







## ■ REPORTE DE CASO

### Enfermedad intersticial pulmonar secundaria a infección por SARS-CoV-2 en paciente con artritis reumatoide

#### Lung interstitial disease secondary to SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis

Stefany Thalia Carrión Merino<sup>1</sup>   
Ariana Priscila Jumbo Jiménez<sup>1</sup>   
Leonel Alberto Dajaro Castro<sup>2</sup>   
Enrique Feliciano Jaramillo Loaiza<sup>2</sup>   
Jefferson Alexander Quelal Fernández<sup>3</sup>   
Silvia Elizabeth Montenegro Mayorga<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Rossiski Universitet Druzhby Narodov. Moscú, Rusia

<sup>2</sup>Hospital Luis Vernaza. Guayaquil, Ecuador

<sup>3</sup>Hospital Francisco Icaza Bustamante. Guayaquil, Ecuador

<sup>4</sup>Universidad de Especialidades del Espíritu Santo. Guayaquil, Ecuador

## RESUMEN

La presentación clínica de COVID-19 es heterogénea, desde casos asintomáticos, hasta síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte. La enfermedad grave puede ocurrir en pacientes con comorbilidades, incluidos pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas. El impacto de la artritis reumatoide en pacientes que cursan con COVID-19 aún no está claro.

Presentamos el caso de un paciente con antecedente de AR, quien cursó con COVID-19, y reingresó con insuficiencia respiratoria aguda y hallazgos tomográficos de enfermedad intersticial pulmonar de rápida evolución.

**Palabras claves:** COVID-19, infecciones por coronavirus, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares intersticiales

## ABSTRACT

The clinical presentation of COVID-19 is heterogeneous. It ranges from asymptomatic cases to acute respiratory distress syndrome and death. Severe disease can occur in patients with comorbidities, including patients with systemic rheumatic diseases. The impact of rheumatoid arthritis in patients with COVID-19 is not yet clear.

---

**Artículo recibido:** 2 mayo 2021 **Artículo aceptado:** : 4 agosto 2021

### **Autor correspondiente:**

Dr. Leonel Alberto Dajaro Castro

Correo electrónico: [leoneldajarocastro@gmail.com](mailto:leoneldajarocastro@gmail.com)

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

We present the case of a patient with a history of rheumatoid arthritis who had COVID19 and was readmitted with respiratory difficulties and tomographic findings that showed rapidly evolving interstitial lung disease.

**Keywords:** COVID-19, coronavirus Infections, rheumatoid arthritis, interstitial lung diseases.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad intersticial pulmonar (EIP) engloba un conjunto heterogéneo de patologías caracterizadas por afectar predominantemente al intersticio pulmonar, que es el espacio anatómico comprendido entre las membranas basales del epitelio alveolar y endotelio capilar. En ocasiones puede afectar las pequeñas vías respiratorias y la vasculatura pulmonar <sup>(1)</sup>.

Comprende una amplia gama de enfermedades pulmonares (aproximadamente 200 conocidas), que se clasifican en aquellas de causa desconocida, como sarcoidosis, neumonías intersticiales idiopáticas; y de causa conocida, debido a exposiciones ambientales, tabaquismo, causas ocupacionales, medicamentosas, por radiación, por infecciones (fúngicas, bacterianas atípicas y neumonías víricas) y por enfermedades sistémicas autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis sistémica, etc.) <sup>(2)</sup>.

La prevalencia de enfermedad intersticial pulmonar (EIP) en la artritis reumatoide (AR) es 5-10%. Los títulos de anticuerpos antipéptido citrulinado son el predictor individual más fuertemente asociado de EIP-AR. El factor reumatoideo, sexo masculino, la edad avanzada, el tabaquismo, aumento de la velocidad de sedimentación globular son también factores de riesgo <sup>(3)</sup>.

Los resultados de la prueba de función pulmonar demuestran una fisiología restrictiva a menudo con una capacidad de difusión reducida y puede dar lugar a múltiples patrones de daño intersticial en la tomografía de tórax; incluidos neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, bronquiolitis, neumonía organizada y patrón tomográfico indeterminado caracterizado por imágenes reticulares y de vidrio despolido <sup>(4)</sup>.

