

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**Análisis de los factores pronósticos en enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociada a artritis reumatoide (AR).**

**Autora:** Espinosa Gila, Leire

**Tutor:** García Sevilla, Raquel

**Cotutor:** Gayá García-Manso, Ignacio

**Departamento y Área:** Medicina clínica. Neumología

**Curso académico 2024-2025**

**Convocatoria de mayo**

## ÍNDICE

|      |                                                |    |
|------|------------------------------------------------|----|
| 1.   | <i>Resumen</i> .....                           | 3  |
| 2.   | <i>Abreviaturas</i> .....                      | 7  |
| 3.   | <i>Introducción</i> .....                      | 7  |
| 4.   | <i>Hipótesis de trabajo y objetivos</i> .....  | 10 |
| 4.1  | Hipótesis de trabajo .....                     | 10 |
| 4.2  | Objetivos .....                                | 10 |
| 5.   | <i>Material y métodos</i> .....                | 11 |
| 5.1  | Tipo de estudio .....                          | 11 |
| 5.2  | Lugar de estudio y Pacientes .....             | 11 |
| 5.3  | Periodo de estudio .....                       | 12 |
| 5.4  | Variables .....                                | 12 |
| 5.5  | Análisis estadístico .....                     | 13 |
| 6.   | <i>Resultados</i> .....                        | 13 |
| 7.   | <i>Discusión</i> .....                         | 21 |
| 8.   | <i>Limitaciones del estudio y sesgos</i> ..... | 25 |
| 9.   | <i>Conclusiones</i> .....                      | 25 |
| 10.  | <i>Referencias bibliográficas</i> .....        | 26 |
| 11.  | <i>Anexos</i> .....                            | 29 |
| 11.1 | Anexo 1 .....                                  | 29 |
| 11.2 | Anexo 2 .....                                  | 32 |
| 11.3 | Anexo 3 .....                                  | 34 |

## **1. Resumen**

### **Análisis de los factores pronósticos en enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociada a artritis reumatoide (AR)**

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad autoinmune sistémica (EAS) que afecta más frecuentemente al intersticio pulmonar. En ella la enfermedad pulmonar intersticial (EPID) puede aparecer antes, durante o después del diagnóstico de AR, siendo el patrón predominante la NIU (neumonía intersticial usual). Pese a que la incidencia de EPID-AR no es elevada, el impacto en la supervivencia de estos pacientes sí lo es. Actualmente en la literatura hay pocos estudios que aporten información sobre estos pacientes, pero se han identificado variables que podrían predecir la progresión y la mortalidad para mejorar la aproximación terapéutica e identificar precozmente a los pacientes con peor pronóstico y poder ofrecerles un tratamiento intensivo y seguimiento clínico estrecho.

**Objetivos:** Identificar cuántos pacientes han sido diagnosticados con EPID-AR en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante entre 2010 y 2024 y analizar los factores pronósticos de mortalidad y el impacto de la aparición de los nuevos tratamientos antifibróticos en la supervivencia de las EPID-AR progresivas.

**Material y métodos:** En el estudio se han incluido 42 pacientes diagnosticados de EPID-AR entre 2010 y 2024 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Se ha realizado un análisis descriptivo de datos clínicos, demográficos, radiológicos, funcionales, de tratamiento y supervivencia. Se ha realizado un análisis estadístico de

las variables cuantitativas y cualitativas, un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, prueba de log-rank y un modelo de regresión de Cox para estimar la Hazard Ratios.

**Resultados:** 1500 pacientes fueron diagnosticados de AR, presentando 42 de ellos EPID-AR, 27 mujeres (64,3%) y 15 hombres (35,7%), con una edad media de  $67,7 \pm 11,7$  años. Presentaron antecedentes de tabaquismo 25 (59,5%) y AR seropositiva 36 (85,7%). Se diagnosticó antes la AR que la EPID en 34 (80,9%) con una mediana de tiempo entre los diagnósticos de 325,6 meses y se diagnosticó antes la EPID que la AR en 8 (19,0%) con una mediana de tiempo de 108,9 meses. En las pruebas funcionales al diagnóstico, la FVC media fue de  $2311 \pm 794,8$  ml ( $83,8 \pm 22,1$  %) y la DLCO de  $58,3 \pm 17,1$  %. El índice GAP clasificó a 20 (58,8%) en bajo riesgo, 13 (38,2%) en riesgo moderado y 1 (2,9%) en riesgo alto. El CPI medio fue de  $33,7 \pm 15,8$ . Recibieron una media de  $4,7 \pm 2,5$  fármacos, 40 de ellos FAMEs (95,2%), 36 inmunosupresores (85,7%) y 14 antifibróticos (33,3%). Fallecieron 22 (52,4%), 12 de ellos por causas neumológicas (54,5%): principalmente 6 (27,3%) por infecciones respiratorias, 3 (13,6%) por progresión de la EPID, 1 (4,5%) por carcinoma bronquial, 1 (4,5%) por insuficiencia respiratoria crónica (IRC) agudizada y 1 (4,5%) por shock cardiogénico asociado a hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca.

**Conclusión:** El sexo masculino, la mayor disminución de DLCO, el CPI más alto y el GAP de moderado riesgo respecto al de bajo riesgo se asocian a menor supervivencia.

**Palabras clave:** enfermedad pulmonar intersticial difusa, artritis reumatoide, factores pronósticos, supervivencia.

## **Abstract**

### **Analysis of prognostic factors in diffuse interstitial lung disease (ILD) associated with rheumatoid arthritis (RA)**

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is the most common systemic autoimmune disease (SAD) which affects the pulmonary interstitium. In RA, interstitial lung disease (ILD) can appear before, during, or after the diagnosis of RA, with usual interstitial pneumonia (UIP) being the predominant pattern. Although the incidence of RA-related ILD (RA-ILD) is not high, its impact on patient survival is significant. Currently, there are few studies in literature providing information on these patients. However, certain variables have been identified that could predict disease progression and mortality. Identifying these variables could help improve therapeutic approaches, facilitate early detection of patients with a worse prognosis, and enable intensive treatment and close clinical follow-up.

**Objective:** To identify the number of patients diagnosed with RA-ILD at the Dr. Balmis University General Hospital in Alicante between 2010 and 2024, and to analyse the prognostic factors of mortality and the impact of the emergence of new antifibrotic treatments on the survival of progressive RA-ILD.

**Materials and Methods:** The study included 42 patients diagnosed with RA-ILD between 2010 and 2024 at the Dr. Balmis University General Hospital in Alicante. A descriptive

analysis of clinical, demographic, radiological, functional, treatment, and survival data was performed. Statistical analysis of quantitative and qualitative variables was carried out, along with a survival analysis using Kaplan-Meier curves, the log-rank test, and a Cox regression model to estimate the Hazard Ratios.

**Results:** A total of 1500 patients were diagnosed with RA, 42 of whom presented with RA-ILD, 27 women (64,3%) and 15 men (35,7%), with an average age of  $67,7 \pm 11,7$  years. A history of smoking was present in 25 (59,5%) patients and seropositive RA in 36 (85,7%) ones. RA was diagnosed before ILD in 34 (80,9%) patients, with a median time between diagnoses of 325,6 months, while ILD was diagnosed before RA in 8 (19,0%) patients, with a median time of 108,9 months. In functional tests at diagnosis, the mean FVC was  $2311 \pm 794,8$  ml ( $83,8 \pm 22,1\%$ ) and the mean DLCO was  $58,3 \pm 17,1\%$ . The GAP index classified 20 (58,8%) patients as low risk, 13 (38,2%) as moderate risk, and 1 (2,9%) as high risk. The mean CPI was  $33,7 \pm 15,8$ . The patients received an average of  $4,7 \pm 2,5$  drugs, 40 of them being DMARDs (95,2%), 36 immunosuppressants (85,7%), and 14 antifibrotic drugs (33,3%). 22 patients (52,4%) died, 12 of them from pulmonary causes (54,5%): 6 (27,3%) from respiratory infections, 3 (13,6%) from progression of ILD, 1 (4,5%) from bronchial carcinoma, 1 (4,5%) from acute exacerbation of chronic respiratory failure and 1 (4,5%) from cardiogenic shock related to pulmonary hypertension and heart failure.

