



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA

**“DETECCION DE ENFERMEDAD PULMONAR
INTERSTICIAL DIFUSA EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE MEDIANTE LA
AUSCULTACION PULMONAR DE CREPITOS TIPO
VELCRO EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE
LA CIUDAD DE LIMA, ENTRE LOS AÑOS 2018- 2019”**

Autor:

Karen Isabel Vega Villanueva.

Asesor:

Armando Calvo Quiroz.

LIMA – PERÚ
2019

1. Resumen

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica poliarticular que puede afectar los pulmones, causando enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Actualmente, se cuenta con diversas pruebas diagnósticas que detectan EPID avanzada. Sin embargo, aún es difícil detectarla tempranamente, pues no se tiene una prueba diagnóstica tan sensible como la tomografía torácica. Existe literatura que propone a la auscultación pulmonar de crépitos como signo inicial de EPID en pacientes con AR. Este es un estudio transversal a realizarse en el Hospital Cayetano Heredia (HCH). El objetivo principal es evaluar el valor diagnóstico de la auscultación de crépitos en el diagnóstico de EPID en pacientes con AR. La información se obtendrá de historias clínicas de pacientes atendidos en el servicio de Inmuno-Reumatología del HCH entre 2018- 2019. Los pacientes incluidos, firmarán el consentimiento informado y acudirán a su consulta regular en donde se recolectarán datos clínicos y se les auscultará los pulmones; posteriormente, se les realizará pruebas de función pulmonar y tomografía torácica. Todos los datos serán guardados en una hoja de cálculo de Excel. Se utilizará la curva ROC para evaluar la sensibilidad de la auscultación de crépitos frente a la tomografía. Se considerará un $p < 0.05$ como valor estadísticamente significativo.

Palabras clave : artritis reumatoide, enfermedad pulmonar intersticial difusa, crépitos.

2. Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y discapacitante que afecta principalmente pequeñas articulaciones de forma simétrica y que tiene afectación sistémica, comprometiendo distintos órganos como la piel, el corazón, los pulmones, los ojos, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central (1). La AR resulta ser la enfermedad autoinmune más prevalente de todas (1). Su prevalencia es muy variable a nivel mundial, encontrándose entre el 0.3 y 1.5% dependiendo de la población (2); incluso se reporta que suele ser baja en países europeos con la presencia de 3.3 a 5 casos por 1000 habitantes y alta en Norteamérica con 10.7 casos por 1000 habitantes (3). En algunas tribus americanas se ha encontrado que supera el 5% de individuos afectados (1). En relación a nuestro medio, se desconoce su prevalencia exacta, ya que no existen estudios publicados hasta la fecha.

Dentro de las manifestaciones extra-articulares de la AR, la afectación pulmonar junto con la afectación de los vasos sanguíneos cutáneos resultan ser las más frecuentes; incluso se ha observado que el 5% de pacientes con AR presentan clínica de afectación pulmonar y que cerca del 18% de pacientes con AR mueren por alguna causa pulmonar (4), llegando a constituir ésta, la segunda causa de muerte dentro de estos pacientes (5). Es amplio el espectro de la afectación pulmonar que se producirá en la AR, figurando principalmente la pleuritis, la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), los nódulos e incluso la obstrucción de vías aéreas (4). Por otra parte, en algunos casos se ha visto que el compromiso pulmonar puede ser asintomático hasta en un 30% de los pacientes con AR (6).

La EPID es frecuente en la AR de larga data; puede cursar asintomática y ocasionalmente precede a las manifestaciones articulares de la AR, suele ser común en varones entre los 50- 60 años, fumadores y con presencia de títulos elevados de factor reumatoide (1). Sin embargo, la mayoría de las enfermedades pulmonares asociadas a la AR ocurren en los primeros 5 años desde el comienzo de la enfermedad. En el momento del inicio de la AR pueden aparecer complicaciones pulmonares en el 10-20% de los casos, y se ha demostrado la presencia de fibrosis pulmonar en el 14% de los pacientes con AR de menos de 2 años de evolución (4).