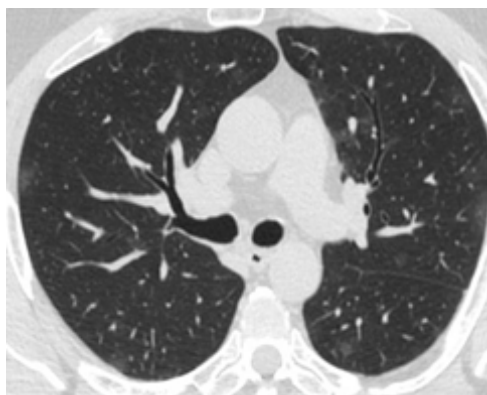
Como se mencionó otra causa de enfermedad intersticial pulmonar, son las infecciones virales y a finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que se manifiesta en formas que van desde la enfermedad asintomática hasta la neumonía y el síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>(5)</sup>.

Se informan cambios pulmonares fibróticos y anomalías en la función pulmonar en pacientes con COVID-19 poco después de su alta hospitalaria <sup>(6)</sup>. Se han identificado supuestamente varios predictores, sobre fibrosis post-covid, estos han incluido edad avanzada, sexo masculino, enfermedad grave, estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos/hospital y ventilación mecánica, antecedentes de tabaquismo y alcoholismo crónico. Los niveles más altos de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa e interleucina-6 durante la enfermedad pueden conducir a la formación de fibrosis durante la recuperación <sup>(7)</sup>.

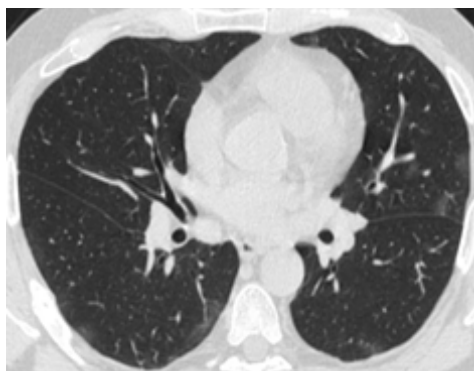
La tomografía computarizada de tórax en el seguimiento de la enfermedad muestra un aumento en el número y tamaño de zonas con aspecto de vidrio deslustrado y una transformación progresiva a opacidades consolidativas multifocales, patrón de pavimento loco, engrosamiento intersticial y bandas parenquimatosas que son principalmente bilaterales con predilección por la periferia de los lóbulos inferiores, con la mayor gravedad de los hallazgos alrededor del día 10 después del inicio de los síntomas<sup>(8)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Varón de 46 años de edad, con antecedentes patológicos personales de artritis reumatoide diagnosticado hace 13 años, inicialmente en tratamiento con rituximab, y metotrexato, en el 2019 se cambió a etanercept con abandono de régimen de tratamiento y controlado por su cuenta con metilprednisolona a 8 mg diarios. Como antecedentes relevantes en el 2018 cursó con neumonía bacteriana, en el 2019 con neumonía por aspergillus, fechas en la que se constató en sus tomografías que no existía patrón intersticial pulmonar, y dentro de sus evaluaciones integrales espirometría con capacidad vital forzada de 3,56L (81%). Veintiséis días antes de su ingreso fue hospitalizado por neumonía viral atípica debido a SARS-CoV-2 de gravedad moderada y requirió oxigenoterapia, pulsos de metilprednisolona, trombo profilaxis con enoxaparina 60 mg diarios, tocilizumab dosis única de 400 mg diarios y plasma convaleciente, la tomografía de ingreso se observa en las figuras 1 y 2.



