

**TAREAS PROYECTO VAR-EPIDSER**

**POBLACIÓN DE ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Se seleccionarán los pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Edad ≥18 años.

- AR según criterios ACR 1987 o ACR/EULAR 2010.

- Capaces de comunicarse eficazmente con el personal que realiza el estudio.

Se excluirá a los pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Enfermedad reumática autoinmune distinta de la AR con excepción del síndrome de Sjögren asociado a la AR.

- Diagnóstico previo de EPID.

- Infección respiratoria activa (cuando la infección se resuelva, el paciente sí podría incluirse si cumple el resto de criterios de selección).

- Estar en seguimiento en el Servicio de Neumología por cualquier otra patología.

- Embarazo o posibilidad de embarazo.

- Estar participando en algún ensayo clínico o proyecto de investigación relacionado con éste o algún otro problema de salud, que impida una adecuada participación en el estudio.

- Cualquier otro problema de salud que a juicio del investigador impida una adecuada participación en el estudio.

**MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL**

La estimación de la prevalencia de EPID en pacientes con AR es muy variable entre estudios. Tomando como referencia los estudios de Giles et al. y Yin et al., asumiremos una prevalencia en torno al 30%. Con una sensibilidad del cribado del 90% y una especificidad del 70%, por cada 10 pacientes incluidos en el estudio habría en torno a 5 pacientes con cribado positivo y 5 pacientes con cribado negativo. El VPN sería próximo al 0,94 y el VPP próximo al 0,56.

Para un VPN de 0,94 y una precisión de 0,04, el número de negativos en el cribado (Anexo 1) que deberán completar el proceso diagnóstico es de 135. Se considerará pérdida a aquel paciente que acuda a la cita del reumatólogo, pero no acuda a realizar las pruebas complementarias. Si asumimos un 15% de pérdidas, el número de negativos necesario será de 160.

Para un VPP del 0,56 y una precisión del 0,06, el número de positivos en el cribado (Anexo 1) que deberán completar el proceso diagnóstico es de 263. Si asumimos un 15% de pérdidas, el número de positivos necesario será de 310.

El tamaño muestral total será de 470 (160 + 310).

Se propone que participen 15 centros, **de forma que cada uno reclute 31-32 pacientes.**

**DESARROLLO DEL ESTUDIO**

El reumatólogo evaluará los criterios de cribado de EPID en pacientes con AR que cumplan los criterios de selección en una de sus visitas habituales al Servicio y a continuación los invitará a participar en el estudio, de forma consecutiva hasta alcanzar las cifras de positivos y negativos en el cribado indicadas en el apartado “Tamaño muestral”.

Se buscará que al menos el 25% sean hombres (proporción aproximada en la población de pacientes con AR en España), y que estén representados todos los grupos de edad (al menos un 10% de los reclutados en cada centro sean menores de 40 años y al menos un 20% mayores de 65 años) (distribuciones basadas en el estudio emAR II).

Tras la firma del consentimiento informado, el reumatólogo cumplimentará el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), que incluirá la fecha de visita, variables sociodemográficas del paciente, hábito tabáquico, fecha de diagnóstico de la AR, actividad de la AR moderada-alta de forma persistente, factor reumatoide (FR), ACPA, situación funcional (HAQ), tratamiento actual de la AR, diagnóstico de patología respiratoria en la actualidad, clínica respiratoria (tos y/o disnea de más de 3 meses de duración, crepitantes tipo velcro, intensidad de la disnea), y antecedentes familiares de EPID.

A todos los participantes en el estudio se les realizará TAC de tórax, para detectar o descartar la existencia de EPID.

De acuerdo con el criterio de expertos definido en el proyecto AR-EPIDSER en base a la revisión sistemática de la literatura y a su experiencia clínica, si el paciente cumple alguna de las siguientes condiciones, se solicitarán Rx de tórax, espirometría y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) para el estudio de la validez de estas pruebas en el cribado de EPID:

- Tos y/o disnea de más de 3 meses de duración

- Riesgo moderado de EPID, definido por una puntuación 5-6 en la siguiente escala (basada en factores de riesgo de EPID en pacientes con AR):

* Edad ≥60 años: 2 ptos
* Sexo hombre: 1 pto
* Historia de tabaquismo (tanto fumador activo como exfumador):

- <20 paquetes/año: 2 ptos

- ≥20 paquetes/año: 3 ptos

* Duración de la enfermedad mayor de 5 años: 1 pto
* Actividad de la enfermedad moderada-alta de forma persistente1: 1 pto

1DAS28-VSG promedio >3.2 desde el diagnóstico de la enfermedad en pacientes con AR de inicio o DAS28-VSG >3.2 durante un mínimo de 6 meses en pacientes con AR establecida). *Se considerará AR de inicio cuando el tiempo transcurrido desde el diagnóstico sea ≤12 meses.*

* Serología (para la puntuación total solo se aplicará la mayor de las siguientes):

- Factor reumatoide más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad: 1 pto.

