

Hallazgos radiológicos de la enfermedad pulmonar en pacientes Colombianos con esclerodermia

Radiologic findings of pulmonary involvement in Colombian patients with systemic sclerosis

Adriana Sofía Morales Cárdenas

Trabajo de grado para optar por el título de especialista

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario-Universidad CES  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Especialización en Epidemiología  
Bogotá

## **AUTORES**

### Autores principales:

Adriana Morales Cárdenas

Médico y cirujano, Universidad del Rosario, Especialista en Epidemiología, Universidad del Rosario y Universidad del CES.

Camila Pérez Madrid

Médico y cirujano, Universidad CES, estudiante epidemiología, Universidad del Rosario y Universidad del CES.

Nicolás Molano-González

Pregrado en Ciencias Naturales Biología, Universidad Nacional de Colombia. Profesional en Estadística, Universidad Nacional de Colombia. Estudiante de Maestría en Estadística, Universidad Nacional de Colombia.

Adriana Rojas-Villarraga

Coordinadora del Centro de Estudio Enfermedades Autoinmunes (CREA). Médico, Universidad Nacional. Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional. Especialista en Reumatología, Universidad Nacional. Especialista en Epidemiología, Universidad del Rosario – Universidad CES.

Jorge Alberto Carrillo

Médico y cirujano, Pontificia Universidad Javeriana, Especialista en Radiología e Imágenes diagnósticas, Universidad Nacional de Colombia.

Juan-Manuel Anaya MD PhD.

Director del Centro de Estudio Enfermedades Autoinmunes (CREA). Médico y cirujano, Universidad del Rosario, Especialista en reumatología Universidad Paris V, Especialista en epidemiología Universidad de Montpellier, Doctorado en Ciencias básicas Universidad de Antioquia, Estudios de postdoctorado Universidad de Texas.

**INSTITUCIONES PARTICIPANTES**

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario de Bogotá.

Universidad CES de Medellín.

Centro de Estudios de Enfermedades Autoinmunes (CREA).

Hospital Universitario Mayor - Méderi.

**NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la Justicia”.

**RESUMEN**

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta principalmente la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y los riñones. La enfermedad pulmonar, presente en casi el 100% de los casos, es el factor con mayor influencia en la mortalidad. El propósito de este estudio es realizar un análisis detallado de la enfermedad pulmonar por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en pacientes Colombianos con ES, para lo cual se realizó un estudio de prevalencia analítica en 44 pacientes con ES valorados en el Hospital Universitario Mayor Méderi en los últimos 7 años.

Los resultados mostraron características demográficas y clínicas similares a las previamente descritas. La prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial fue alta, y los hallazgos de fibrosis pulmonar como vidrio esmerilado y panal de abejas se asociaron con la presencia del autoanticuerpo antiSCL70. La medida del diámetro esofágico por TCAR fue mayor en los pacientes con disfagia, antiSCL 70 y linfopenia, los cuales son marcadores de mal pronóstico.

**PALABRAS CLAVE**

Esclerodermia, enfermedad pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, esofagopatía.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>PREGUNTA DE INVESTIGACION</b> .....	<b>11</b>
	2.1 PRINCIPAL: .....	11
	2.2 SECUNDARIAS: .....	11
<b>3</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>12</b>
	3.1 GENERALIDADES .....	12
	3.2 ENFERMEDAD PULMONAR POR ESCLERODERMIA .....	12
	3.3 EPIDEMIOLOGÍA .....	13
	3.4 FISIOPATOLOGÍA: .....	14
	3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	15
	3.6 DIAGNÓSTICO .....	15
	3.7 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS .....	16
	3.7.1 <i>Enfermedad del parénquima</i> .....	16
	3.7.2 <i>Enfermedad pulmonar vascular en la esclerodermia</i> .....	18
	3.7.3 <i>Enfermedad de la vía aérea debido a aspiración</i> .....	20
	3.8 PRONÓSTICO Y MORTALIDAD .....	21
<b>4</b>	<b>PROPÓSITO Y OBJETIVOS:</b> .....	<b>22</b>
	4.1 OBJETIVO GENERAL: .....	22
	4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	22
	4.3 PROPÓSITO:.....	22
<b>5</b>	<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>23</b>
	5.1 DISEÑO DE ESTUDIO .....	23
	5.2 POBLACIÓN .....	23
	5.3 DISEÑO MUESTRAL: <i>POR CONVENIENCIA</i> .....	23
	5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	23
	5.4.1 <i>Criterios de inclusion</i> .....	23
	5.4.2 <i>Criterios de exclusion</i> .....	23
	5.5 RECOLECCIÓN DE DATOS .....	23
	5.6 INSTRUMENTOS:.....	24
	5.6.1 <i>Base de datos:</i> .....	24
	5.6.2 <i>Cuestionario y consentimiento informado:</i> .....	24
	5.7 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	24
	5.8 LISTADO DE VARIABLES .....	24
	5.9 DIAGRAMA DE VARIABLES .....	27
	5.10 CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS Y ERRORES .....	27
	5.10.1 <i>Calificación de la calidad de la información</i> .....	27
	5.10.2 <i>Sesgos:</i> .....	28
	5.10.3 <i>Calificación de la calidad de la información</i> .....	28
	5.11 PLAN DE ANÁLISIS .....	28
	5.11.1 <i>Univariado</i> .....	28
	5.11.2 <i>Bivariado</i> .....	28
	5.12 ASPECTOS ÉTICOS .....	29
	5.12.1 <i>Confidencialidad</i> .....	29

<b>6</b>	<b>ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....</b>	<b>29</b>
6.1	CRONOGRAMA .....	29
6.2	RECURSOS HUMANOS.....	29
6.3	PRESUPUESTOS .....	30
<b>7</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
7.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS .....	30
7.2	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX .....	31
7.3	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN (TCAR).....	32
7.4	DILATACIÓN ESOFÁGICA .....	33
7.5	<u>EPI</u> .....	34
7.6	<u>HIPERTENSIÓN PULMONAR</u> .....	35
7.7	<u>OTROS DIAGNÓSTICOS POR TCAR</u> .....	35
<b>8</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>35</b>
<b>9</b>	<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>37</b>
<b>11</b>	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>49</b>

**TABLA DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS**

<b>1</b>	<b>TABLA 1. EVALUACIÓN CARACTERÍSTICA DE LA PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDAD PULMONAR EN ESCLERODERMIA.....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ESCLERODERMIA ACR-EULAR 2013.....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>TABLA 4. MANUAL DE VARIABLES.....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS 44 PACIENTES CON ES .....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>TABLA 6. HALLAZGOS EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.....</b>	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>TABLA 7. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN LA TCAR .....</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>TABLA 8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ES CON Y SIN DILATACIÓN ESOFÁGICA. ....</b>	<b>33</b>
<b>9</b>	<b>TABLA 9. MEDIANA DEL DIÁMETRO ESOFÁGICO EN PACIENTES CON ES.....</b>	<b>34</b>
<b>10</b>	<b>TABLA 10. PATRONES DE EPI POR TCAR .....</b>	<b>35</b>
<b>11</b>	<b>TABLA 11. OTROS DIAGNÓSTICOS POR TCAR DE PACIENTES CON ES .....</b>	<b>35</b>

**TABLA DE ANEXOS**

<b>1</b>	<b><i>ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....</i></b>	<b>39</b>
<b>2</b>	<b><i>ANEXO 2. FORMULARIO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS.....</i></b>	<b>45</b>
<b>3</b>	<b><i>ANEXO 3. FORMULARIO DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESCLERODERMIA. ....</i></b>	<b>46</b>
<b>4</b>	<b><i>ANEXO 4. FORMULARIO CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESCLERODERMIA.....</i></b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b><i>ANEXO 5. FORMULARIO DE HALLAZGOS RADIOLÓGICOS.....</i></b>	<b>48</b>

## 1 Introducción

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune sistémica multifactorial, caracterizada por el daño funcional y estructural a la microvasculatura, la producción de autoanticuerpos y el depósito excesivo de colágeno en múltiples órganos [1].