**Conclusions:** Male sex, decreased DLCO, high CPI and moderate-risk GAP compared to low-risk GAP are associated with lower survival.

**Key words:** Diffuse interstitial lung disease (ILD), Rheumatoid arthritis (RA), prognostic factors, survival.

## **2. Abreviaturas**

- Anti-CPP: Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados
- AR: Artritis Reumatoide
- CPI: Índice Fisiológico Compuesto
- DLCO: Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono
- EAS: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
- EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
- FPP: Fibrosis Pulmonar Progresiva
- FR: Factor Reumatoide
- FVC: Capacidad Vital Forzada
- GAP: Gender-Age-Physiology
- NIL: Neumonía Intersticial Linfoide
- NINE: Neumonía Intersticial No Específica
- NIU: Neumonía Intersticial Usual
- NO: Neumonía Organizativa
- TCAR: Tomografía Computarizada de Alta Resolución

## **3. Introducción**

Las EPID son un grupo heterogéneo de entidades que afectan el intersticio pulmonar y comparten manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales, aunque su origen y evolución varía. Se clasifican en neumonías intersticiales idiopáticas (NII), EPID de causa

conocida (fármacos, exposiciones ambientales, EAS) y otras con patrones histológicos específicos. (1, 4)

Dentro de las EAS, la AR es la que afecta con más frecuencia al intersticio pulmonar, lo que empeora el pronóstico de los pacientes. Por ello requiere una evaluación neumológica más completa. Además, debe descartarse al diagnóstico la toxicidad farmacológica derivada de tratamientos para la AR con potencial toxicidad pulmonar. (2, 4)

La AR afecta a un porcentaje considerable de personas, un 0,5-1% de la población mundial. En ellos la EPID puede aparecer antes, durante o después del diagnóstico de AR, lo que puede llevar a confusión con formas idiopáticas de EPID. Por ello es importante conocer cómo valorar la afectación pulmonar y cómo sospechar la presencia de AR en los pacientes con EPID de causa no filiada. (1, 2, 4)

En cuanto a la incidencia de EPID en pacientes con AR sólo se ha identificado un estudio que ha investigado esta cuestión (3). Respecto a la prevalencia se han identificado once artículos en los que se hizo cribado de EPID a todos los pacientes diagnosticados de AR, presentando una gran variabilidad entre el 11,9% y el 55,7%. (4)

Los tipos histológicos más frecuentes en EPID-AR son la NIU, seguida de la NINE (5, 6), presentando en menor proporción otro tipo de patrones como neumonía organizativa (NO), neumonía intersticial linfocitaria (NIL)... Identificar correctamente el patrón es clave,

ya que las formas más inflamatorias (NINE, NO, NIL) responden mejor a tratamientos antiinflamatorios e inmunosupresores que la NIU, la cual es más fibrótica. (7, 8)

El diagnóstico de EPID-AR comienza con la sospecha clínica (presencia de tos/disnea de más de 3 meses de evolución, crepitantes tipo velcro en auscultación), seguida de una radiografía de tórax y pruebas funcionales respiratorias que incluyan espirometría y DLCO. En estadios precoces pueden presentar alteraciones inespecíficas, pero es característica la presencia en la espirometría de trastorno ventilatorio restrictivo y descenso de la DLCO. Seguidamente debe realizarse un TCAR de tórax, que es el gold estándar para confirmar la presencia de enfermedad, evaluar su extensión y la respuesta al tratamiento. Presenta una buena correlación con el patrón histológico, por lo que no es necesario realizar una biopsia pulmonar. (4)

Existe el concepto de EPID-fibrosante progresiva (FPP), que engloba cualquier EPID no idiopática que presenta deterioro clínico, funcional y radiológico en un periodo de 1 año y cumpla 2 de estos 3 criterios. Si la EPID-AR cumple los criterios puede ser subsidiaria de tratamiento antifibrótico, no estando aceptado fuera de este contexto. (9, 10)

Los pacientes con EPID-AR presentan un riesgo de mortalidad ajustado entre 3 y 10 veces mayor que los pacientes con AR sin esta complicación. Los principales factores pronósticos de mortalidad identificados son: la edad avanzada al diagnóstico de la EPID, el género masculino, la duración prolongada de AR previo al diagnóstico de EPID, el patrón NIU en el TCAR torácico, la afectación extensa en el TCAR torácico, alteraciones en las pruebas funcionales como FVC o DLCO basales disminuidas, alteración en el test

de la marcha de los 6 minutos, títulos elevados de FR en los pacientes EDPI-AR-FPP, niveles séricos elevados de KL-6... Además, se ha demostrado la utilidad de los índices GAP (género, edad y valores de FVC y DLCO) y CPI ( $91 - (0,65 \times \text{DLCO}\%) - (0,53 \times \text{FVC}\%) + (0,34 \times \text{FEV1}\%)$ ) para predecir el riesgo de mortalidad a 1, 2 y 3 años. (11)

Las variables identificadas que predicen progresión y/o mortalidad en estos pacientes son aplicables en nuestro sistema de salud, ya que se obtienen de las pruebas que se realizan habitualmente en el diagnóstico y en el seguimiento de estos pacientes, con excepción son el biomarcador KL-6 que no está aún disponibles en la práctica clínica asistencial en la mayoría de los centros. (4)

Conocer estos factores permite identificar precozmente a pacientes con peor pronóstico y ofrecerles un tratamiento intensivo temprano y un seguimiento clínico estrecho.

#### **4. Hipótesis de trabajo y objetivos**

##### **4.1 Hipótesis de trabajo**

En pacientes con EPID asociada a AR existen factores pronósticos que se asocian a una peor evolución y mayor mortalidad entre los que pueden encontrarse la edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico de la AR, pruebas funcionales, patrón radiológico en TCAR, índice GAP, índice fisiológico compuesto (CPI).

##### **4.2 Objetivos**

El objetivo principal es identificar en nuestro medio cuántos pacientes han sido diagnosticados con EPID-AR en nuestro centro durante el periodo de estudio.

Los objetivos secundarios del estudio son:

- Valorar los factores pronósticos de mortalidad en estos pacientes (edad, sexo, tiempo de diagnóstico de la AR, diagnóstico de la EPID, patrón NIU en TCAR, índice GAP, índice CPI, Capacidad vital forzada (FVC), Difusión del monóxido de carbono (DLCO).
- Valorar el impacto de la aparición de los nuevos tratamientos antifibróticos en la supervivencia de las EPID-AR progresivas.

## **5. Material y métodos**

### **5.1 Tipo de estudio**

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes con EPID-AR que han sido diagnosticados en el Servicio de Neumología y de Reumatología entre los años 2010 y 2024 en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante.

### **5.2 Lugar de estudio y Pacientes**

Se han incluido pacientes con diagnóstico de EPID-AR, tras pasar Comité Multidisciplinar de Intersticio (Neumología, Radiología, Reumatología y Farmacia Hospitalaria) en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Se requerirá la realización de una tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) pulmonar en inspiración con grosores de corte de al menos 1,5 mm de espesor, y unas pruebas funcionales respiratorias completas (espirometría, pletismografía, capacidad de difusión del monóxido de carbono y test de la marcha de los 6 minutos). Se ha accedido a la historia clínica de los pacientes, a través de Orion Clinic versión 11® (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica, Comunidad Valenciana, España) y Abucasis versión 0.06.01®

(Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica, Comunitat Valenciana, España) para la recolección de datos clínicos, epidemiológicos, radiológicos y funcionales. En cuanto al tamaño muestral se estima que de un total de unos 500 pacientes con EPID estudiados en este período se espera que aproximadamente unos 50 presenten EPID asociada a AR.