Bongartz et al (2010) publicó una cohorte de 582 pacientes con AR a quienes se les hizo seguimiento por 16 años aproximadamente evidenciándose que 42 pacientes, es decir 7.9% del total, desarrollaron EPID. El estudio utilizó como criterios la clínica del paciente al momento de la consulta sumándose características imagenológicas (tomografía computarizada de alta resolución o radiografía de tórax), patrón restrictivo en la espirometría con una capacidad pulmonar total menor del 80% y/o biopsia pulmonar (7). Existe una amplia literatura relacionada a diagnosticar apropiadamente o evaluar la progresión de la EPID dentro de la AR, así como también del impacto que los nuevos fármacos pueden tener sobre dicha progresión. Una vez más se trabaja sobre prevención secundaria, dejando de lado muchas veces la prevención primaria, ya que la mayoría de las pruebas diagnósticas encuentran un compromiso pulmonar (daño de la arquitectura pulmonar) ya establecido quedando como única opción el evitar la progresión mediante fármacos que atacan directamente la AR con su consiguiente efecto secundario favorable a nivel pulmonar. Además de ello no se debe olvidar la importancia del diagnóstico en los centros de Atención Primaria con una referencia oportuna a un centro hospitalario de mayor complejidad, ya que la demora diagnóstica (sea por motivos dependientes del paciente o del centro en donde se atiende) se asocia con alta mortalidad, independientemente de la severidad de la EPID (6), especialmente si a esto se le suma la ausencia de equipos como TACAR de tórax en dichos centros.

Al no existir uniformidad en cuanto a pruebas diagnósticas a emplearse para hacer el diagnóstico de EPID en AR, dicho diagnóstico se basa en la suma conjunta de sintomatología sugestiva de enfermedad pulmonar, pruebas de función pulmonar compatibles, hallazgos radiológicos típicos, y en algunos casos (de tener resultados poco concluyentes) el estudio histológico mediante biopsia de pulmón (4); pero como ya se mencionó, el daño pulmonar ya se encuentra presente.

La difusión libre de monóxido de carbono (DL_{CO}) es un marcador temprano confiable de deterioro pulmonar, por lo que es la prueba de función pulmonar que primero se alterará, aunque puede sufrir algunas variaciones por lo que es necesario corregirla de acuerdo al nivel de hemoglobina que presenta el paciente (8). Esta prueba se diferencia en tres grados de severidad en base al porcentaje predicho que la persona puede lograr: leve una $DL_{CO} > 60\%$, moderada entre 40- 60% y severa $< 40\%$ (8).

La espirometría es una prueba de función pulmonar (PFP) no invasiva, de bajo costo, fácilmente reproducible y que ayuda a evaluar la severidad del daño pulmonar (9), clasificándose en patrón respiratorio normal, patrón restrictivo, patrón obstructivo y patrón mixto; así como también permite el diagnóstico temprano de EPID en este grupo de pacientes, incluso estando asintomáticos. El parámetro más importante a evaluarse en la espirometría es la capacidad vital forzada (CVF o FVC), el cual va a encontrarse disminuido en pacientes con EPID en AR y generalmente se producirá luego de evidenciarse una DL_{CO} ya disminuida (4).

La TACAR de tórax resulta ser una prueba muy sensible llegando a mostrar alteraciones del parénquima pulmonar incluso estando los pacientes asintomáticos (4); por ejemplo, Gochuico et al (2008), publicó un estudio en el cual realizaba TACAR de tórax a pacientes con AR sin sintomatología respiratoria previa, encontrando EPID en 33% de los 64 pacientes estudiados (10).