Los dos órganos más comúnmente afectadas en SSc son la piel y los pulmones [1]. El compromiso pulmonar en pacientes con SSc es heterogéneo, y se puede clasificar en dos grupos principales: 1) enfermedad pulmonar primaria, que incluye compromiso parenquimatosa y vascular, y 2) enfermedad pulmonar secundaria, que incluye la enfermedad de la vía aérea por broncoaspiración, neoplasia, infección, debilidad diafragmática, enfermedad pulmonar secundaria a la enfermedad cardíaca y la toxicidad por medicamentos.

La prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes con esclerosis sistémica es alta, y varía dependiendo del método de diagnóstico. En una serie de autopsias, 100% de los casos SSc tenía EPI [2]. Por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), la EPI fue detectada hasta en el 90% de los casos [3], y por las pruebas de función pulmonar sólo 40-75% de los pacientes con esclerosis sistémica tiene pruebas anormales [4]. La prevalencia de hipertensión pulmonar arterial (HPA) también varía de acuerdo con el método de detección que se utilice. Por ecocardiografía transtorácica, es 13-35% [5] y por el cateterismo derecho, oscila entre el 12 y el 16% [6]. En América Latina, la prevalencia de EPI varía de 11,1% en México [7] a 56,8% en Brasil [8], al igual que la prevalencia de HPA, que oscila entre el 7,1% en la República Checa a 23,3% en Brasil [8]. En Colombia hay 5 estudios sobre la prevalencia de EPI e HPA en pacientes con esclerosis sistémica. La prevalencia de la afectación pulmonar es heterogénea, varía del 13% [9–11] al 54% [12] para EPI y del 17% [10] al 66,7% [11] para HPA.

Los diferentes estudios muestran una tasa de mortalidad entre 1.05 y 7 veces mayor que la población general, y la mortalidad relacionada con la enfermedad es del 47.6%, siendo la principal causa de muerte el compromiso pulmonar, por lo que se requiere una adecuada caracterización de esta condición [13,14].

Dada la falta de conocimiento en la caracterización de la enfermedad pulmonar por SSc en Colombia y el impacto que tiene esta en la mortalidad de los pacientes con SSc, el objetivo de este estudio es describir los patrones y los hallazgos radiológicos de la enfermedad pulmonar y sus relaciones con las manifestaciones clínicas y autoanticuerpos en un grupo de 44 pacientes colombianos con SSc en el Centro de Investigación de Enfermedades Autoinmunes (CREA) en Bogotá, Colombia.

**1** **Tabla 1.** *Evaluación característica de la propuesta de investigación*

<b>Priorización</b>	<b>Puntaje</b>	<b>Definición</b>
Magnitud	3	Demanda en atención médica e impacto.
Pertinencia	2	Correlación con necesidades. Asentimiento político.
Ausencia de duplicación	3	Ausencia de estudios similares en Colombia.
Viabilidad	3	Centro de investigación con acceso a pacientes con dicha enfermedad. Disposición de recursos.
Utilización de Resultados	3	Se cree que hay aproximadamente 4000 pacientes con SSc en Colombia.
Urgencia	3	Podría utilizarse inmediatamente, para manejo de los pacientes según la presencia y caracterización de la enfermedad pulmonar
Consideraciones éticas	3	No existen problemas éticos.
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	

## **2 PREGUNTA DE INVESTIGACION**

### **2.1 Principal:**

*¿Cuál es la relación entre las manifestaciones clínicas y el patrón radiológico de EPI en pacientes colombianos con SSc?*

### **2.2 Secundarias:**

*¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes colombianos con esclerodermia?*

*¿Cuáles son los hallazgos en la radiografía de tórax y la tomografía computarizada de alta resolución de los pacientes con esclerodermia?*

*¿Cuál es la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar en los pacientes colombianos con esclerodermia?*

*¿Existe relación entre la extensión de la enfermedad pulmonar intersticial y las manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerodermia?*

### 3 MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Generalidades

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica de causa desconocida pero de base autoinmune, caracterizada por vasculopatía, producción de autoanticuerpos y depósito excesivo de colágeno en la piel y órganos internos [15][16][17].

La etiología es desconocida pero se sabe que hay participación de factores genéticos, ambientales y hormonales. Los factores de riesgo ambientales identificados son: sílice (OR 3.74) [18] y solventes orgánicos en hombres (OR 2.96) y mujeres (OR 1.75) [19].

En base a la sintomatología y al examen físico, se han establecido los siguientes fenotipos para la enfermedad: a) esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSc) (la porción distal cutáneo del cuello, los codos y las rodillas se ven afectados), b) la esclerosis sistémica cutánea difusa (dcSSc) (zonas cutáneas del cuello, los codos y las rodillas se ven afectados de manera proximal), c) la esclerosis sistémica *sine escleroderma* (manifestaciones vasculares y serológica cambios compatibles con esclerodermia cutánea difusa sin esclerosis cutánea) y d) poliautoinmunidad (otra enfermedad autoinmune coexistente) [1,20].

#### 3.2 Enfermedad pulmonar por esclerodermia

La enfermedad pulmonar por SSc se resume en la Tabla 2 [21,22]

**Tabla 2.** Clasificación de enfermedad pulmonar en esclerodermia

<b>Primaria</b>
<i>Enfermedad parenquimatosa</i>
Neumonía intersticial no específica
Neumonía intersticial usual
Neumonía de organización
Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema
Daño alveolar difuso
<i>Enfermedad vascular</i>
Hipertensión pulmonar arterial
Enfermedad veno oclusiva pulmonar
Hemangiomatosis capilar
Hemorragia alveolar difusa
<b>Secundaria</b>
<i>Enfermedad de la vía aérea por aspiración</i>
Bronquiolitis aspirativa
Neumonía aspirativa
Neumonía lipoidea
2.14 Fibrosis bronquiolocéntrica
<i>Neoplasia</i>

*Infección*  
*Debilidad diafragmática*  
*Enfermedad pulmonar secundaria a enfermedad cardíaca*  
*Toxicidad por medicamentos*

Los factores predictores estudiados de EPI en la SSc son los siguientes [21]: la edad en el momento del diagnóstico de SSc, la etnia afroamericana, hipotiroidismo, enfermedad cardíaca, elevado puntaje Rodnan (escala de cuantificación de las áreas cutáneas afectadas) , la capacidad vital forzada (CVF) inferior al 65% pred (HR = 3,18; p <0,001), y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) menor o igual a 55% pred (HR = 3,02; p <0,001). Otros factores de riesgo identificados se encuentran niveles elevados de creatinina y fosfocreatina quinasa [23,24], autoanticuerpos tales como anti-topoisomerasa (HR = 1,76; p = 0,002) [25] y los anticuerpos anti-células endoteliales [26] y el dcSSc (P = 0,03 ) [21,27].

La presencia de hipertensión pulmonar (HP) se ha asociado con la edad avanzada en el momento del diagnóstico de SSc, el reflujo gastroesofágico (AOR 2,41, p = 0,005), disfagia (AOR: 2,7; p = 0,001) [27], DLco menor de 55% pred (HR = 12,08, p <0,001) [10], los altos niveles de creatinina sérica, la presencia de auto-anticuerpos específicos (anti-ARN polimerasa III, ANTI-U3RNP (HR = 3,17; p = 0,021) y anti-topoisomerasa I (HR = 0,39, p = 0,03)) [21] y la fibrosis pulmonar (AOR: 7,37, p <0,0001) [27].