### **5.3 Periodo de estudio**

Se han revisado las historias de los pacientes con EPID-AR en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante entre 2010 y 2024.

### **5.4 Variables**

En nuestro estudio, se han tenido en cuenta diversas variables. En primer lugar, el número de identificación de los pacientes, el sexo (femenino/masculino) y la edad media de los pacientes. Se objetiva el consumo de tabaco de los pacientes y se clasifican en fumadores activos/exfumadores y en no fumadores. En caso de ser fumadores activos/exfumadores se cuantifica su consumo acumulado según años/paquete.

En las pruebas de función respiratoria medimos su capacidad vital forzada (FVC) tanto en mililitros (mL) como en porcentaje (%), la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) medido en porcentaje (%). Además, clasificamos el patrón del TCAR torácico de los pacientes en NIU, probable NIU, Indeterminado o No NIU.

Respecto a la enfermedad de los pacientes se estudia la fecha de diagnóstico EPID-AR, el índice GAP, el índice compuesto CPI, si han sido tratados con fármacos inmunomoduladores y si han sido tratados con fármacos antifibróticos.

Finalmente se estudia si los pacientes han fallecido o no (éxito si /no), su causa y fecha.

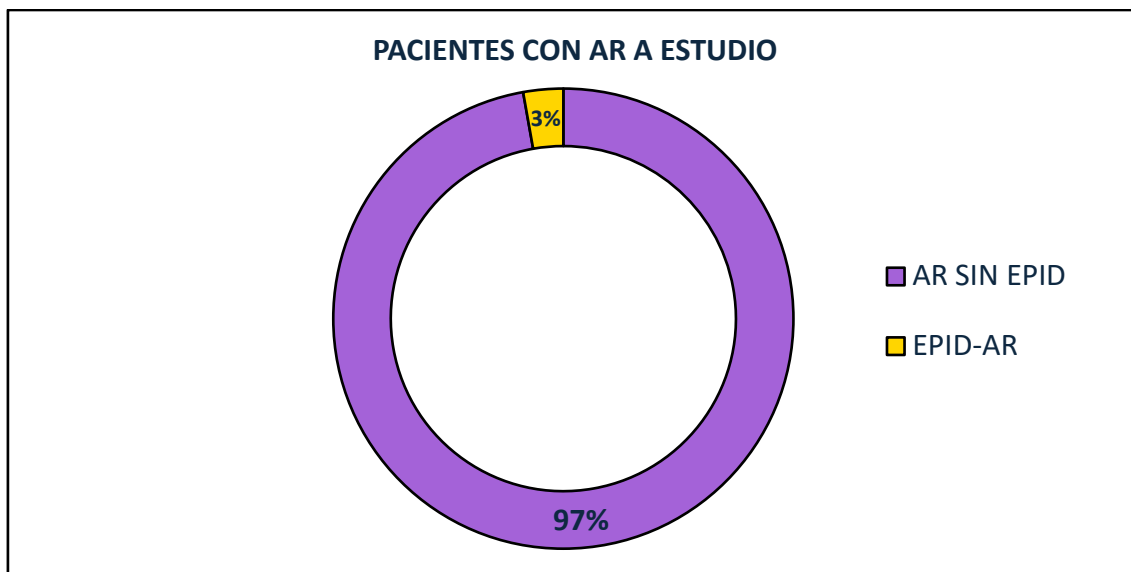
### **5.5 Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizará el software SPSS Statistics® versión 25 (IBM, Armonk, NY, USA). La asociación entre variables cualitativas se ha analizado utilizando la prueba Chi-cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas se ha utilizado la prueba de la T de Student. Se ha considerado estadísticamente significativo el valor de  $p < 0,05$ . Además, se ha analizado la relación de cada hallazgo con datos epidemiológicos recogidos como el sexo, edad o la raza.

Se ha realizado un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier con prueba de log-rank para los estratos del GAP y un modelo de regresión de Cox para estimar los Hazard Ratios (HR) con IC 95% para el resto de variables.

## **6. Resultados**

En el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante se ha diagnosticado a 1500 pacientes de AR entre 2010 y 2024, desarrollando 42 (2,8%) de ellos EPID. Estos 42 pacientes se incluyeron en nuestro estudio, siendo 27 mujeres (64,3%) y 15 hombres (35,7%). La media de edad de estos pacientes en el momento del diagnóstico fue de  $67,7 \pm 11,7$  años. Presentaron antecedentes de tabaquismo 25 (59,5%), con un consumo acumulado medio de  $38,7\% \pm 27,5$  años/paquete.



**Gráfica 1. Pacientes diagnosticados con AR en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante entre 2010 y 2024 y el porcentaje que ha desarrollado EPID.**

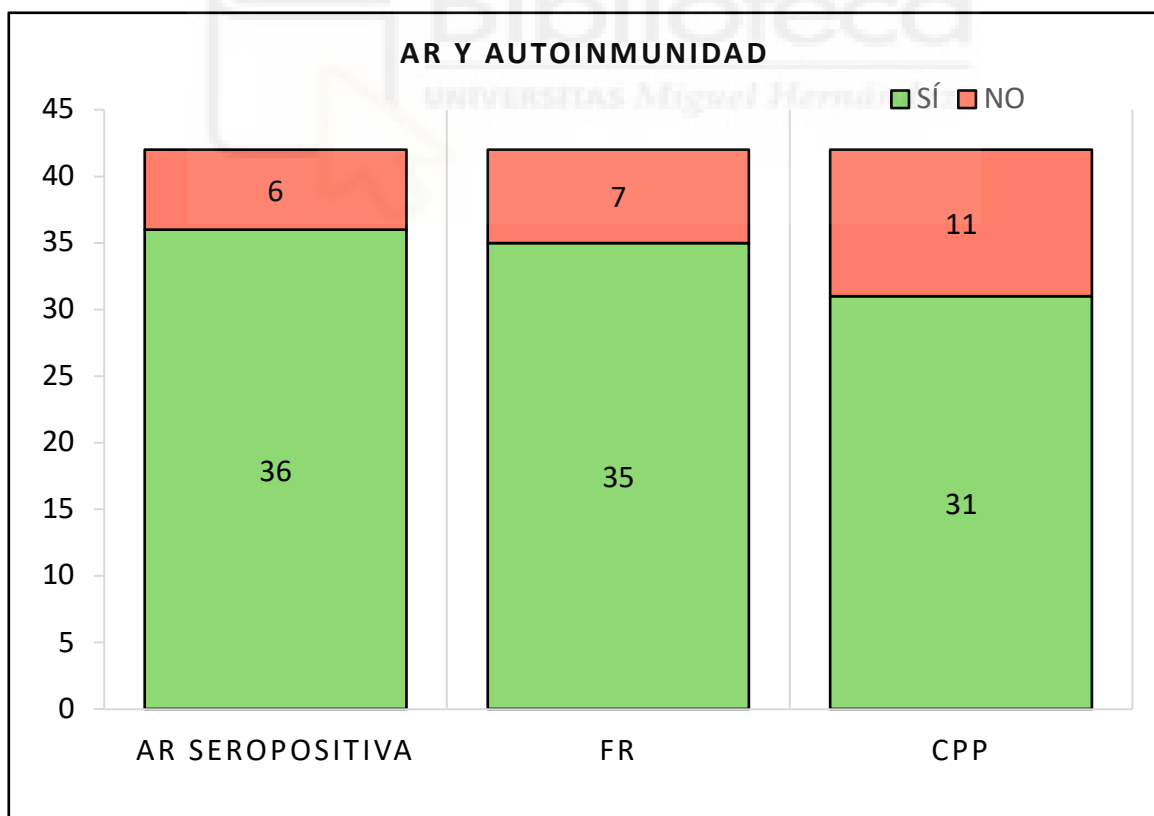
| CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EPID-AR Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA (n=42) |         |                          | HR (IC 95%)   | P-VALOR      |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------|---------------|--------------|
| SEXO                                                                            | MUJERES | 27 (64,3%)               | REFERENCIA    | -            |
|                                                                                 | HOMBRES | 15 (35,7%)               | 2,8 (1,2-6,6) | <b>0,016</b> |
| EDAD                                                                            |         | 67,7 ± 11,7 AÑOS         | 1,0 (1,0-1,1) | 0,123        |
| ANTECEDENTES DE TABAQUISMO                                                      | NO      | 17 (40,5%)               | REFERENCIA    | -            |
|                                                                                 | SÍ      | 25 (59,5%)               | 1,1 (0,5-2,5) | 0,859        |
| CONSUMO ACUMULADO MEDIO DE TABACO                                               |         | 38,7 ± 27,5 AÑOS/PAQUETE | 1,0 (1,0-1,0) | 0,255        |
| AR SEROPOSITIVA                                                                 | NO      | 6 (14,3%)                | REFERENCIA    | -            |
|                                                                                 | SÍ      | 36 (85,7%)               | 0,6 (0,2-1,9) | 0,389        |
| FR                                                                              | NO      | 7 (16,7%)                | REFERENCIA    | -            |
|                                                                                 | SÍ      | 35 (83,3%)               | 0,8 (0,3-2,3) | 0,611        |
| ANTI-CPP                                                                        | NO      | 11 (26,2%)               | REFERENCIA    | -            |
|                                                                                 | SÍ      | 31 (73,8%)               | 0,7 (0,3-1,8) | 0,491        |
| DIAGNÓSTICO INICIAL                                                             | EPID    | 8 (19%)                  | REFERENCIA    | -            |