**Figura 1.** Tomografía de tórax corte axial. Opacidades redondeadas en vidrio deslustrado subpleurales, bilaterales. En Base a Clasificación CO-RADS del Grupo de trabajo COVID de la sociedad Holandesa de Radiología con una escala de 5 puntos los hallazgos tomográficos descritos son características típicas de daño pulmonar atribuible a COVID-19, sospecha muy alta (CO-RADS 5)



**Figura 2.** Tomografía de tórax corte axial. Opacidades redondeadas en vidrio deslustrado subpleurales, bilaterales. En Base a Clasificación CO-RADS del Grupo de trabajo COVID de la sociedad Holandesa de Radiología con una escala de 5 puntos los hallazgos tomográficos descritos son características típicas de daño pulmonar atribuible a COVID-19 sospecha muy alta (CO-RADS 5)

Acudió al Departamento de urgencias del Hospital el 07 de abril del 2021 por presentar: cuadro clínico de 1 semana de evolución caracterizado por disnea de grandes esfuerzos que evoluciona a medianos esfuerzos (según la escala modificada del British Medical Research Council, disnea grado 3), alza térmica cuantificada de 38°, y dolor torácico tipo pleurítico en hemitórax izquierdo de moderada intensidad sin irradiación.

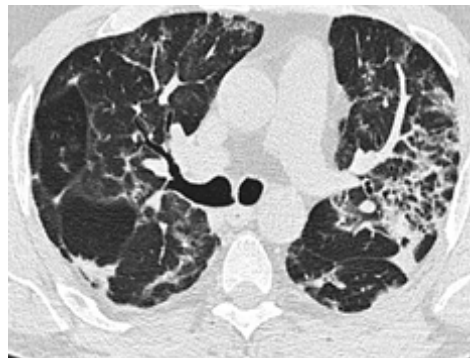
Sus signos vitales al ingreso evidenciaron taquicardia (110 lpm), taquipnea (28 rpm), hipoxemia al aire ambiente (SpO<sub>2</sub> 88%), a la auscultación pulmonar estertores crepitantes bilaterales tipo velcro.

Dentro de su evaluación médica integral en abril de 2021 se realizan exámenes de laboratorio siendo relevantes: PCR (52,37 mg/l), IL-6 (27,54 pg/ml), Ferritina (1057 ng/ml) y niveles de dímero-D elevados (0,62 µg/ml).

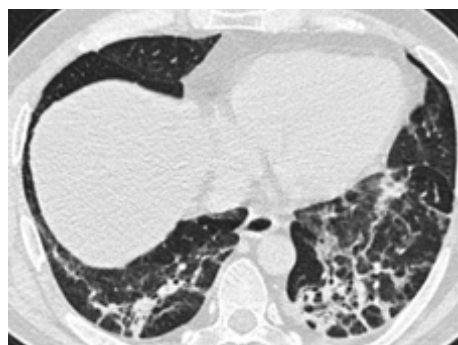
Su hisopado nasal y orofaríngeo por PCR para COVID-19 resultó ser negativo y anticuerpos IgG COVID-19 elevados (53 AU/ML). Presentó un factor reumatoideo elevado (49,50 UI/ml), al igual que el péptido citrulinado (32,40 U).

Las enzimas cardíacas y péptido natriurético estuvieron dentro de valores normales, así como el electrocardiograma donde se evidenció ritmo sinusal, frecuencia cardíaca de 100 lpm, eje cardíaco neutro.

Se realizó una tomografía computarizada de tórax, que se observa en la figura 3 y figura 4.



**Figura 3.** Tomografía de tórax corte axial. Patrón alveolo intersticial difuso, bilateral con bandas pleuroparenquimatosas y signo del halo invertido. Hallazgos de COVID-19 en fase resolutive. Grado de afectación severa.



**Figura 4.** Tomografía de tórax corte axial. Patrón alveolo intersticial difuso, bilateral con bandas pleuroparenquimatosas y signo del halo invertido. Hallazgos de COVID-19 en fase resolutive. Grado de afectación severa.

La espirometría evidenció un patrón restrictivo grave y obstrucción de vía aérea pequeña. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Espirometría simple forzada

	Valor normal	Valor paciente	Porcentaje
CVF	4,40 L	2,12 L	48%
FEV1	3,48 L	1,70 L	49%
FEV1/FVC	79%	80%	--
FEF 25-75	3,25 L/s	1,68 L/s	52%