### 3.3 Epidemiología

La prevalencia de SSc se reporta desde 7 casos por millón de habitantes en Japón, hasta 489 casos por millón de habitantes en Italia, y la incidencia varía de 1 a 20 casos por millón de habitantes. En Colombia se desconoce el número de pacientes afectados con esta enfermedad [28–31]. La Asociación Colombiana de Esclerodermia cree que la cifra oscila alrededor de las 4.000 personas.

La esclerodermia es más frecuente en el género femenino, con una relación mujer hombre de 3-8:1[32] y un pico de incidencia entre los 45 y 64 años[28]. Parece haber una mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres de raza negra [33].

La prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes con esclerosis sistémica varía dependiendo del método de diagnóstico. En una serie de autopsias, 100% de los casos con SSc presenta EPI <sup>11-13</sup>. Por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), esta condición se observó hasta en el 90% de los casos [3,4,35], mientras que de acuerdo a las pruebas de función pulmonar ILD el 40-75% de los casos se presenta con esta condición [4]. La EPI se presenta con mayor frecuencia en el fenotipo cutáneo difuso que en el cutáneo limitado (42% vs. 22%, p <0,001) [10]. La prevalencia de la hipertensión pulmonar arterial (HPA) también varía de acuerdo con el método de detección que se utiliza. Por ecocardiografía transtorácica, es del 13-35% % [5] y por el cateterismo derecho, oscila entre el 12 y el 16% [6]. En América Latina (AL), la prevalencia de EPI e HPA varía de 11,1% en México [7] a 56,8% en Brasil [8] para EPI y del 7,1% en la República Checa a 23,3% en Brasil [8] para PH.

En Colombia hay 5 estudios sobre la prevalencia de EPI e HPA en pacientes con esclerosis sistémica. La prevalencia reportada de la afectación pulmonar es heterogénea, y va desde el 13% [9–11] a 54% [12] para EPI y del 17% [10] al 66,7% para HPA [11].

### 3.4 Fisiopatología:

Las cuatro características de la fisiopatología de la enfermedad pulmonar en SSc son los siguientes: 1) activación de las células autoinmunes (células T, células B, y macrófagos alveolares), 2) la hiperplasia de fibroblastos con una mayor capacidad para producir colágeno, 3) disminución de la degradación del colágeno y 4) auto-anticuerpos (Fig. 1).

En las primeras etapas de la enfermedad, el tejido endotelial es el primero en ser afectado, con infiltración por células inflamatorias, fibrosis de la íntima, engrosamiento de las paredes y cambios en la ultraestructura capilar arteriolar, así como una disminución del número de capilares [19]. El infiltrado inflamatorio perivascular se compone principalmente de células T y fibroblastos. La interacción entre las células T con el endotelio vascular está mediada por moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales, como molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adhesión endotelio-leucocitos 1 (ELAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). Estas moléculas (así como sus correspondientes ligandos) se sobreexpresan en pacientes con SSc debido a la activación de las células T. Los altos niveles de I-CAM-1 en la sangre se han relacionado con mayor fibrosis pulmonar y manifestaciones más severas en pacientes con SSc [36].

Los linfocitos T activados secretan citoquinas, incluyendo la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 10 (IL-10), que estimulan la proliferación de los fibroblastos en el espacio perivascular e intersticio pulmonar, lo que lleva a un aumento de la producción de colágeno. Además, los linfocitos T de pacientes con SSc secretan un interferón gamma (IFN) alterado, con disminución de la capacidad para inhibir la proliferación celular de fibroblastos, lo que resulta en la perpetuación del estado pro-fibrótico [37,38] (Tabla 2). Los linfocitos son las células que predominan en las biopsias pulmonares y lavado broncoalveolar (BAL) (así como los miofibroblastos) de pacientes con EPI asociadas con SSc [36].

Los macrófagos alveolares de pacientes con esclerodermia producen más citocinas proinflamatorias (IL-10 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )) y profibróticas, tales como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF I) y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), y son capaces de producir más especies reactivas de oxígeno (ROS) (detectado en BAL) que activan los fibroblastos y las células endoteliales [39] (Tabla 2).

La proliferación de fibroblastos estimula la formación de procolágeno, etapa que precede la fase fibrótica de la [36]. Los fibroblastos de pacientes con SSc tienen características que les permiten aumentar su número, la producción de colágeno y prolongar su vida media: 1) alteración en la expresión y respuesta a citoquinas que aumentan la proliferación y la producción de colágeno (IL-1, IL-6, factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento derivado de plaquetas y MCP-1) (Tabla 2), 2) sobreexpresión de alfa actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA) (marcador de miofibroblastos) y la expresión disminuida de caveolina-1 (proteína reguladora de la producción de colágeno) que resultan en una sobreproducción de colágeno y 3) resistencia a la apoptosis mediada por Fas [36,40].

En la matriz extracelular del parénquima pulmonar en pacientes con SSc, hay un desequilibrio entre las enzimas que degradan el colágeno (metaloproteinasas (MMPs)) y los inhibidores tisulares de las MMPs (TIMPs), resultando en la disminución de la degradación del colágeno. En el BAL de pacientes con SSc se ha encontrado niveles elevados de TIMP-1 [39].

La mayoría de los pacientes con SSc tienen auto anticuerpos positivos (> 90%). La presencia de autoanticuerpos específicos se ha relacionado con los subtipos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo que se sugiere que tienen un papel en la fisiopatología de la enfermedad. Los anticuerpos anti-centrómero, que se encuentran en el 20-30% de los pacientes con SSc, se han relacionado con el fenotipo cutáneo limitado, y se asocian con una menor incidencia de fibrosis e hipertensión pulmonar (12-15%) y con tasas de mortalidad bajas [36]. Los anticuerpos anti-Scl70, que se encuentran en 9-20% de los casos, se asocian con el fenotipo cutáneo difuso, mayor prevalencia de fibrosis pulmonar, aumento en la mortalidad y mayor gravedad de la enfermedad [36]. Los anticuerpos anti-ARN polimerasa tipo I y II se asocian con el fenotipo cutáneo difuso, mayor prevalencia de crisis renales y aumento de la mortalidad [36].

### 3.5 Manifestaciones clínicas

En los estadios iniciales de la enfermedad, el 3,3% de los pacientes tienen enfermedad pulmonar [3], los cuales generalmente son asintomáticos [37]. La disnea durante el ejercicio es el síntoma más común (78%) [22], que es seguido por la tos, la cual se ha correlacionado con una menor DLco y mayor extensión de la fibrosis pulmonar [41,42].

El examen físico puede ser normal. En algunos casos, se encuentran estertores finos en los lóbulos inferiores. Con menor frecuencia, se pueden observar signos de insuficiencia cardíaca en los pacientes con cor pulmonale [9].

### 3.6 Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de EPI asociada a SSc es la biopsia pulmonar. La TCAR tiene una sensibilidad de 90-100% para la detección de la enfermedad del parénquima en estos pacientes [22]. Schurawitzki y cols. [15], en un estudio de 23 pacientes, observó que la sensibilidad para la detección de EPI es mejor en la TCAR que en la radiografía (91% vs 31%). Este trabajo sugiere que la radiografía no es lo suficientemente sensible como para detectar cambios tempranos de ILD en SSc.

Schettino y cols. [41] reportaron una buena correlación entre la TCAR normal y la histopatología normal. En el seguimiento a 5 años pacientes con TCAR normales, el 85% no se desarrolló EPI secundario a SSc [42].