|                                              |                    |            |                    |              |
|----------------------------------------------|--------------------|------------|--------------------|--------------|
|                                              | AR                 | 34 (81%)   | 1,6 (0,5-4,9)      | 0,393        |
| <b>FVC (ml)</b>                              | 2311 ± 794,8       |            | 1,0 (1,0-1,0)      | 0,220        |
| <b>FVC (% predicho)</b>                      | 83,8 ± 22,1        |            | 1,0 (1,0-1,0)      | 0,074        |
| <b>DLCO (% predicho)</b>                     | 58,3 ± 17,1        |            | 1,0 (1,0-1,0)      | <b>0,012</b> |
| <b>PATRÓN<br/>RADIOLOGICO<br/>EN EL TCAR</b> | OTRO               | 12(28,6%)  | REFERENCIA         | -            |
|                                              | NIU/PROBABLE       | 30 (71,4%) | 1,1 (0,4-3,0)      | 0,907        |
|                                              | NIU                |            |                    |              |
| <b>PANALIZACIÓN</b>                          | NO                 | 21 (50%)   | REFERENCIA         | -            |
|                                              | SÍ                 | 21 (50%)   | 2,1 (0,9-5,3)      | 0,101        |
| <b>GAP</b>                                   | BAJO RIESGO        | 20 (58,8%) | REFERENCIA         | -            |
|                                              | MODERADO<br>RIESGO | 13 (38,2%) | 6,0 (1,9-<br>19,0) | <b>0,030</b> |
|                                              | ALTO RIESGO        | 1 (2, 9%)  | 0,0 (0,0)          | 0,987        |
| <b>CPI</b>                                   | 33,7 ± 15,8        |            | 1,0 (1,0-1,1)      | <b>0,012</b> |
| <b>Nº DE FÁRMACOS</b>                        | 4,7 ± 2,5          |            | 0,8 (0,6-0,9)      | <b>0,007</b> |
| <b>FAME</b>                                  | NO                 | 2 (4,8%)   | REFERENCIA         | -            |
|                                              | SÍ                 | 40 (95,2%) | 0,8 (0,1-5,8)      | 0,789        |
| <b>METOTREXTO</b>                            | NO                 | 7 (16,7%)  | REFERENCIA         | -            |
|                                              | SÍ                 | 35 (83,3%) | 0,7 (0,3-1,9)      | 0,512        |
| <b>INMUNOSUPRESORES</b>                      | NO                 | 6 (14,3%)  | REFERENCIA         | -            |
|                                              | SÍ                 | 36 (85,7%) | 0,6 (0,2-1,8)      | 0,377        |
| <b>ANTIFIBRÓTICOS</b>                        | NO                 | 26 (66,7%) | REFERENCIA         | -            |
|                                              | SÍ                 | 14 (33,3%) | 0,4 (0,1-1,2)      | 0,101        |

**Tabla 1. Características de los pacientes del estudio. Las variables cualitativas se expresan como n (%) y las cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico. Anti-CPP: Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados. AR: Artritis Reumatoide. CPI: Índice Fisiológico Compuesto. DLCO: Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono. FR: Factor Reumatoide. FVC: Capacidad**

**Vital Forzada. GAP: Gender-Age-Physiology. NIU: Neumonía Intersticial Usual. TCAR: Tomografía Computarizada de Alta Resolución.**

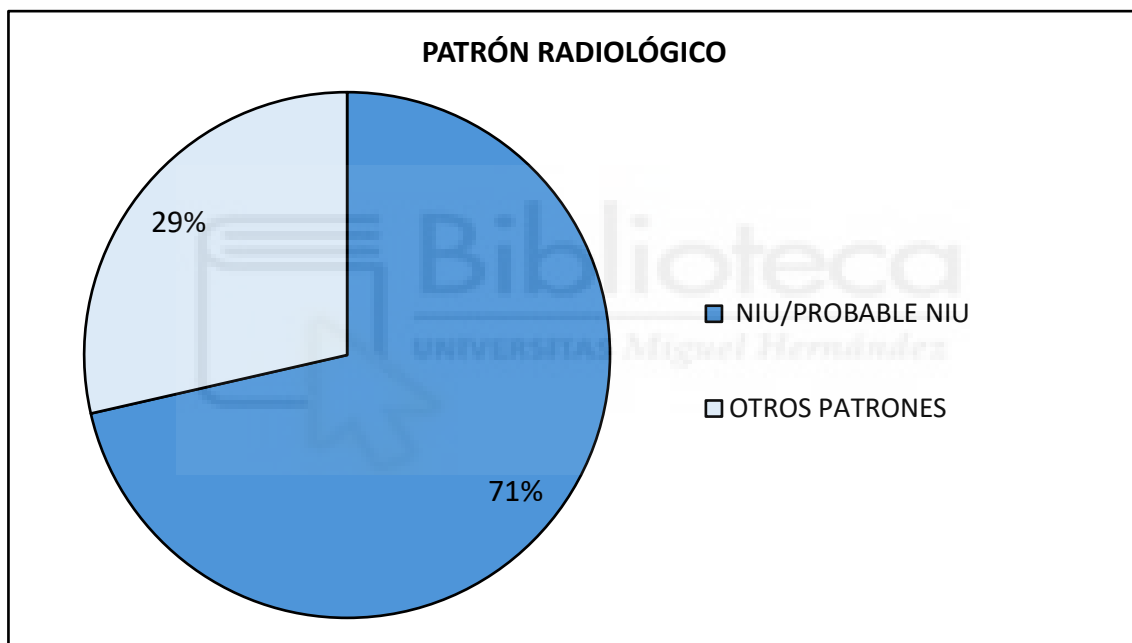
De los 42 pacientes, 36 (85,7%) presentaron AR seropositiva 36 (85,7%) y 6 (14,3%) seronegativa. Para considerar la AR seropositiva debe haber presencia de al menos un autoanticuerpo, el cual puede ser factor reumatoide (FR) o anticuerpo antipéptidos citrulinados (anti-CPP). El FR estuvo presente en 35 (83,3%) y ausente en 7 (16,7%) y el anti-CPP estuvo presente en 31 (73,8%) y ausente en 11 (26,2%). En 34 (81,0%) pacientes la AR fue diagnosticada antes que la EPID, con una mediana de tiempo entre diagnósticos de 325,6 meses mientras que en 8 (19,0%) se diagnosticó antes la EPID, con una mediana de tiempo entre diagnósticos de 108,9 meses.