- ACPA entre 1 y 3 veces por encima del límite superior de la normalidad: 2 ptos.

- ACPA más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad: 3 ptos.

* Antecedentes familiares de EPID: 1 pto.

TAC DE TÓRAX

El protocolo para evaluar el parénquima pulmonar será el descrito en la guía de diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática de la ATS/ERS/JRS/ALAT. Se basa en una adquisición volumétrica del tórax sin administración de contraste intravenoso, prestando especial atención a la selección de parámetros que aseguren imágenes de calidad adecuada utilizando una dosis reducida de radiación. El estudio se realizará en posición supina y se obtendrá una serie volumétrica en inspiración máxima e imágenes en espiración para valorar la presencia de atrapamiento aéreo. Si fuera necesario para el diagnóstico, se podría realizar una tercera adquisición en posición prona. Las imágenes se reconstruirán con filtro de partes blandas y con filtro de alta resolución para la valoración del intersticio pulmonar. Las imágenes con filtro de partes blandas son las que se emplearán para el procesado automático de atenuaciones pulmonares.

La lectura de las TC se hará de forma centralizada por 2 radiólogas especializadas en imagen cardiotorácica y con experiencia de más de 15 años en estudios de patología intersticial de pulmón.

La lectura tendrá dos partes:

-       Informe “convencional” por radiólogo, que caracterizará la afectación intersticial del parénquima pulmonar y emitirá un diagnóstico.

-       Cuantificación automática de la enfermedad intersticial pulmonar, con valoración de varios patrones, empleando el software de la empresa Contextflow.

Los centros participantes enviarán los TC anonimizados (identificados por el código numérico asignado al paciente en el estudio) a las radiólogas encargadas de la lectura centralizada, empleando para ello un servicio en la nube que permita almacenar, proteger y compartir archivos (tipo OneDrive o Dropbox).

**CRONOGRAMA**

|  |  |
| --- | --- |
|  | MESES |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |
| Elección de IP y comité científico |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Elaboración del protocolo y materiales |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Presentación al CEIC de referencia y aprobación |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Selección de centros |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Trámites administrativos (firma de contratos) |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Trabajo de campo\* |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Monitorización on-line |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Análisis de los datos y redacción del informe final |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Difusión de resultados |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Podrá sufrir variaciones en función de las listas de espera para la realización de las pruebas complementarias

**ANEXO 1.**

*¿A qué pacientes con AR hacer cribado o detección precoz de EPID?*

1. Pacientes con clínica respiratoria: tos y/o disnea de más de 3 meses de evolución.

2. Pacientes en los que se detecten crepitantes tipo velcro en la auscultación pulmonar (aunque estén asintomáticos).

3. En pacientes sin la clínica respiratoria especificada ni crepitantes tipo velcro, se realizarán pruebas de cribado si se obtiene una puntuación ≥5 de acuerdo a los siguientes criterios (basados en factores de riesgo de EPID en pacientes con AR):

* Edad ≥60 años: 2 ptos
* Sexo hombre: 1 pto
* Historia de tabaquismo (tanto fumador activo como exfumador):

- <20 paquetes/año: 2 ptos

- ≥20 paquetes/año: 3 ptos

* Duración de la enfermedad mayor de 5 años: 1 pto
* Actividad de la enfermedad moderada-alta de forma persistente1: 1 pto

1DAS28-VSG promedio >3.2 desde el diagnóstico de la enfermedad en pacientes con AR de inicio o DAS28-VSG >3.2 durante un mínimo de 6 meses en pacientes con AR establecida). *Se considerará AR de inicio cuando el tiempo transcurrido desde el diagnóstico sea ≤12 meses.*

* Serología (para la puntuación total solo se aplicará la mayor de las siguientes):

- Factor reumatoide más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad: 1 pto.

- ACPA entre 1 y 3 veces por encima del límite superior de la normalidad: 2 ptos.

- ACPA más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad: 3 ptos.

* Antecedentes familiares de EPID: 1 pto.

*Pruebas recomendadas para el cribado o detección precoz*

1. Pacientes con clínica respiratoria (tos y/o disnea de más de 3 meses de evolución): espirometría + DLCO + Rx de tórax. En función de su resultado, se valorará la realización de TAC de tórax.

No ha habido consenso en este punto. El grado de acuerdo ha sido del 71.4%. El grado de desacuerdo ha sido del 14.29%. Los restantes 2 panelistas lo valoraron con un 3 (ni de acuerdo ni en desacuerdo).

2. Pacientes en los que se detecten crepitantes tipo velcro en la auscultación pulmonar: directamente TAC de tórax.

3. En pacientes sin la clínica respiratoria especificada ni crepitantes tipo velcro:

 - Puntuación ≥7: directamente TAC de tórax.

 - 5-6 puntos: espirometría + DLCO + Rx de tórax. En función de su resultado, se valorará la realización de TAC de tórax.