Las pruebas de función pulmonar (PFT) en pacientes con SSc tienen una baja sensibilidad para detectar la EPI. La sensibilidad de una DLco <67% es baja (54%) a pesar de que tiene una alta especificidad (91%) [43]. La sensibilidad de una CVF <80% del predicho, para detectar una disminución de la DLCO <80% del predicho es del 70,8% y la especificidad es del 86,3% [44].

La tasa de disminución de la FVC, que está asociada con el grado de fibrosis en TCAR en pacientes no tratados, se considera que es el principal factor relacionado con la progresión de la EPI [45,46].

En 30 pacientes evaluados por Steen y cols. [46], la CVF se redujo en un 32% por año en los primeros 2 años de la enfermedad; en 16 pacientes, la pérdida anual fue del 12% en los siguientes 2-4 años después de la aparición de la enfermedad; y en 9 pacientes, la pérdida anual fue del 3% durante los siguientes 4- 6 años de la enfermedad. Además, el índice basal de fibrosis por TCAR es un predictor del descenso en el futuro de la CVF% [47].

La medición de la presión arterial de oxígeno durante el test de caminata de 6 minutos es un estudio simple y reproducible para cuantificar la gravedad de la hipertensión pulmonar. Esta prueba es útil para la monitorización de la respuesta terapéutica en pacientes con SSc e hipertensión pulmonar [48].

### 3.7 Hallazgos radiológicos

#### 3.7.1 Enfermedad del parénquima

Las alteraciones en la TCAR asociado con la enfermedad del parénquima pulmonar en pacientes con esclerodermia incluyen: vidrio esmerilado, opacidades intralobulillares, engrosamiento de los septos interlobulillares, distorsión de la arquitectura pulmonar, panal de abejas y bronquiectasias por tracción. Patiwetwitoon y cols. [49] encontraron vidrio esmerilado (84,5%) y panal de abejas (49,3%) para ser los cambios más frecuentes en la TCAR en ILD asociada a la esclerosis sistémica.

La presencia de alteraciones específicas en TCAR, su profusión y distribución configuran diferentes patrones de respuesta pulmonares que permiten una más fácil comprensión de la enfermedad del parénquima pulmonar en la mayoría de pacientes con esclerodermia (Tabla 4).

##### 3.7.1.1 *Neumonía intersticial No Específica (NINE) asociada a esclerodermia*

Este es un patrón radiológico e histológico más frecuente en los pacientes con afectación pulmonar asociada a enfermedades autoinmunes (AD), incluyendo la esclerodermia, dermatopolimiositis, y el síndrome de Sjögren. En la serie de Bouros et al. [50], los pacientes con EPI asociada con esclerosis sistémica mostraron una prevalencia de la NINE del 77,5%, con predominio de la variante fibrótica (76%).

Los hallazgos histológicos se caracterizan por la inflamación homogénea del intersticio pulmonar con grados variables de fibrosis. De acuerdo con el grado de fibrosis, se consideran dos variantes: 1) celular, con predominio del componente inflamatorio celular sin fibrosis significativa, y 2) fibrótico, en el que la fibrosis predomina con poca o ninguna inflamación [51] (Figs. 2 y 3).

Los hallazgos radiológicos más frecuentes en todas las series [52–54] son el patrón reticular periférico con predominio basal, vidrio esmerilado y opacidades intersticiales intralobulillares.

La presencia de vidrio esmerilado como único hallazgo ha sugerido ser un signo de componente inflamatorio. Sin embargo, los estudios histopatológicos indican que el vidrio esmerilado puede configurar cambios irreversibles de fibrosis [41,55]. La presencia de opacidades reticulares, bronquiectasias de tracción y pérdida de volumen de los lóbulos inferiores son hallazgos casi invariablemente asociada con fibrosis (Figs 2 y 3).

Estudios destinados a la comparación de los hallazgos histológicos de NINE idiopática vs NINE asociada a esclerodermia, los cuales han dado mostrados resultados contradictorios. En el estudio de Parra et al. [56], los autores encontraron una mayor densidad de las fibras de colágeno (14 vs 8,84,  $p = 0,002$ ) y una menor densidad de las fibras elásticas (10,06 vs 7,41,  $p = 0,07$ ) en los pacientes con NINE asociada a esclerodermia. Por otro lado, Carvalho et al. [57], encontró aumento de la densidad de las fibras de colágeno (29,9 vs 14,46,  $p = 0,001$ ) y una mayor cantidad de fibras elásticas (12,72 vs 7,26,  $p = 0,001$ ) en estos pacientes. Ambos estudios concluyen que la NINE asociada a esclerodermia tiene una mayor densidad de las fibras elásticas. Aunque los resultados de la densidad de las fibras de colágeno son contradictorios, y la significación estadística es mayor en el segundo estudio.

### *3.7.1.2 Neumonía intersticial usual (NIU) asociada a esclerodermia*

Este es el segundo patrón más común de EPI en pacientes con esclerodermia, con una prevalencia de 7,5% en los estudios histopatológicos [50]. También se observa en otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR).

Los hallazgos histológicos clásicos son distorsión de la arquitectura pulmonar, colapso alveolar, focos fibroblásticos, panal de abejas y severa fibrosis mural [56]. Los hallazgos radiológicos son engrosamiento del intersticio subpleural e intralobulillar y panal de abejas en los lóbulos inferiores (Fig. 4).

Parra et al. [56] compararon los hallazgos histológicos en pacientes con NIU idiopática vs NIU asociada a esclerodermia. La densidad de las fibras de colágeno fue significativamente mayor (20,54 vs 14,77,  $p < 0,001$ ), mientras que la densidad de las fibras elásticas fue menor (5,73 vs 9,57,  $p = 0,009$ ) en pacientes con NIU idiopática [56].

### *3.7.1.3 Neumonía de organización (NO) asociada a esclerodermia*

Esta es una manifestación rara de la enfermedad pulmonar en la esclerodermia. En el estudio de Bouros et al. [50] se informó sólo un paciente (1%) que tienen este patrón. La NO representa un patrón histopatológico no específico de respuesta pulmonar a diversos tipos de injuria, que se la cual se caracteriza por la presencia de tejido de granulación en el espacio aéreo distal. Este proceso ocurre principalmente en los alvéolos, y puede extenderse a la luz de los conductos alveolares y bronquios [58,59].

Se han descrito múltiples patrones radiológicos de la NO, entre ellas las siguientes: a) patrón clásico: parches de consolidación, asociadas a distorsión de la arquitectura pulmonar, que es relativamente simétrica y basal; b) lesión focal: nódulo o masa; c) patrón nodular múltiple; d) patrón broncocéntrico; y e) patrón lineal. Otros hallazgos que se describen son el signo de la "halo" y "halo reverso" [58].

En el contexto de esclerodermia, sólo hay reportes de caso en la literatura [58–60]. A diferencia de los patrones de la NIU y NINE en el que los cambios radiológicos pueden ser diagnósticos y para el que la biopsia pulmonar se realiza con pocas excepciones, la confirmación del diagnóstico de NO requiere una confirmación histológica en todos los casos y el pronóstico es favorable, con resolución clínica y radiológica.

#### 3.7.1.4 Daño alveolar difuso (DAD) asociada a esclerodermia.

Este patrón representa una respuesta de lesión pulmonar aguda no específica, que puede ser observada en una amplia gama de circunstancias clínicas; en pacientes con SSc, se ha mencionado como una manifestación rara [61]. Histopatológicamente, se han descrito tres etapas en DAD, que pueden solaparse. En la primera etapa (exudativa), hay edema intersticial con altos niveles de proteína, que llenan rápidamente el espacio alveolar y se asocia con hemorragia alveolar y la de membranas hialinas. El segundo (proliferativa) se manifiesta como organización del exudado de fibrina y engrosamiento de los septos alveolares. La tercera etapa (fibrótico) se caracteriza por diversos grados de curación y la formación de quistes intrapulmonares subpleurales [62].