**Gráfica 2. Número de pacientes que presentaron seropositividad, desglosando los tipos de autoanticuerpos presentes en estos pacientes.**

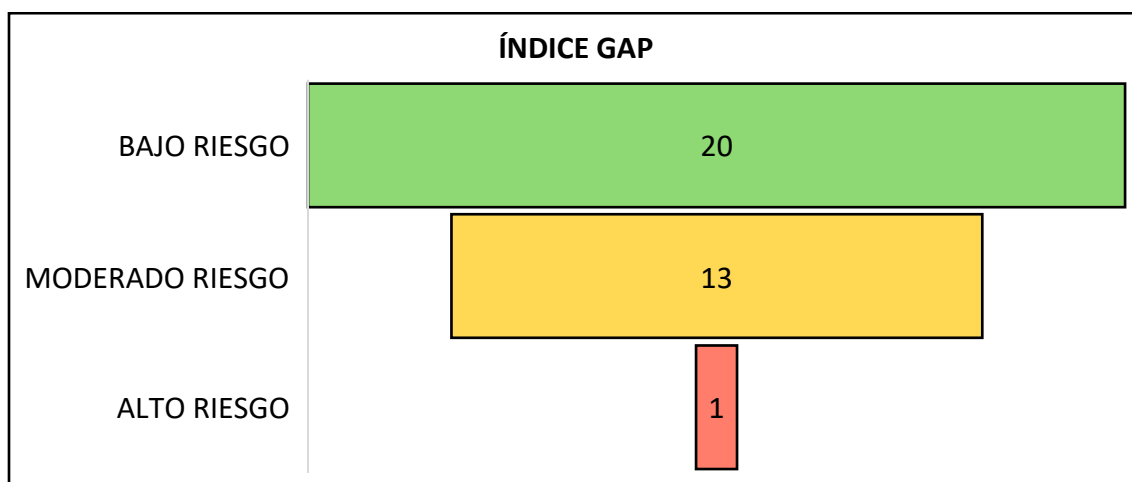
En las pruebas funcionales respiratorias que se realizaron en el momento del diagnóstico a los pacientes se objetivó una FVC media de  $2311 \pm 794,8$  ml ( $83,8 \pm 22,1$  %) y una DLCO de  $58,3 \pm 17,1$  %.

En el TCAR realizado al diagnóstico, 30 (71,4%) pacientes presentaron un patrón radiológico NIU/Probable NIU mientras que los 12 (28,6%) restante presentaron otros tipos de patrones radiológicos como NINE o NO. Por otro lado, se encontró presencia de panalización en 21 (50%) pacientes, estando ausente en los otros 21 (50%).



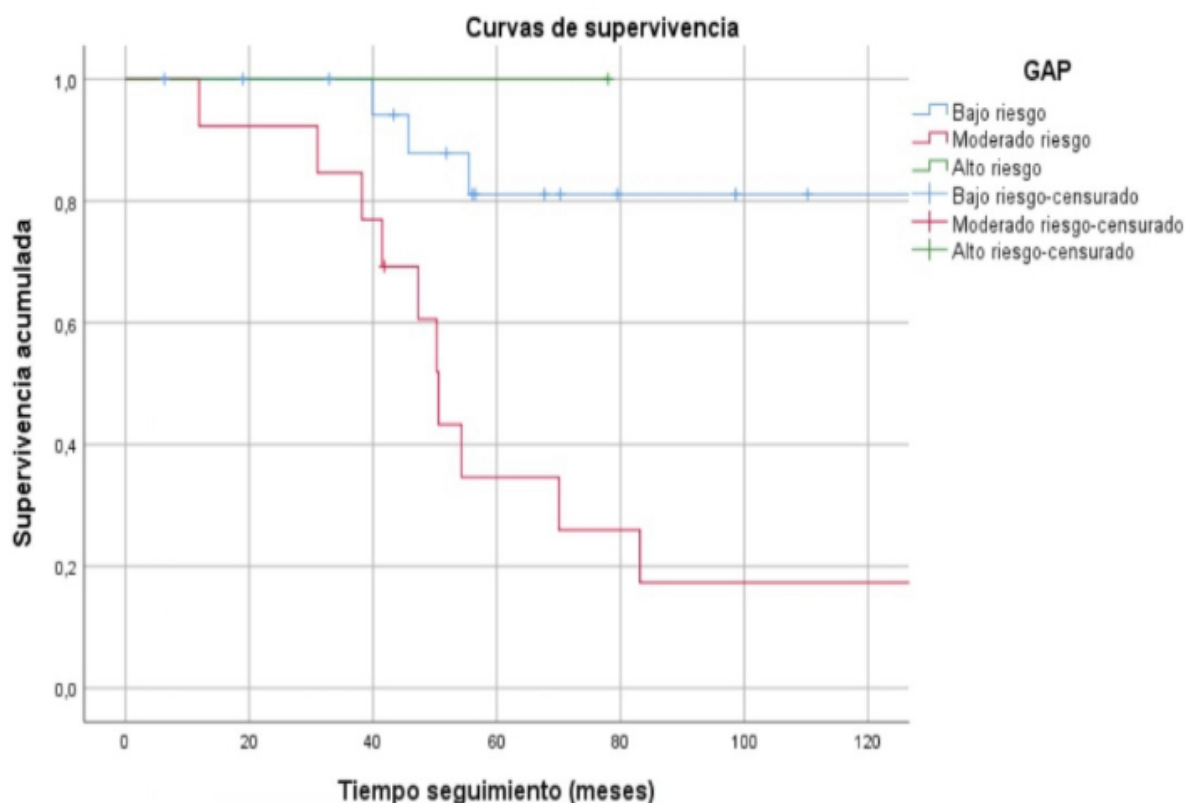
**Gráfica 3. Patrones radiológicos que presentaron los pacientes del estudio en el TCAR, divididos en función de su comportamiento fibrótico o inflamatorio.**

En cuanto a los índices predictores de mortalidad se utilizó en índice GAP, el cual clasificó según el riesgo a 34 de los 42 pacientes incluidos en el estudio. 8 pacientes no pudieron ser clasificados debido a la falta de espirometría realizada en el momento del diagnóstico. Se incluyeron 20 (58,8%) pacientes en bajo riesgo, 13 (38,2%) en riesgo moderado y 1 (2,9%) en riesgo alto. Además, el CPI medio fue de  $33,7 \pm 15,8$ .