Como se ve, en todas las pruebas que disponemos se logra detectar el daño pulmonar ya instaurado, incluso al practicarse en pacientes aparentemente asintomáticos. Es por ello que nace la necesidad de encontrar una prueba altamente sensible y específica, y también de bajo costo, que permita detectar (en lo posible) EPID en estadios incipientes en pacientes con AR. El estudio de Gochuico et al, fue un estudio prospectivo realizado en el Instituto Nacional de Salud de Bethesda, Maryland, el cual reclutó 74 pacientes con AR, de los cuales 10 tenían además el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (grupo AR-FPI) confirmada por biopsia pulmonar y 64 pacientes con AR definida (grupo AR), de los cuales se subdividió en un tercer grupo compuesto por pacientes con AR sin síntomas de EPID pero que tenían EPID diagnosticada por TACAR de tórax ya sea al inicio del estudio o durante el seguimiento, al cual se denominó AR con EPID pre-clínica (grupo AR- preEPID). El objetivo del estudio era poder identificar a la enfermedad pulmonar idiopática asintomática y los potenciales blancos terapéuticos en pacientes con AR y EPID pre-clínica. Sin embargo, uno de los hallazgos dentro de la evaluación física que se les realizó a los pacientes, fue la presencia de crépitos tipo velcro en pacientes del grupo AR- preEPID; incluso se llegó a evidenciar que las pruebas de función pulmonar no resultaron ser métodos sensibles para detectar EPID pre-clínica.

Al respecto, Cottin y Cordier en el 2012, postularon la posibilidad de hallar mediante la auscultación pulmonar en el examen físico, signos directos de EPID incipiente¹¹. Es así que en su editorial tratan de reivindicar al estetoscopio como una herramienta muy útil para la detección temprana de EPID a través de la auscultación de crépitos tipo velcro en ambas bases pulmonares, idea que vuelven a reforzarla en años posteriores en diferentes publicaciones (12, 13). Un estudio publicado en el 2016 (uno de los primeros en realizarse respecto al tema), en el

cual se reclutó 132 pacientes con sospecha de EPID, encontró asociación entre la auscultación de crépitos tipo velcro y la presencia del patrón radiológico de neumonía intersticial usual (NIU) (14), uno de los patrones tomográficos característicos de EPID en el que predomina la fibrosis.

Actualmente no se cuenta con un examen de alta sensibilidad y especificidad que permita detectar tempranamente el desarrollo de EPID en pacientes con AR. Las pruebas existentes necesitan utilizarse en forma conjunta para realizar el diagnóstico, apoyándose siempre en el contexto clínico del paciente. En el Perú, no se han elaborado estudios que evalúen específicamente la prevalencia de la EPID en pacientes con AR, se desconoce también la situación del aspecto pulmonar del paciente durante sus visitas al reumatólogo y el impacto que a largo plazo puede generar el diagnóstico temprano de EPID, más aún si es que como herramienta principal se utilizase una adecuada auscultación pulmonar.

Tal como lo demuestra la bibliografía mencionada, hasta la fecha tampoco existen estudios grandes y de largo seguimiento que hayan permitido comparar si la sensibilidad de la auscultación de crépitos tipo velcro resulta ser similar a la que tiene la TACAR de tórax. Además, también se desconoce si es que existe alguna asociación entre los crépitos y la detección temprana de EPID, especialmente dentro del contexto de AR. Por ello, nace la pregunta: *¿En pacientes con Artritis Reumatoide la auscultación de crépitos tipo velcro es tan sensible como la Tomografía de alta resolución de tórax para la detección de Enfermedad pulmonar intersticial difusa?*. En función a esta interrogante se formuló la siguiente hipótesis: *“La auscultación de crépitos tipo velcro es tan sensible como la tomografía de alta resolución de tórax para la detección de enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con Artritis reumatoide”*.

Se considera necesario realizar el presente proyecto ya que la auscultación de crépitos tipo velcro durante la evaluación pulmonar en pacientes con diagnóstico de AR permitiría detectar presencia de EPID en dichos pacientes (en ausencia o no de sintomatología respiratoria), especialmente en situaciones o lugares en donde no se disponga de una TACAR de tórax. Además, el tema resulta ser novedoso a nivel local pues en base a la búsqueda realizada, hasta la fecha no existen publicaciones nacionales o latinoamericanas referentes a ello, incluso existen muy pocos estudios a nivel mundial.