Las manifestaciones radiológicas de DAD son inespecíficas. Sin embargo, se pueden observar vidrio esmerilado y consolidación difusa y progresiva. En las etapas tardías, se pueden encontrar opacidades intralobulillares, bronquiectasias de tracción y panal de abejas en zonas no dependientes del pulmón.

#### 3.7.1.5 Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) asociada a esclerodermia.

Es una asociación de enfisema y fibrosis pulmonar en un paciente con disnea, disminución DLco y antecedentes de tabaquismo. Cottin y cols. [63], fue el primero en describir este patrón en pacientes con enfermedades autoinmunes, encontrando una prevalencia de 7% en estos pacientes. La artritis reumatoide fue la condición más comúnmente asociada a CFPE, con una incidencia del 12-20%, seguido de esclerodermia, que tiene una incidencia de 5.10% [63]. Desai et al. [64] describió enfisema concomitante con fibrosis pulmonar en el 8,4% de su serie de pacientes con EPI relacionada con esclerodermia (Fig. 5).

En el estudio de Cottin et al. [63], los pacientes con CFPE y enfermedad autoinmune eran significativamente más jóvenes y eran con más frecuencia mujeres que un grupo control de pacientes con CFPE idiopática. Los patrones más frecuentes de la fibrosis pulmonar fueron NIU (47%) y el patrón de enfisema más frecuente fue paraseptal (62%).

### 3.7.2 Enfermedad pulmonar vascular en la esclerodermia

La enfermedad cardiovascular en pacientes con esclerodermia sistémica es un importante predictor de la mortalidad, y que puede comprometer el miocardio, el sistema de conducción, de la pared vascular, el pericardio y de los vasos pulmonares, causando hipertensión pulmonar (HP) [65].

Después de la enfermedad pulmonar intersticial, la HP es el segundo factor más frecuentemente asociada a mortalidad en pacientes con esclerodermia [67].

#### 3.7.2.1 Hipertensión pulmonar arterial (PH)

La enfermedad autoinmune que más se asocia a HP es la ES. La prevalencia de pH arterial varía de acuerdo con el método de detección que se utiliza. Por ecocardiografía transtorácica, es 13-35% [68] y por el cateterismo derecho, que oscila entre el 12 y el 16% [69].

Hay dos subfenotipos diferentes en SSc basado en la asociación entre la EPI y la HP. En el primero, hay HP y EPI concomitantes (HP-EPI), y en el segundo, sólo está presente la HP. EL fenotipo HP-EPI es el más común (79,4%) [39,70]. Zompatori et al. [70] estudiaron la relación entre la HP y EPI

en 43 pacientes con ES. Sus hallazgos confirmaron el papel diagnóstico de la TCAR en la evaluación de la magnitud del daño pulmonar en esclerodermia. Además, la esofagopatía, evaluada por TCAR, se correlacionó tanto con DLCO y con la presión arterial pulmonar media [70].

Los hallazgos radiográficos de PH en TCAR incluyen los siguientes: 1) Diámetro principal arteria pulmonar > 2,9 cm, 2) la relación entre el diámetro de la arteria pulmonar principal y la aorta > 1 y 3) la relación entre el diámetro de las arterias pulmonares segmentarias y el diámetro del bronquio en el mismo nivel > 1,25. En la serie de Zompatori et al. [70], el hallazgo más común fue el aumento en el diámetro de la arteria pulmonar > 29 mm (95,3%), seguida de la relación entre la arteria pulmonar segmentaria y el bronquio > 1,25 (72,1%) y una relación entre la arteria pulmonar y la aorta > 1 (48,8%) (Fig. 6). El aumento en el diámetro de la arteria pulmonar principal (> 30 mm) predice HP en pacientes con esclerodermia, principalmente cuando hay fibrosis pulmonar de leve a moderada [71]. Los cambios histopatológicos de HP en pacientes con esclerosis sistémica se asocian con hiperplasia de la íntima de las paredes arteriales y ausencia de lesiones plexiformes [72,73].

### *3.7.2.2 Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EPVO) y hemangiomas capilar (HC)*

Estas entidades se manifiestan radiológicamente como una HP desproporcionada en relación con la EPI o en ausencia de EPI. Sin embargo, difieren histológicamente, y su tratamiento y el pronóstico son también diferentes. La EPVO y HC tienen un pronóstico peor que la HP, y el uso de agentes terapéuticos para estas entidades pueden provocar edema pulmonar en aproximadamente la mitad de los pacientes [74].

No hay estudios de evaluación de la relación entre EPVO o HC y esclerodermia. Esta asociación sólo se ha descrito en reportes de caso [72,73,75,76]. La EPVO puede sospecharse en pacientes con HP en el cateterismo cardíaco con la presión de cuña normal, y la función ventricular izquierda normal, junto con los estudios radiológicos en los que el hallazgo predominante es el engrosamiento de los septos interlobulillares, independientemente de la presencia de opacidades en vidrio deslustrado. El diagnóstico es histopatológico, y los hallazgos incluyen marcado engrosamiento de la íntima en las pequeñas ramas de las venas pulmonares sin alteración de las arteriolas pulmonares [72].

La hemangiomas capilar es una causa rara de PH. En la esclerodermia es causada por una proliferación anormal de los capilares que infiltran el intersticio, estructuras vasculares y bronquiales del pulmón [73]. Al igual que en la EPVO, el diagnóstico es histológico. EN los estudios radiológicos encontramos opacidades en vidrio esmerilado centrilobulillares y engrosamiento de los septos interlobulillares, junto con derrame pericárdico y pleural [73].

### *3.7.2.3 Hemorragia alveolar difusa y esclerodermia*

Al igual que las entidades anteriores, la hemorragia alveolar difusa es una complicación rara de la esclerodermia. Esta condición se asocia más con otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y vasculitis sistémica. Esta condición se debe sospechar en pacientes con la tríada clásica de la anemia, hemoptisis y opacidades alveolares. La mortalidad es alta y en los casos reportados, el momento del diagnóstico y el inicio del tratamiento han sido relevantes para el pronóstico [77] (Fig. 7).

### 3.7.3 Enfermedad de la vía aérea debido a aspiración

En los pacientes con esclerodermia es frecuente la afectación gastrointestinal, que aumenta el riesgo de broncoaspiración [14].

#### 3.7.3.1 *Bronquiolitis aspirativa, neumonía aspirativa y neumonía lipoidea*

La fibrosis de las paredes del esófago determina un cambio en la motilidad e insuficiencia del esfínter esofágico inferior, que conduce a la aspiración del contenidos gástrico o elementos exógenos, favoreciendo la enfermedad de la vía aérea, que a menudo se asocia con cambios en el parénquima pulmonar [78]. La bronquiolitis aspirativa es una reacción inflamatoria crónica en los bronquiolos debido a la aspiración repetida de material exógeno. Histológicamente, se caracteriza por una infiltración peribronquial de histiocitos y células espumosas [78] (Fig. 8).

Los hallazgos radiológicos incluyen micronódulos centrilobulillares y patrón de árbol en gemación (dilatación bronquial, llenos de moco, pus o líquido, que se asemeja a un árbol gemante). La distribución de estos hallazgos varía dependiendo de la cronicidad de la aspiración, y puede estar limitada a áreas específicas del pulmón (más frecuentemente en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores y segmentos superiores de los lóbulos inferiores) o ser difusa (Fig. 8).