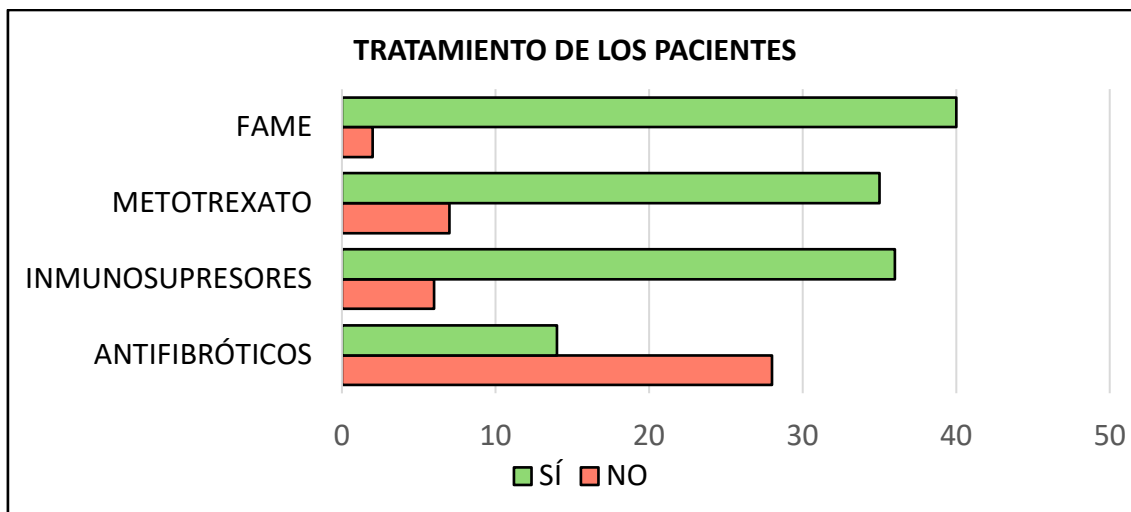
**Gráfica 4. Clasificación de los pacientes en el índice GAP (género, edad y valores de FVC y DLCO).**

La gráfica 5 se muestra una curva de supervivencia de Kaplan-Meier estratificada según el índice GAP, utilizado para evaluar el pronóstico en los pacientes EPID-AR. El eje vertical representa la supervivencia acumulada, mientras que el eje horizontal indica el tiempo de seguimiento en meses. Se observan tres curvas correspondientes a los niveles de riesgo: bajo riesgo (azul), moderado riesgo (rojo) y alto riesgo (verde). Además, las marcas en cada línea representan datos censurados, es decir, pacientes cuyo seguimiento finalizó antes de finalizar el estudio. Los pacientes de bajo riesgo muestran una tasa de supervivencia más elevada, con una disminución leve y progresiva de ésta a lo largo del seguimiento. En cambio, los pacientes de riesgo moderado experimentan un descenso más pronunciado en la supervivencia, reflejando un peor pronóstico y una menor esperanza de vida en comparación con los de bajo riesgo. Además, pese a que algunos pacientes no pudieron ser seguidos hasta el final del estudio la tendencia general confirma que el índice GAP es un buen predictor de supervivencia, diferenciando bien entre estos grupos y destacando el impacto del riesgo en la supervivencia.



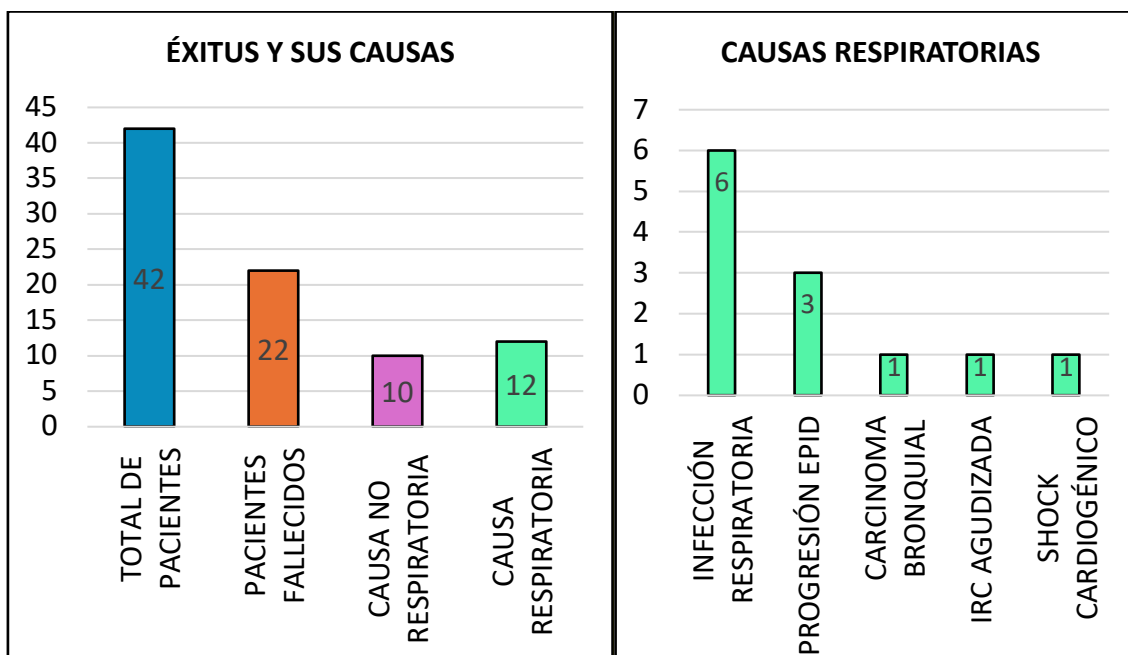
**Gráfica 5. Análisis de supervivencia realizado mediante curvas de Kaplan-Meier con prueba de log-rank para poder estratificar la supervivencia de los pacientes según el índice GAP.**

Respecto a los fármacos con los que han sido tratados los pacientes a lo largo del transcurso de su enfermedad, recibieron una media de  $4,7 \pm 2,5$  fármacos por paciente. Se han agrupado los fármacos utilizados en 4 principales grupos: FAMEs, Metotrexato, Inmunosupresores y Antifibróticos, objetivando que 40 (95,2%) de ellos recibieron FAMEs, 35 (83,3%) Metotrexato, 36 (85,7%) Inmunosupresores y 14 (33,3%) Antifibróticos. Es relevante destacar que los fármacos antifibróticos fueron aprobados en 2014 y comenzaron a emplearse en estos pacientes a partir del año 2016, por lo que muchos de los pacientes incluidos en el estudio no pudieron beneficiarse de esta opción terapéutica en su momento.



**Gráfica 6. Número total de tratamientos pautados en los pacientes desde el diagnóstico de su enfermedad hasta el momento actual.**

Un total de 22 (52,4%) pacientes fallecieron a lo largo del estudio, 12 (54,5%) de ellos debido a causas neumológicas. Principalmente 6 (27,3%) de ellos por infecciones respiratorias, 3 (13,6%) por progresión de la EPID, 1 (4,5%) por carcinoma bronquial, 1 (4,5%) por insuficiencia respiratoria crónica (IRC) agudizada y 1 (4,5%) por shock cardiogénico por hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardiaca.



**Gráfica 7. Causas de éxitos en los pacientes del estudio**

## 7. Discusión

De los 1500 pacientes diagnosticados de AR en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante entre 2010 y 2024, hemos incluido en nuestra serie a 42 pacientes con EPID-AR, presentando ésta patología una incidencia del 2,8%, con un 64,3% de mujeres. Únicamente la cohorte japonesa IORRA ha investigado esta cuestión, obteniendo una incidencia del 0,25% y una predominancia de hombres (3). Hemos identificado que el sexo masculino es un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con EPID-AR ( $p < 0,05$ ), como se menciona en el estudio realizado por Kim EJ et al. (12). La media de edad de los pacientes ( $p > 0,05$ ), tanto en nuestro estudio como en los estudios ya realizados, presenta gran variabilidad y resalta la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan la obtención de datos fiables y aplicables a nuestra población (4). Presentaron antecedentes de tabaquismo más de la mitad de los pacientes, con un consumo acumulado medio de  $38,7 \pm 27,5$  años/paquete ( $p > 0,05$ ), estando en la literatura fuertemente asociado el hábito tabáquico y el índice de consumo con el desarrollo y progresión de la EPID (13).