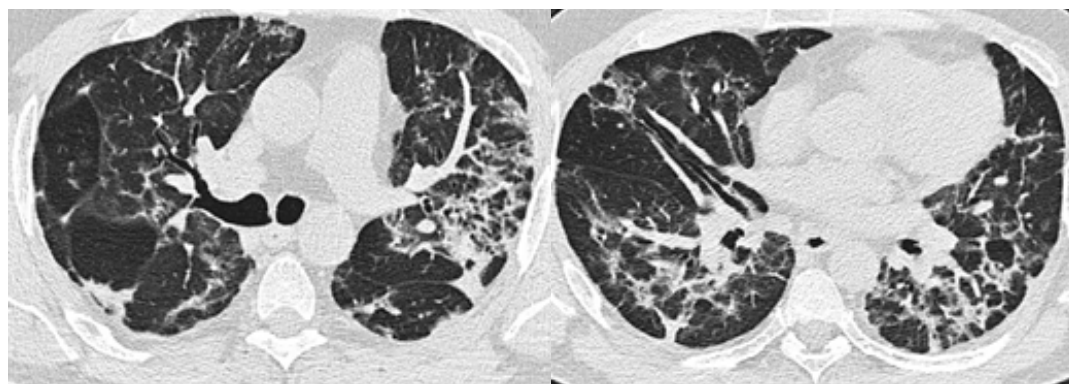
En el ecocardiograma llamó la atención presión sistólica de arteria pulmonar de 37 mmHg y disfunción diastólica del VI grado I, los otros datos sin anomalías.

El paciente recibió a su ingreso tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad con cobertura incluida para gérmenes atípicos con ampicilina/sulbactam más claritromicina, paracetamol, acetilcisteína; así como indacaterol/glicopirronio inhalado, budesonida inhalada, prednisona, tocilizumab y oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal simple administrando un flujo de oxígeno de 5 L/m. Posteriormente el servicio de reumatología evaluó al paciente, e indicó continuar con prednisona y tocilizumab.

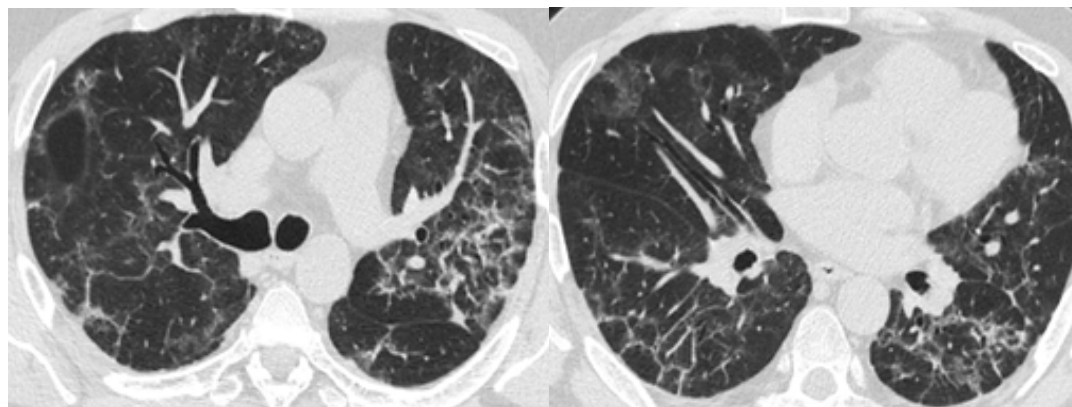
El paciente evolucionó favorablemente, disminuyendo los requerimientos de oxígeno, mejorando su saturación, así como su frecuencia cardíaca y respiratoria. Luego de 8 días de su ingreso se realizó el test de caminata de 6 minutos, obteniéndose una saturación de 92% al final del test sin oxígeno, y recorriendo 300 metros.

Previa al alta hospitalaria, al decimotercer día de ingreso, se realizó una tomografía de tórax de alta resolución, donde se evidencia mejoría de la afectación pulmonar (Figura 5).

07/04/2021



20/04/2021



**Figura 5.** Comparativo de tomografía de ingreso y de alta. Disminución de consolidaciones, con persistencia de engrosamientos de tabiques interlobulillares predominantes en bases pulmonares

Y en la espirometría de alta, se evidenció una mejoría de 210 ml en la capacidad vital forzada (tabla 2).

