con monitorización periódica y que se solicite de manera especial a los médicos radiólogos se determine el subtipo y extensión de la enfermedad cuando se confirme el diagnóstico.

## Referencias bibliográficas

1. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:759760.
2. Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011;86:3-8.
3. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):360-6.
4. 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(8):622-7.
5. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):38.
6. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):54-8.
7. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med*. 2011;2011:872120.
8. 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(9):1676-82.
9. Zou YQ, Li YS, Din XN, Ying ZH. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatology International*. 2012;32:669-673.
10. Gomez H, Arraiza M, Rubio I, Garcia I. Pulmonary nodules: Presentation, methods, diagnosis and progression in reference to 5 cases. *Reumatología Clínica*. 2012;8(4):212-215.
11. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz D, Hogg J, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2003;124(4):1215-1223.
12. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med*. 2012;106(7):1040-7.
13. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):734-40.
14. 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. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(8):1513-1521.