Farquhar H et al. ha descrito (7) que en más del 75% de los pacientes la EPID aparece posteriormente a la AR, generalmente a los 10 años de evolución de ésta, y con menor frecuencia se presenta en el debut o precede a la AR, confundiéndose a menudo con formas idiopáticas. Nuestros hallazgos son consistentes con esta tendencia, ya que el 81% de los pacientes fueron diagnosticados previamente de AR, con una mediana de tiempo entre los diagnósticos de 325,6 meses ( $p > 0,05$ ). La ausencia de significación estadística sugiere que, aunque la secuencia temporal entre ambas patologías sigue el

patrón descrito en la literatura, su variabilidad interindividual impide establecer una relación causal determinante.

En nuestra serie el 85,7% de los pacientes presentaron AR seropositiva, siendo positivo el FR en un 83,3% y el anti-CPP en un 73,8%. Nuestros resultados se encuentran en concordancia con lo descrito en la literatura (14), ya que pesar de la alta prevalencia de seropositividad, no encontramos una asociación significativa con mayor mortalidad ( $p>0,05$ ).

La mayoría de autores concuerdan que una DLCO basal baja o un descenso de ésta mayor del 15% durante el seguimiento es un factor pronóstico de mortalidad. Del mismo modo se ha descrito con la FVC basal baja durante el seguimiento o un descenso de ésta mayor del 10% (15). Nuestros resultados refuerzan estos hallazgos ya que la DLCO media observada en nuestra cohorte fue del  $58,3 \pm 17,1\%$ , con una significación estadística ( $p<0,05$ ), lo que confirma su valor pronóstico en pacientes con EPID-AR. En cuanto a la FVC, aunque se obtuvo una media de  $83,8 \pm 22,1\%$ , la falta de significación estadística ( $p>0,05$ ) indica que en nuestro estudio no se ha podido demostrar una asociación concluyente entre la FVC basal y la mortalidad, aunque su relevancia pronóstica sigue siendo respaldada por la literatura existente.

En el estudio realizado por Singh N et al. el patrón radiológico de NIU presenta un riesgo de mortalidad 2 veces mayor que los patrones no-NIU (15). También se ha descrito con el patrón de probable NIU y, en general, con todas las formas de EPID-AR fibrosante (16). En consonancia con estos hallazgos, en el TCAR realizado al diagnóstico en nuestro

estudio, el 71,4% pacientes presentaron patrón radiológico NIU/Probable NIU ( $p>0,05$ ) y el 28,6% restante patrones no-NIU ( $p>0,05$ ). Sin embargo, la ausencia de significación estadística sugiere que en nuestro estudio la distribución de los patrones podría no estar asociada de manera concluyente con el riesgo descrito en estudios previos. La literatura ha establecido que la presencia y extensión del patrón en panal en el TCAR es un factor pronóstico de mortalidad ya que se asocia con un estadio avanzado de fibrosis pulmonar y una peor evolución de la enfermedad (17). En nuestra serie hemos objetivado la presencia de panal en el 50% de los pacientes. La falta de significación estadística ( $p>0,05$ ) no nos permite establecer una relación concluyente entre la presencia de panal y un mayor riesgo de mortalidad. Pese a ello, dada la evidencia previa, es posible que la extensión del panal y otros factores como la progresión funcional de la enfermedad, influyan en el pronóstico de manera más significativa de lo que nuestra muestra refleja.

En nuestro estudio empleamos el índice GAP para predecir la mortalidad a 1, 2 y 3 años. Clasificamos a los pacientes según el nivel de riesgo: 20 en bajo, 13 en moderado y 1 en alto. Los de bajo riesgo mostraron una mayor tasa de supervivencia con disminución leve y progresiva a lo largo del seguimiento. En cambio, los pacientes de riesgo moderado experimentan un descenso más rápido y pronunciado en la supervivencia, reflejando un peor pronóstico ( $p<0,05$ ). Por ello, tal como ocurre en la literatura (18), el GAP es un buen índice para estimar la mortalidad en estos pacientes. En nuestro estudio, se objetivó un CPI medio de  $33,7 \pm 15,8$ , con una significación estadística ( $p<0,05$ ), lo que sugiere su relevancia en la evaluación del pronóstico en pacientes con EPID-AR. La concordancia con la literatura respalda el uso del CPI como

herramienta clínica útil para estratificar el riesgo y evaluar la progresión de la enfermedad en estos pacientes (19).

El perfil terapéutico de los pacientes incluidos en nuestro estudio refleja la complejidad del abordaje farmacológico de la EPID-AR, recibiendo una media de  $4,7 \pm 2,5$  ( $p < 0,05$ ) fármacos distintos a lo largo de la evolución de la enfermedad. La elevada proporción de pacientes que han recibido FAMEs, metotrexato e inmunosupresores se ajusta a las guías actuales de manejo de la AR y sus complicaciones pulmonares (4). Sin embargo, es relevante destacar el uso limitado de antifibróticos, únicamente en el 33,3% de los pacientes, lo cual se explica en gran medida por la reciente aprobación de estos tratamientos en el contexto de la EPID fibrosante progresiva (FPP) (10). En particular, nintedanib ha demostrado su eficacia en pacientes con EPID-AR dentro del ensayo INBUILD (9) con una reducción significativa en el deterioro de la función pulmonar independientemente del patrón radiológico (20), presentando una seguridad favorable tanto en ensayos como en práctica clínica real (21). No obstante, el acceso tardío a este tratamiento por parte de muchos pacientes incluidos en nuestro estudio limita la posibilidad de evaluar su impacto real en la supervivencia y evolución clínica. La escasa evidencia disponible respecto a pirfenidona, restringida a un único caso clínico en EPID-AR (22) y la falta de resultados concluyentes del estudio en curso TRAIL 1 (23), hacen que, por el momento, nintedanib sea el único antifibrótico con respaldo científico en esta indicación. Estos hallazgos subrayan la necesidad de continuar promoviendo estudios específicos en este subgrupo de pacientes y de facilitar el acceso precoz a tratamientos antifibróticos cuando estén indicados para modificar el curso de una complicación que continúa asociándose a una elevada morbimortalidad.

Los datos obtenidos en nuestro estudio reflejan la elevada mortalidad asociada a la EPID en el contexto de la artritis reumatoide (AR), con un 52,4% de pacientes fallecidos a lo largo del seguimiento. Destaca que, de los pacientes fallecidos, 12 lo hicieron debido a causas neumológicas, con predominancia de infecciones respiratorias y progresión de la propia EPID, lo cual subraya la gravedad del compromiso pulmonar en esta población. Pese a los avances terapéuticos y diagnósticos de las últimas décadas, que han permitido mejorar el pronóstico global de los pacientes con EPID-AR (6), nuestros resultados coinciden con la literatura. La EPID es la segunda causa de muerte prematura en la AR, solo por detrás de los eventos cardiovasculares, con una prevalencia del 10-20% de fallecimientos en pacientes con AR (5, 7, 8) y un riesgo de mortalidad ajustado entre 3 y 10 veces mayor en comparación con aquellos que no presentan esta manifestación pulmonar (5, 11).

## **8. Limitaciones del estudio y sesgos**

Esta serie de casos tiene la limitación de ser un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas, lo que se ha visto influenciado por la calidad de los datos recogidos de la historia clínica. También tiene como limitación el ser un estudio unicéntrico, por lo que deben tomarse con cautela las conclusiones que se pueden extraer de él.

## **9. Conclusiones**

- El porcentaje de pacientes diagnosticados de EPID-AR en nuestro medio es muy bajo, siendo la EPID una de las complicaciones más importantes de la AR debido a su elevada morbimortalidad.