3. Objetivos

3.1. General

Evaluar el valor diagnóstico de la presencia de crépitos tipo velcro en el diagnóstico de Enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con Artritis Reumatoide evaluados en el servicio de Inmuno- Reumatología del Hospital Cayetano Heredia.

3.2. Específicos

- Describir las características clínicas, imagenológicas y las pruebas de función pulmonar en pacientes con AR y EPID.
- Hallar la relación entre crépitos tipo velcro y diagnóstico de EPID por espirometría.
- Hallar la relación entre crépitos tipo velcro y diagnóstico de EPID por TACAR de tórax.
- Hallar la relación entre crépitos tipo velcro y diagnóstico de EPID por DLCO.

4. Material y Métodos

4.1. Diseño de estudio

Este es un estudio de corte transversal a ser realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HCH) en el cual se determinará si la sensibilidad de la auscultación pulmonar de crépitos es similar a la TACAR de tórax.

4.2. Población

4.2.1. Características de la población

- Población de referencia: Pacientes adultos con AR del Perú.
- Población blanco (diana): Pacientes adultos con AR con o sin compromiso pulmonar establecido atendidos en el HCH.
- Población elegible (accesible): Pacientes adultos con AR evaluados en el servicio de Inmuno- Reumatología del HCH.
- Población de estudio: Pacientes adultos con AR evaluados en el servicio de Inmuno- Reumatología del HCH entre los años 2018 al 2019.

4.2.2. Criterios de selección

4.2.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con AR según los criterios de la ACR/EULAR 2010, atendidos en el servicio de Inmuno- Reumatología.
- Edad de 25 a 60 años.
- Presencia o ausencia de sintomatología respiratoria: tos, disnea, expectoración.
- Pacientes no fumadores ni con antecedente de tabaquismo.
- No tener historia de infecciones pulmonares en los últimos 3 meses.
- Firmar el consentimiento informado (Anexo A).

4.2.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplen criterios de la ACR/EULAR 2010 para el diagnóstico de AR.
- Trauma pulmonar previo.
- Pacientes con cualquier comorbilidad cardiaca o pulmonar.
- Pacientes que presenten tuberculosis pulmonar.
- Pacientes fuera del rango de edad especificado en los criterios de inclusión.
- Pacientes que no puedan realizar espirometría o DL_{CO} por alguna discapacidad que los limite.
- Pacientes que no deseen participar del estudio.
- Pacientes que no desean firmar el consentimiento informado (Anexo A).

4.3. Muestra

Se incluirá solo a 8% de la población de pacientes con AR con y sin sintomatología respiratoria que se atienden en el servicio de Inmuno- Reumatología (tomando como referencia el estudio de Bongartz et al, 2010⁷) el cual consistiría de 173 pacientes y ajustándose a pérdidas resultaría 204 pacientes.

Para obtener este tamaño muestral se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = Z_{\alpha}^2 \frac{N \cdot p \cdot q}{i^2 (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

Donde:

n= Tamaño muestral.

N= Tamaño de la población, número total de historias.

Z= Valor correspondiente a la distribución de Gauss 1,96 para $\alpha= 0.05$.

p= Prevalencia del fenómeno de estudio.

q= 1-p

“i”= Tolerancia de error (mayormente 5%).