Si el volumen del contenido de aspirado es alta, puede conducir a neumonía aspirativa y se presentan como una consolidación, que generalmente tiene una distribución peribronquial, que se ve con más frecuencia en los lóbulos inferiores.

La neumonía lipoidea es una neumonitis resultante de la aspiración de lípidos. Se informó en un caso de esclerodermia limitada, que bebía crónicamente aceite mineral y se manifestó con un cuadro de tos y fiebre. El hallazgo radiológico fue la consolidación en el lóbulo superior izquierdo con áreas de baja atenuación, que es similar a la densidad de la grasa y de vidrio esmerilado en la parte superior derecha y la izquierda lóbulos inferiores [79]. En estos casos, la tinción de Sudán en el LBA puede ayudar en el diagnóstico mediante la confirmación de la presencia de lípidos.

#### 3.7.3.2 *Fibrosis bronquiocéntrica*

La asociación inequívoca de compromiso pulmonar y el reflujo gastroesofágico en la esclerodermia indica una posible relación de causa-efecto. La fibrosis bronquiocéntrica, también conocida como fibrosis centrilobulillar, fue descrita como un patrón de neumonía intersticial idiopática por Yousem et al. [80] y De Carvalho et al. [81], y está representado esencialmente por el patrón patológico de la bronquiolitis obliterante constrictiva fibrótica. La condición clínica correspondiente (bronquiolitis obliterante) se caracteriza por disnea, obstrucción del flujo aéreo en las pruebas de función pulmonar y atrapamiento de aire con un patrón en mosaico característicos en la TCAR en espiración [82].

En una serie de 28 de pacientes con esclerodermia y enfermedad pulmonar, Souza et al. [83] informó fibrosis centrilobulillar en el 21% de las biopsias, con una asociación entre neumonía intersticial no específica en el 84% de los casos. El hallazgo clínico constante en todos los casos de fibrosis centrilobulillar fue disnea, alteraciones esofágicas e insuficiencia pulmonar moderada. Los

parámetros de función pulmonar en pacientes con esta patología se mantuvieron estables después de 1 año de tratamiento antirreflujo intensivo [83].

### 3.8 Pronóstico y mortalidad

La presencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa (HR = 2,9, p = 0,023), la hipertensión pulmonar (HR = 4,78, p = 0,002) y la enfermedad renal (HR = 2,78, p = 0,016) aumenta la mortalidad de los pacientes con esclerodermia [67]. El 60% de la mortalidad de los pacientes con esclerodermia se atribuye a la presencia de EPI o HP [67]. La mortalidad de los pacientes con HP y EPI es mayor que la de los pacientes con HP sin EPI (75%, 56% y 50% en 1, 2 y 3 años, respectivamente, p = 0,3) [69].

Los pacientes con esclerodermia y EPI tienen una tasa de supervivencia del 82-90% a los 5 años y 29 a 69% a los 10 años. Las tasas de supervivencia de los pacientes con esclerodermia y PH son 81%, 63% y 56% a 1, 2 y 3 años, respectivamente [50].

Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pulmonar restrictiva grave (FVC <50%) incluyen: la etnia afroamericana, género masculino, grado de anormalidad en los exámenes de función pulmonar en el diagnóstico y su progresión (10% de disminución de la CVF y / o 15% de disminución del DLCO) [46,86].

La extensión de las alteraciones parenquimatosas en TCAR se ha relacionado con el pronóstico y la mortalidad de los pacientes con esclerodermia. Patiwetwitoon y cols. [49] encontraron una relación entre la extensión del panal de abejas y un mayor índice de disnea en el curso de la enfermedad (r = 0,32, p <0,001). Khanna [47] y Goh [45] mostraron que los grados moderados y severos de la fibrosis pulmonar en la TCAR (extensión mayor que del 20%) se correlacionaron con una menor supervivencia.

A diferencia de los resultados reportados para un grupo de neumonías intersticiales idiopáticas, donde hay una diferencia significativa en la incidencia, el tratamiento y el pronóstico en pacientes con NINE vs. NIU, no se ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de pacientes con esclerodermia y NINE o NIU; las tasas de supervivencia a 5 años fueron de 82% y 90%, respectivamente [50].

## **4 PROPÓSITO Y OBJETIVOS:**

### **4.1 Objetivo general:**

- Determinar la relación existente entre la presentación radiológica de la enfermedad pulmonar y las características clínicas y pronóstico de esta cohorte seguida durante 7 años en el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), en Bogotá, Colombia.

### **4.2 Objetivos específicos:**

- Describir las variables sociodemográficas y manifestaciones clínicas de los pacientes.
- Describir los patrones radiológicos de la enfermedad pulmonar en una cohorte colombiana de pacientes con esclerodermia.
- Calcular la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar en la población analizada.
- Determinar si existe una relación entre los hallazgos radiológicos de la enfermedad pulmonar y las manifestaciones clínicas en esclerodermia.
- Determinar si hay relación entre la extensión de los hallazgos radiológicos y las manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerodermia
- Determinar si los hallazgos radiológicos y su extensión se relacionan con la mortalidad en esclerodermia.
- Comparar nuestros resultados con los descritos previamente en la literatura.

### **4.3 Propósito:**

Aportar al conocimiento acerca de la caracterización de la enfermedad pulmonar en pacientes colombianos con esclerodermia.

## 5 Metodología

### 5.1 Diseño de estudio

*Estudio de prevalencia analítica de una serie de 44 pacientes con esclerodermia seguidos desde Octubre del 2007 hasta Junio del 2014*

### 5.2 Población

Pacientes colombianos que asistieron a consulta externa de reumatología (CREA-CAYRE) o que fueron valorados intrahospitalariamente (MEDERI)

### 5.3 Diseño muestral: *por conveniencia*

### 5.4 Criterios de inclusión y exclusión

#### 5.4.1 Criterios de inclusion

- Cumplimiento de los criterios de clasificación de 2013 del *American College of Rheumatology* (ACR)/EULAR [20].
- Naturales y residentes de Colombia.
- Pacientes con SSc que se encuentren contenidos en la base de datos del CREA y Hospital Universitario Mayor
- Mayores de 18 años
- Disponibilidad de imágenes de tomografía de tórax realizadas en el tomografo del Hospital Universitario Mayor

#### 5.4.2 Criterios de exclusion

- Registro de pacientes sin consentimiento informado
- Registro de pacientes con datos faltantes

### 5.5 Recolección de datos

Los datos se obtuvieron de la base de datos médicos del paciente, se incluyó información por un período de 7 años. La información sociodemográfica, junto con las características clínicas y de laboratorio se obtuvo de cada paciente mediante entrevista, examen físico y revisión de historial médico, en el momento de su entrada a la cohorte. La información de los hallazgos radiológicos del tórax se obtuvieron analizando las imágenes disponibles en el PACS del Hospital Universitario Mayor por parte de dos radiólogos con amplia experiencia en radiología torácica.

Cada año, la información vital y el estado actual se han actualizado de forma retrospectiva a través de un cuestionario telefónico y / o una cita para una entrevista personal.

En pacientes en los que el contacto por teléfono no era posible, el estado de la supervivencia se verificó a través de la página web de la solidaridad y el Fondo de Garantía (FOSYGA) la base de datos oficial del gobierno estado de supervivencia desde el ministerio de salud y protección social de la República de Colombia. Los datos se registraron y se introdujeron en una base de datos electrónica.