- El sexo masculino, la DLCO basal baja, el índice GAP de moderado riesgo y el CPI más alto se asocian a menor supervivencia, siendo el GAP y el CPI buenos índices para estimar la mortalidad en los pacientes con EPID-AR.
- Se ha demostrado la eficacia de los tratamientos antifibróticos en los pacientes con EPID-AR fibrosante que presentan un fenotipo progresivo.

### **10. Referencias bibliográficas**

1. -Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.
2. -Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldegard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019;8(12).
3. -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. *Modern rheumatology*. 2010;20(3):280-6.
4. -Recomendaciones SER\_SEPAR sobre EPID asociada a AR 2022.
- 5.-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 and rheumatism*. 2010;62(6):1583-91.
- 6.-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, England)*. 2014;53(9):1676-82.

7.- Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary Complications of Rheumatoid Arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):194-207.

8.-Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(2):225-36.

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(18):1718-27.

10.- G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi, C.C. Thomson, K.M. Antoniou, B.D. Bissell, D.Bouros, I. Buendia-Roldan, F. Caro, B. Crestani, T. Ewing, M. Ghazipura, D.D. Herman, L. Ho, S.M. Hon, T. Hossain, Y. Inoue, T. Johkoh, S. Jones, F. Kheir, Y.H. Khor, S.L.Knight, M. Kreuter, D.A. Lynch, M. Macrea, T.M. Maher, M.J. Mammen, F.J. Martinez, M. Molina-Molina, J. Morisset, J.L. Myers, A.G. Nicholson, A.L. Olson, A. Podolanczuk, V. Poletti, C.J. Ryerson, M. Selman, M.E. Strek, L.K. Troy, M. Wijsenbeek, K.C. Wilson, Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline, *Am. J. Respir. Crit.Care Med*. 205 (2022) E18–E47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

11.- Kim D, Cho S-K, Choi C-B, Choe J-Y, Chung WT, Hong S-J, et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2017;37(10):1735-45.

12.- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *The European respiratory journal*. 2010;35(6):1322-8.

- 13.- 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. *Clinical rheumatology*. 2017;36(4):817-23.
- 14.- 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. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(2):434-41.
- 15.- 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. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;49(3):358-65.
- 16.- 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. *Respiratory medicine*. 2017;126:100-4.
- 17.- 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. *Modern rheumatology*. 2019:1-7.
- 18.- 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. *Respiratory medicine*. 2017;127:51-6.
- 19.- Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Kettunen H-P, Selander TA, Kaarteenaho RL. Are risk predicting models useful for estimating survival of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease? *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):16-.
- 20.- Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in

patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-60.

21.- Narváez J, Vicens-Zygmunt V, Alegre JJ, Herrera-Lara S, Nolla JM, Molina-Molina M. Nintedanib for the treatment of refractory progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a real-life case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3983-6.

22.- Cassone G, Sebastiani M, Vacchi C, Cerri S, Salvarani C, Manfredi A. Pirfenidone for the treatment of interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: a new scenario is coming? *Respir Med Case Rep*. 2020;30:101051.

23.- Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02808871>

## 11. Anexos

### 11.1 Anexo 1

Tabla 3. Variables del estudio

|                          |              |                                                                                                  |
|--------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número de identificación |              | Se da a cada paciente un número de identificación que permite la anonimización de los resultados |
| Sexo                     | Hombre/Mujer | Se comprueba si la frecuencia de la enfermedad varía entre ambos sexos                           |
| Edad al diagnóstico      | Años         | Se calcula la media de edad de los pacientes                                                     |

|                              |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antecedentes de tabaquismo   | Años/Paquete                                       | <p><i>Respuesta:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Sí: tabaquismo activo o extabaquismo</i></li> <li>- <i>NO</i></li> </ul> <p>Se calcula la media de años/paquete de los pacientes con antecedentes de tabaquismo</p> |
| AR                           | Seropositiva/Seronegativa                          | Se contabilizan los paciente en función de la presencia de marcadores de autoinmunidad positivos (FR y Anti-CPP)                                                                                                                         |
| FVC                          | En mililitros (mL) y porcentaje (%)                | Se calcula la media del FVC                                                                                                                                                                                                              |
| DLCO                         | En porcentaje (%)                                  | Se calcula la media del DLCO                                                                                                                                                                                                             |
| Patrón del TCAR              | NIU-Probable NIU/Otro Panalización/No panalización | Se analiza el patrón radiológico presente en el TCAR torácico de los pacientes.                                                                                                                                                          |
| Tratamiento de los pacientes | Número                                             | <p>Se analiza el tratamiento empleado en los pacientes durante el transcurso de la enfermedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FAMEs</li> <li>- Metotrexato</li> <li>- Inmunosupresores</li> </ul>                          |

|            |                            |                                                                                                                                                                             |
|------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                            | - Antifibrótico                                                                                                                                                             |
| Índice GAP | Estratificación del riesgo | Se calcula el índice GAP para estratificar a los pacientes según el riesgo de mortalidad a 1, 2 y 3 años                                                                    |
| Índice CPI | Estratificación del riesgo | Se calcula el índice CPI para estratificar a los pacientes según el riesgo de mortalidad a 1, 2 y 3 años                                                                    |
| Éxito      | Año                        | <p>Respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí: fecha y causa neumológica o no neumológica</li> <li>- NO: si no, fecha de realización del estudio</li> </ul> |

## 11.2 Anexo 2

Certificado de aprobación del Comité de ética para la investigación con medicamentos (CEIm).



### COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

<http://www.dep19.san.gva.es>

Teléfono: 965-913-921

Correo electrónico: ceim\_hgua@gva.es

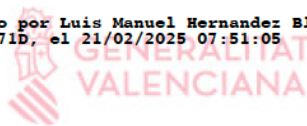
Ref. CEIm: PI2025-012 - Ref. ISABIAL: 2025-0006

### INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 29 de enero de 2025 (Acta 2025-01), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Raquel García Sevilla** del Servicio de neumología del Hospital General Universitario Dr. Balmis, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Análisis de los factores pronósticos en la Enfermedad Pulmonar Intersticial difusa (EPID) asociada a Artritis Reumatoide (AR)” Memoria Versión 2 del 12 de febrero de 2025**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -  
21424371D, el 21/02/2025 07:51:05



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco  
Secretario Técnico CEIm Departamento de  
Salud de Alicante – Hospital General

En lo referente al tratamiento de datos con fines de investigación y docencia, el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) informa y, por la presente, hace constar que:

1.- Como norma general, en cumplimiento de la legislación vigente y a efectos de proteger la intimidad y anonimato del paciente, los investigadores y alumnos tendrán prohibido el acceso al historial clínico de este salvo darse alguna de las siguientes salvedades:

- a) Que medie consentimiento expreso del paciente a acceder a su historial clínico aun no estando disociados o anonimizados sus datos.
- b) Que los datos obrantes en el historial clínico se encuentren disociados o anonimizados por profesional sanitario sujeto al secreto profesional u otra persona sujeta a una obligación equivalente de secreto.

2.- Tanto los investigadores como los alumnos y sus responsables docentes manifiestan estar informados, ser conocedores y comprometerse a cumplir con el resto de obligaciones fijadas por la *Orden SSI/81/2017*, de 19 de enero, reguladora de las pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud, por la *Ley 41/2002*, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y por el *Reglamento (UE) 2016/679* del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, así como por el resto de disposiciones legales aplicables, si las hubiere, en la referida materia. Siendo, en consecuencia, responsables directos de los eventuales incumplimientos en los que se concurriera y eximiendo al Comité de estos.

El Comité y las partes tienen por hechas las anteriores manifestaciones a los efectos legales oportunos.