4.4. Definición operacional de variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición conceptual	Definición operativa	Codificación de variable	Tipo de variable	Escala	Fuente
Patrón Tomográfico	Conjunto de datos semiológicos detectables en la tomografía computarizada de alta resolución y que son comunes para un grupo determinado de enfermedades	Patrón tomográfico normal: No se evidencia alteraciones radiológicas	No presencia de alteraciones	0	Categorica	Nominal	Informe tomográfico
		Patrón tomográfico de EPID: <ul style="list-style-type: none"> • NIU: Patrón en panel de abejas a predominio en bases, con o sin bronquiectasias de tracción y vidrio deslustrado de poca extensión. • NINE: Patrón en vidrio deslustrado, reticulación en zonas periféricas y basales, con o sin bronquiectasias de tracción y muy escaso patrón en panel. • NOC: Consolidaciones con vidrio deslustrado. • BR- EPID: Nódulos centrolobulillares/peribronquiales. Pueden coexistir bronquiectasias. 	Presencia de patrón compatible con EPID	1			Informe tomográfico
		Patrón tomográfico inespecifico: Alteración tomográfica no compatible con ningún patrón descrito.	Patrón no compatible con EPID	2			Informe tomográfico
Crépitos pulmonares	Sonido anormal, que se escucha durante la auscultación pulmonar	Crépitos bilaterales detectados durante respiraciones profundas y lentas a predominio de la inspiración (sonido similar al que se escucha cuando cuidadosamente se separa la tira de velcro del tensiómetro) ^{11,16}	Informe de la evaluación pulmonar registrada en la historia clínica	Ausencia= 0 Presencia= 1	Categorica	Nominal	Historia clínica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.		Edad del paciente con AR durante la auscultación.		Numérica	Razón	Historia clínica
Sexo	Condición organica masculina o femenina (RAE).		Reporte del médico en la historia clínica	Mujer= 0 Hombre= 1	Categorica	Nominal	Historia clínica
Espirometría	Prueba de función pulmonar que analiza los volúmenes pulmonares y flujos aéreos, para evaluar severidad de daño pulmonar ⁹	• Patrón normal: relación FEV1/CVF >70% con CVF >80%.	Informe del procedimiento en la historia clínica	0	Categorica	Nominal	Historia clínica
		• Patrón restrictivo: relación FEV1/CVF >70% con CVF <80%.		1			
		• Patrón obstructivo: relación FEV1/CVF <70%.		2			
		• Patrón mixto: FEV1/CVF <70% y CVF <80%.		3			
DLCO	Prueba de función pulmonar que evidencia deterioro pulmonar tempranamente en base a la difusión libre del monóxido de carbono a través del capilar pulmonar hacia el alveolo.	• Leve: DLCO >60%	Informe del procedimiento en la historia clínica	0	Categorica	Nominal	Historia clínica
		• Moderado: DLCO 40- 60%		1			
		• Severo: DLCO <60%		2			

4.5. Procedimientos y técnicas

La información se obtendrá a partir de las historias clínicas de pacientes atendidos en una consulta regular en el servicio de Inmuno- Reumatología del HNCH desde el año 2018 hasta el 2019. En caso de no llegarse a obtener toda la información durante la consulta, se acudirá al área de archivos del HNCH a completarse los ítems a evaluar.

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión serán invitados a participar del estudio y posterior a ello firmar el consentimiento informado durante la consulta en el servicio de Inmuno- Reumatología. En dicha consulta, se recolectará inicialmente datos clínicos que más adelante se detallan, y durante la evaluación del examen físico se auscultarán los

pulmones con estetoscopios electrónicos. Posteriormente, en una cita coordinada con el servicio de Neumología, los pacientes acudirán a realizárseles pruebas de función pulmonar y luego acudirán, también con previa coordinación con el área de Diagnóstico por Imágenes a realizárseles la TACAR de tórax. Las TACAR serán leídas por un radiólogo experimentado. Los datos de cada historia clínica se registrarán en una ficha (Anexo B). Los datos recolectados en las fichas serán ingresadas a una hoja de cálculo en Excel para Windows 2016.

La información final a recolectarse en las fichas de cada paciente con AR contendrá los siguientes items: edad, sexo, tiempo de enfermedad, sintomatología respiratoria (tos, expectoración, disnea), presencia o no de crépitos tipo velcro en ambos campos pulmonares durante la auscultación pulmonar, valor de factor reumatoide (FR), anti CCP, hematocrito (Hto), valor de velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva cuantitativa (PCR), capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1), relación VEF1/CVF, difusión libre de monóxido de carbono (DL_{CO}), medicamentos que toma, ocupación, exposición ambiental, historia de tabaquismo.

Auscultación pulmonar

Se realizará durante el examen físico de una cita rutinaria y previa a la realización de pruebas de función pulmonar e imagenológicas. Se procederá a auscultar los pulmones bilateralmente, desde los ápices hacia las bases.