**Tabla 2.** Espirometría forzada

	Valor normal	Valor paciente	Porcentaje
CVF	4,40 L	2,33 L	53%
FEV1	3,48 L	1,90 L	55%
FEV1/FVC	79%	82%	--
FEF 25-75	3,25 L/s	1,95 L/s	69%

## DISCUSIÓN

La enfermedad por COVID-19 es causada por un nuevo coronavirus denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China <sup>(9)</sup>. En la actualidad presenta una transmisión sostenida de persona a persona causando enfermedades graves y un gran número de decesos en todo el mundo.

La presentación clínica de COVID-19 es heterogénea, desde casos asintomáticos, casos leves de las vías respiratorias superiores hasta neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte.

La enfermedad grave puede ocurrir en personas previamente sanas, pero también en pacientes con afecciones médicas subyacentes, incluidos pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas. El impacto de la artritis reumatoide (AR) en pacientes con COVID-19 aún no está claro, estudios existentes indican que los pacientes con AR al tener disfunción inmunológica podrían ser más susceptibles a contraer la infección por SARS-CoV-2 <sup>(10)</sup>.

En este reporte clínico presentamos un paciente masculino de 46 años con infección por SARS-CoV-2 en marzo 2021 y antecedente de AR diagnosticado en el año 2008, en tratamiento con metilprednisolona hasta la fecha y en el año 2018 con metotrexato, etanercept y rituximab. Doce días posteriores al alta por COVID-19 el paciente es reingresado con insuficiencia respiratoria aguda. En el ingreso durante la exploración del paciente la tomografía de tórax reveló cambios pulmonares relacionados con enfermedad pulmonar intersticial (EIP).

La EIP se caracteriza por una lesión del epitelio alveolar y una cicatrización anormal de la herida; puede ser secundaria a enfermedades autoinmunes, fármacos, polvos orgánicos e inorgánicos, sarcoidosis e idiopáticas<sup>(1,2)</sup>. En base a los antecedentes de nuestro paciente los hallazgos tomográficos podrían estar relacionados con su exposición farmacológica (metotrexato, etanercept)<sup>(11-13)</sup>, su colagenopatía (artritis reumatoide)<sup>(14)</sup> o por COVID-19. Se realizó un análisis retrospectivo de su historial clínico, además se obtuvo una secuencia cronológica de su evolución tomográfica desde el año 2018 hasta su reingreso. En base a los datos obtenidos se reveló que antes de la hospitalización hasta el 21 de febrero del 2021, este paciente no fue diagnosticado como un caso de enfermedad pulmonar intersticial previa, a pesar de sus múltiples factores de riesgo asociados ya mencionados.

En la tomografía de tórax realizada el 13 de marzo en el ingreso por COVID-19, se observó áreas de vidrio deslustrado subpleurales y periféricas, revelando una afectación pulmonar leve, que no justifica la evolución rápida con mayor afectación pulmonar en un corto periodo de tiempo, evidenciada en su tomografía de tórax de reingreso donde se observan zonas de fibrosis. Lo que nos hace cuestionar si su enfermedad de base es un detonante para tal afectación, debido a que la EIP en pacientes con AR es más frecuente en el género masculino, enfermedad de larga evolución y un anticuerpo anti péptido citrulinado elevado, características presentes en nuestro paciente.

Tener AR es un factor de riesgo independiente para los malos resultados de COVID-19<sup>(3)</sup>. Varios estudios indican que la severidad en pacientes con AR son similares a la de la población general y depende de los factores de riesgo que incluyen edad avanzada, género y comorbilidades preexistentes como diabetes, hipertensión y enfermedades pulmonares y cardiovasculares<sup>(10,15)</sup>. Pero la terapia previa con corticosteroides para tratamiento de su artritis, está asociado con un mayor riesgo de resultados graves de COVID-19 lo que indica la evolución tórpida de nuestro paciente puesto que mantenía una terapia con corticoides<sup>(3)</sup>.