## 5.6 Instrumentos:

### 5.6.1 Base de datos:

Realizamos una base de datos en Excel con 110 variables

- 96 nominales
- 10 de razón, discretas
- 3 de razón, continuas
- 1 de intervalo, discreta

### 5.6.2 Cuestionario y consentimiento informado:

Todos los pacientes incluidos deben firmar de manera voluntaria el consentimiento informado (Anexo 1).

Al firmar el consentimiento informado, el paciente autoriza a los investigadores a usar:

Datos sociodemográficos

Datos consignados en la historia clínica del paciente

Paraclínicos y Fotos

## 5.7 Recolección de la información:

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Mayor y en el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes, desde donde los pacientes eran contactados vía telefónica y en caso de tener disponibilidad eran citados y valorados en estos dos centros, realizándoles estudios radiológicos (tomografía computarizadas) previa firma de consentimiento informado, en caso de no tener disponibilidad de este estudio en la historia clínica. El estudio se realizó entre Enero del 2014 y Agosto del 2014, fechas en las que se recolectó la información a partir de la base de datos (recolección retrospectiva) y de manera prospectiva contactando nuevamente a los pacientes y valorándolos en persona.

## 5.8 Listado de variables

### 4 Tabla 4. Manual de variables

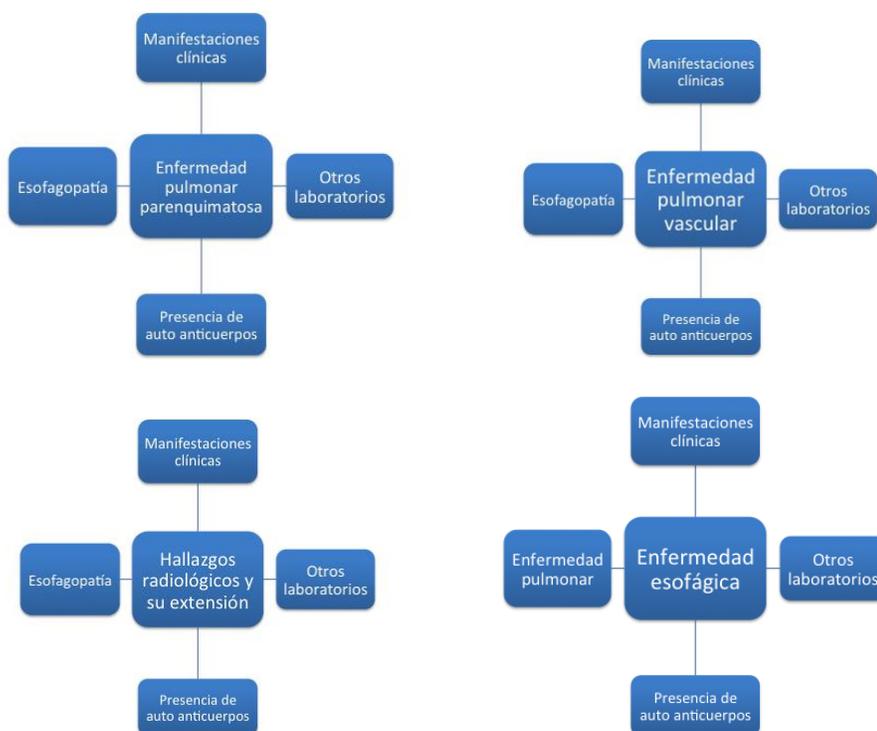
VARIABLE	TIPO VARIABLE	CATEGORIZACION	DEFINICION
----------	---------------	----------------	------------

Identificación	Cuantitativo	Numérica continua	Numero	Número de identificación
Edad	Cuantitativo	Numérica continua	Numero	Promedio/mediana de la edad de los paciente involucrados en el estudio
Genero	Cuantitativo	Numérica continua	Numero	Cantidad de mujeres incluidas en el estudio/ el n total
Edad al diagnostico	Cuantitativa	Numérica continua	Numero	Edad al momento del diagnóstico de LES en años
Duración de la enfermedad	Cuantitativa	Numérica continua	Numero	Número de años de duración de la enfermedad
Nivel educativo	Cualitativo	Nominal	1- ninguno, 2- primaria, 3- secundaria, 4- universitaria	nivel educativo alcanzado al ingreso del estudio
Estado civil	Cualitativo	Nominal	1: soltero, 2: casado, 3: unión libre, 4: Viudo, 5: divorciado	estado civil de los pacientes incluidos
Estrato socioeconómico	Cualitativo	Nominal	1: contributivo, 2: especial, 3: subsidiado, 4: no sabe	estrato socioeconómico definido por clasificación por servicios públicos
régimen de salud	Cualitativo	Nominal	1- contributivo, 2- subsidiado, 3- otros	sistema de régimen de salud al que pertenece
medicina prepagada	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	cotización para medicina prepagada
Hipertensión arterial	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Diagnostico confirmado de HTA según guías JNC 8 James PA, et al JAMA. 2014; 311(5):507-20.
Infarto agudo de miocardio	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Diagnostico confirmado de IAM según Thygesen K, et al. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(16):1581-98.
Enfermedad cerebro vascular	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Diagnostico confirmado de ECV según guías AHA Jauch EC, et al. Stroke. 2013; 44(3):870-947.
Dislipidemia	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Diagnostico confirmado de dislipidemia según guías Expert Panel on Detection, Evaluation, and
Enfermedad arterial periférica	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Diagnostico confirmado de EAP según guías ACCP/AHA Rooke TW, et al. J Am Coll Cardiol.
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Diagnostico confirmado de DM tipo 2segun guías ADA American Diabetes Association. Diabetes
Neoplasia	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Presencia de algún tipo de neoplasia con diagnostico confirmado
Trombosis	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Presencia de algún antecedente trombótico TVP TVS TEP
ECV	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Presencia de enfermedad cardiovascular IAM ACV ICC
Osteoporosis	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Disminución de densidad mineral ósea con Z-score en valor de osteoporosis y uso de medicamentos
Fibromialgia	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Diagnóstico clínico de fibromialgia con compromiso de 10/19 áreas
Depresión	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Diagnóstico clínico por psiquiatría o psicología o uso de manejo farmacológico
Engrosamiento de la piel de los dedos, que se extienda mínimo hasta región metacarpofalangica	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Engrosamiento o endurecimiento de la piel que no es debida a cicatrización por injuria o trauma Criterio diagnóstico.

Engrosamiento de la piel de los dedos	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Esclerodactilia: Engrosamiento de la piel de los dedos, distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las interfalángicas proximales *Adiciona 4 puntos en el conteo de Criterios. -Puffy fingers: Dedos edematizados: aumento de tejidos blandos que se extiende más allá de la capsula articular.
Lesiones en la punta de los dedos	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	1. -Ulceras en la punta de los dedos: distales o en la articulación interfalángica proximal, que no son debidas a trauma. 2. -"Pitting scars": áreas deprimidas en las puntas de los dedos, son resultado de isquemia.
Telangiectasia	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Lesiones maculares que corresponden a vasos superficiales dilatados, redondas y bien demarcadas, se encuentra en manos, labios y adentro de la cavidad oral.
Capilaroscopia anormal	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Capilares dilatados, destrucción capilar con formación de espacios avasculares y
Hipertensión pulmonar y/o enfermedad intersticial pulmonar	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	-Hipertension pulmonar: Diagnosticada por cateterismo cardiaco derecho, o ecocardiografía que evidencie velocidad de regurgitación tricuspídea > 0= a 3.4m/s (insuficiencia tricuspídea) y presión sistólica de la arteria pulmonar > 0 =50 mmHg, *Adiciona 2 puntos en el conteo de Criterios.
Fenomeno de Raynaud	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	1. Cambios de coloración en dedos de manos, pies, nariz orejas, y/o pezones, desencadenado por exposición a frio o estrés emocional. Debe tener al menos 2 fases de cambios de color (usualmente una de las fases es palidez y la otra cianosis).
Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Anticuerpo anticentrómero positivo (>20 por técnica de Elisa) o patrón centromérico en los ANAS 2. - Anticuerpo anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70) positivo - o anti-RNA polymerase III positivo. (Positivo según laboratorio)
Puntaje total en criterios	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Sumatoria de los 8 criterios anteriores
Calcinosis cutis	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Depósito de calcio en tejido subcutáneo. 3. Pápulas, nódulos o placas, blancas o amarillas, contienen en su interior secreción cremosa de color blanco.
Morfea	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Esclerosis cutánea localizada, única o múltiple, consiste en macula eritematosa bien delimitada que según progresa se va constituyendo en una placa de centro blanquecino, borde violáceo, superficie lisa, y con pérdida de anexos en su interior.
Microstomia	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Limitación en la apertura oral (<4cm), Resultado de depósitos de colágeno excesivo
Hipopigmentación	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Disminución en la producción de melanina, por lo que se observa zonas de piel más claras
Hiperpigmentación	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Aumento en la producción de melanina por lo que se observa zonas de piel más oscuras