- **Definición de crépitos tipo velcro.**

Se definirá como tal a los crépitos bilaterales detectados durante respiraciones profundas y lentas a predominio de la inspiración y mejor escuchados sobre regiones pulmonares dependientes y a veces asociados a crépitos espiratorios, como un sonido similar al que se escucha cuando cuidadosamente se separa la tira de velcro unida al manguito del tensiómetro^{11,16}. La auscultación será realizada con estetoscopios electrónicos (*Electronic Stethoscope Model 3200- 3M™Littmann®*) a ser realizada por los asistentes del servicio de Reumatología, los cuales posteriormente se compararán y se definirá en consenso como “crépito o no” el sonido grabado por los mismos. Los pacientes serán clasificados en dos grupos:

- ✓ Grupo 1: presencia bilateral de crépitos tipo velcro.
- ✓ Grupo 2: ausencia bilateral de crépitos tipo velcro.

Pruebas de función pulmonar

Tanto la CVF, el VEF1 y la relación VEF1/CVF, serán parámetros que se tomarán en cuenta durante la espirometría. La DL_{CO} obtenida de cada paciente se clasificará según su severidad en leve >60%, moderada 40- 60% y severa <40%⁸.

Pruebas de imagen

Respecto a la TACAR de tórax, los patrones a hallarse serán categorizados como tal de acuerdo a la presencia de los siguientes hallazgos que se evidencien en las imágenes, y solo se clasificarán en los siguientes 4 patrones debido a que son los más frecuentes dentro de las EPID asociadas a AR^{4,17}:

- Patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU): reticulación y patrón en panal de abejas a predominio en bases y zonas periféricas, acompañado o no de bronquiectasias de tracción y vidrio deslustrado de poca extensión.

- Patrón de Neumonía Intersticial no Específica (NINE): predominio de imágenes en vidrio deslustrado, reticulación a predominio de zonas periféricas y basales, pudiendo acompañarse de bronquiectasias de tracción y muy escaso patrón en panal. Patrón de Neumonía Organizada Criptogénica (NOC): presencia de consolidaciones del espacio aéreo con vidrio deslustrado. Pueden existir nódulos centrolobulillares.
- Patrón de Bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR-EPID): presencia de nódulos centrolobulillares o peribronquiales. Pueden coexistir dilataciones bronquiales con bronquiectasias.

Sin embargo, para efectos del estudio se decidirá determinar únicamente la presencia o no de cualquiera de los 4 patrones. Para ello, se realizará una nueva clasificación en dos grupos:

- Presencia de patrón compatible con EPID: presencia de cualquiera de los 4 patrones.
- Patrón no compatible con EPID: ausencia de cualquiera de los 4 patrones.

Otros ítems

La exposición ambiental se define como contacto con moho, aves, uso de ropa de cama hecha con plumas; la exposición ocupacional se definió como la presencia de vapores tóxicos o polvo industrial en el ambiente de trabajo. El estado de fumador se definirá como nunca haber fumado, ex fumador o fumador regular. Historia de tabaquismo se definirá según el índice paquete/año.

4.6. Aspectos éticos del estudio

La población con la cual se trabajará no constituye una población vulnerable. La aplicación del instrumento de recolección de datos se realizará teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki, que menciona la protección de la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los participantes en la investigación (15). Por lo tanto, toda la información recolectada de las historias clínicas será estrictamente confidencial y se utilizará con fines exclusivamente académicos. Para su ejecución, el estudio contará con la aprobación tanto del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia como de la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

4.7. Plan de análisis

El análisis estadístico de los datos se hará con el uso del programa STATA. Se procederá a describir las características de la población usando frecuencias, medias o medianas según corresponda. Las variables categóricas serán resumidas en números ordinales y en porcentajes, las continuas en media y desviación estándar. Las variables cuantitativas continuas serán comparadas con el test “*t de student*”, y las categóricas con el test *chi*². Se utilizará una tabla de contingencia de 2 x 2 para realizar el test de validación entre las

variables principales del estudio: crépitos pulmonares tipo velcro y presencia de EPID, de esta forma se obtendrán datos como sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y likelihood ratio (LR). Además, se utilizará la curva ROC para evaluar la sensibilidad de la auscultación pulmonar de crépitos tipo velcro frente a la TACAR de tórax. El estudio considerará un $p < 0.05$ como significativo. Finalmente, se reportarán los OR con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