Los hallazgos tomográficos sugestivos de EIP están relacionados con la lesión alveolar que se produce en pacientes con COVID-19. Los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 presentan una extensión de la enfermedad variable, que varía desde una afectación leve, que afecta a menos del 10% del parénquima pulmonar a un grado de enfermedad grave con un aspecto de "pulmón blanco" en la tomografía computarizada de tórax. Según los reportes de estudios retrospectivos las lesiones dependen de los factores de riesgo asociados a los pacientes<sup>(15)</sup>. En nuestro paciente como único factor de riesgo fue el género masculino, puesto que varios estudios han informado que la tasa de incidencia general de COVID-19 es más alta en hombres que en mujeres, por lo que podría estar relacionado con diferencias en la inmunidad innata y las hormonas sexuales.

El paciente no presentaba comorbilidades adicionales indicadas en la literatura como factores de riesgo para tal afectación pulmonar, por lo tanto, se podría apuntar a que su AR fue un factor directo para tal afectación en la tomografía de tórax. La etiología de la EIP puede ser desconocida, o de causa conocida; entre varias, incluye enfermedades sistémicas autoinmunes como AR e infecciones víricas, como el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2. La EIP-AR tiene como factores de riesgo títulos de

anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, género masculino, edad avanzada, tabaquismo, aumento de la velocidad de sedimentación globular. Mientras que los predictores de fibrosis post-covid son edad avanzada, sexo masculino, enfermedad grave, estancia prolongada en unidad de cuidado intensivos/hospital, ventilación mecánica, antecedentes de tabaquismo, alcoholismo crónico y niveles más altos de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa e interleucina-6.

Existe poca literatura que establezca el riesgo de COVID-19 en pacientes con enfermedad reumática. Algunos estudios como el realizado en un centro de referencia Iraní se informó una serie de casos de pacientes con AR y COVID-19 evidenciando que el COVID-19 en pacientes reumatológicos y que están recibiendo inmunosupresores como corticosteroides, es más grave<sup>(16)</sup>. De la misma manera el estudio observacional retrospectivo multicéntrico de COVID-19 en pacientes con enfermedad reumática en la provincia de Hubei, China concluyó que los pacientes con enfermedad reumática podrían ser más vulnerables al COVID-19 que la población general<sup>(17)</sup>. En algunos estudios se muestran características clínicas de pacientes reumáticos infectados con COVID-19 como en Wuhan, China, identificando a la artritis reumatoide y el riesgo de muerte por COVID-19 se demostró la AR es un factor de riesgo de muerte por COVID-19<sup>(18,19)</sup>.

Por lo tanto, en base a los estudios mencionados y al presente reporte clínico los pacientes con antecedentes patológicos personales de artritis reumatoide y coinfección por COVID-19, podría desencadenar una enfermedad intersticial con mayor afectación pulmonar.

### **Conflictos de Interés**

Los autores no declaran conflictos de interés

### **Contribución de los Autores**

Todos los autores han contribuido con la redacción del artículo y dieron su aprobación para su publicación

### **Financiación**

Autofinanciado

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Tenes JA, Laorden D, Cabanillas JJ, Prados C. Enfermedad intersticial pulmonar. *Medicine*. 2018; 12(67): 3909-16
2. Kalchier-Dekel Or, Galvin JR, Burke AP, Atamas SP, Todd NW. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis: A practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. *J Clin Med*. 2018; 7(12): 476. doi: 10.3390/jcm7120476
3. 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. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
4. Balbir-Gurman A, Guralnik L, Yigla M, Braun-Moscovici Y, Hardak E. Imaging aspects of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: Literature review. *Autoimmun Rev*. 2018; 17(2): 87-93. doi: 10.1016/j.autrev.2017.09.013



5. Diaz Santos G, Matiz CE, Pinzón B. Presentación de la enfermedad pulmonar intersticial durante la pandemia de COVID-19. *Rev Colom Neum.* 2021; 32(1):78-86. doi:10.30789/rcneumologia.v32.n1.2020.514
6. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz de Las Revillas F, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(6):892-896. doi 10.1016/j.cmi.2021.02.019
7. Udwadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India.* 2021; 38(Suppl):41-7. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_818\_20
8. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 215(1): 87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034
9. Wang Ch, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020; 395(1023): 470-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
10. D'Silva KM, Wallace ZS. COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2021; 33(3): 255-61. doi: 10.1097/BOR.0000000000000786
11. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne).* 2019; 6:238 doi: 10.3389/fmed.2019.00238