5. Referencias bibliográficas

1. Gabay C, Nissen MJ, Van Larr JM. Chapter 9: Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and clinical features. EULAR: Textbook on Rheumatic Diseases. Second Edition. London, United Kingdom. BMJ Publishing Group 2015; 229-64.
2. Goronzy J, Weyand CM. Rheumatoid arthritis. Primer on the Rheumatic Disease, 12th ed. Atlanta, Georgia. Arthritis foundation. 2001; 209-32.
3. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. SeminArthritisRheum. 2006 Dec;36(3):182-8.
4. Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. ArchBronconeumol. 2013;49(6):249-60.
5. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1995;24(4):242-54.
6. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. Am J RespirCritCare Med. 2011;184:842-847.
7. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Population Based Study. ArthritisRheum. 2010 June; 62(6): 1583-1591.
8. Mora Alfonso SA, Bello gualtero JM, Londoño J. Test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y su interpretación en enfermedades autoinmunes: Aplicación en la parte clínica. Revista Colombiana de Reumatología Vol. 18 Núm. 2, Junio 2011, pp. 96-108.
9. Melo Kawassaki A, Silva Pereira DA, UlianaKay F, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry. J Bras Pneumol. 2015; 41(4):331-34.
10. Gochuico BR, Avila NL, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. ArchIntrMed.2008;168:159- 66.
11. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Editorial. EurRespir J 2012; 40: 519- 521.
12. Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. EurRespir J 2013; 42: 916- 923.
13. Cottin V, Richeldi L. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of early diagnosis and treatment. EurRespir Rev 2014; 23: 106- 110.
14. Sellarés et al. Auscultation ofvelcro crackles is associated with Usual Interstitial Pneumonia. Medicine. 2016; 95(5),1-5.
15. Mazzanti M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Universidad El Bosque. Revista Colombiana de Bioética 2011; 6(1):125-144.
16. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. N Engl J Med. 2014;370:744- 751.
17. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung disease: CT findings. Radiology. 2004; 232:81- 91.

6. Cronograma y presupuesto

6.1. Cronograma

ACTIVIDADES	DETALLE DE LAS ACTIVIDADES	Años						
		2018				2018- 2019	2019	
		A	M	J	J	Agosto- Julio	A	S
Elaboración del Proyecto Investigación	Planteamiento del problema de investigación.							
	Revisión bibliográfica.							
	Marco teórico y estimación del tamaño de muestra.							
	Elaboración de fichas para registro de datos.							
	Coordinación con el servicio de Reumatología del HCH para la recolección de datos.							
Realización del Proyecto de Investigación	Recolección de datos							
	Procesamiento y análisis de los datos obtenidos.							
	Elaboración de resultados y conclusiones finales: Informe final.							
Entrega del Proyecto de Investigación								
Envío del Estudio de investigación para su publicación (Revista extranjera)								

6.2. Presupuesto

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	MONTO UNITARIO S/.	MONTO TOTAL (Set. 2018- Ago. 2019) S/.
Recursos Materiales	Software: STATA	---	0.00
	Material de escritorio: Lapiceros Pilot 0.7 (12 un.)	4.50	54.00
	Fotocopiado de 300 fichas de registro	0.10	3.00
	02 USB de 8GB para almacenamiento de información	80.00	160.00
	Acceso a internet (Inalámbrico)	---	0.00
	2 Estetoscopios electrónicos Marca: 3M™ Littmann® Modelo 3200	2.600	5.200
	Radiografías de tórax	12	2.460
	TACAR tórax	250	51.250
	DLCO	250	51.250
	Test de caminata	20	4.100
Espirometría	30	6.150	
Recursos Humanos	Servicio de investigadores	-	-
	Servicio de personal estadístico	1.000	1.000
	Total		121.627