Alopecia	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Pérdida de pelo localizada o difusa. Se evalúa por medio del Pull test, que se realiza tomando aproximadamente 60 pelos entre el pulgar y el índice, es negativo si son menos de 6 y positivo si son más de 6 pelos o más del 10% de los pelos tomados
Distrofia ungueal	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Hiperqueratosis, onicosis, cambios en el color de las uñas
Reflujo Gastroesofágico	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Condición que se desarrolla cuando hay reflujo del contenido estomacal que genera síntomas y/o complicaciones
Disfagia	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Dificultad para la deglución de líquidos y/o sólidos
Tos	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	La presencia de tos, productiva o no, ocasional o persistente
Disnea	Cualitativo	Nominal	1- Si, 2- No	Sensación de dificultad para respirar

## 5.9 Diagrama de variables



## 5.10 Calidad del dato, control de sesgos y errores

### 5.10.1 Calificación de la calidad de la información

La información se registró en bases de datos, siguiendo normas de codificación que permitirán registrar las variables en categorías definidas que faciliten el análisis de los datos, siempre

manteniendo la confidencialidad. La información registrada será verificada por dos investigadores para evitar sesgos.

#### 5.10.2 **Sesgos:**

- Sesgos de Memoria:
  - Interrogatorio de los pacientes fue guiado.
  - Control: Revisión de historias clínicas
- Sesgos de selección:
  - No fue probabilístico: Por conveniencia.
- Sesgos de confusión:
  - Tiempo de duración de la enfermedad
  - Edad
  - Control: Verificación de la información con familiares, historias clínicas y paraclínicos de los pacientes.

#### 5.10.3 **Calificación de la calidad de la información**

La información se registró en bases de datos, siguiendo normas de codificación que permitirán registrar las variables en categorías definidas que faciliten el análisis de los datos, siempre manteniendo la confidencialidad. La información registrada será verificada por dos investigadores para evitar sesgos

##### Codificación

- 1: si
- 2: no
- ND: dato perdido

### 5.11 **Plan de análisis**

#### 5.11.1 Univariado

Para 44 pacientes.

Las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias.

La prueba para Kolmogorov-Smirnov se realizó para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas continuas.

Los datos paramétricos se expresaron con la media y la desviación estándar (DS), y los datos no paramétricos, se describieron como mediana y rango intercuartil (RIC).

#### 5.11.2 Bivariado

Se realizó para buscar una asociación entre las características clínicas y sociodemográficas con la clasificación de la enfermedad, manifestaciones pulmonares y mortalidad. Para identificar asociaciones estadísticamente significativas entre las variables categoricas se calcularon ORs con intervalos de confianza del 95%, los valores p fueron calculados a través de la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando las muestras eran pequeñas. Para evaluar asociaciones

estadísticas entre variables categóricas y continuas se realizó la prueba de Mann-Whitney para identificar diferencias entre las medianas, considerando una  $p$  significativa  $\leq 0,05$ .

Los datos fueron analizados a través del programa SPSS (SPSS, v.21, Chicago, IL) y Microsoft Office 2010. Licencia Universidad del Rosario.

## 5.12 Aspectos éticos

- Este estudio se realizó dentro de las normas éticas que tienen su principio en la última versión oficial de la declaración de Helsinki.
- Cumplimiento de la Resolución 008430/1993 por el Ministerio de Salud de la República de Colombia: Respeto a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio. Se clasifica como Investigación sin riesgo
- Todos los pacientes incluidos deben firmar de manera voluntaria el consentimiento informado.

### 5.12.1 Confidencialidad

- En todo momento se mantuvo la confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de los investigadores, y se aseguró que los datos sólo fueran usados con fines investigativos y sin revelar o vulnerar la identificación de los participantes. No se publicarán ni se darán a conocer datos de casos particulares.
- Todos los autores declararon que no tienen ningún conflicto de interés.

## 6 Aspectos administrativos

### 6.1 Cronograma

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	TIEMPO
Planteamiento del problema	AMC-CPM	1 mes
Búsqueda literatura	CPM-AMC	2 meses
Revisión de historias clínicas, citas y revisión y realización de estudios radiológicos	CMP-AMC	4 meses
Realización de base de datos	CPM-AMC	2 meses
Análisis de base de datos	CPM-AMC-NMG	2 meses
Redacción de resultados	CPM-AMC-NMG	1 mes
Revisión de redacción de artículo	JMA	2 meses
Publicación	CPM-AMC-NMG-JMA	3 meses

### 6.2 Recursos humanos

- Recursos tecnológicos : SPSS (v.20, Chicago, IL)
- Excel (Microsoft office 2010)

### 6.3 Presupuestos

Equipo humano.....	\$60'000.000
Papelería.....	\$1'000.000
Llamadas.....	\$500.000
Trasporte de pacientes.....	\$1'000.000
Realización de estudios radiológicos faltantes.....	\$2'000.000
Total.....	\$64'500.000

## 7 Resultados

### 7.1 Características clínicas y demográficas

El 93,2% (41/44) de los pacientes con esclerosis sistémica eran mujeres. La media de la edad de inicio y la duración de la enfermedad fueron 45,4 ( $\pm$  16,72) y 8,4 ( $\pm$  7,46) respectivamente. El 43,2% de los pacientes tenían extensión cutánea difusa, y el 18,2% había muerto en el momento en que la información fue recolectada. Las principales características demográficas y clínicas se resumen en la Tabla 5.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el fenómeno de Raynaud (97,7%), esclerodactilia (79,5%) y disfagia (59,1%). Los anticuerpos antinucleares estaban disponibles en 33 pacientes, de los que 100% tenían ANA positivo (centromérica (36,4%) y moteado (33,3%)). El anticuerpo anti SCL-70 estaba disponible en 24 pacientes, de los cuales 6 (25%) fueron positivos.

**5 Tabla 5. Características clínicas y demográficas de los 44 pacientes con ES**

<i>Características</i>	Media $\pm$ DE
Edad (años)	58,53 $\pm$ 13,44
Edad de inicio de ES (años)	45,52 $\pm$ 16,72
Duración de la enfermedad (años)	8,41 $\pm$ 7,46
Puntaje en criterios 2013 ACR/EULAR	16,24 $\pm$ 5,48
<i>Características sociodemográficas</i>	n/N (%)
Género femenino	41/44 (93,2)
Antecedente de tabaquismo	17/44 (38,6)
Muerto	8/44 (18,2)
Exposición a tóxicos	25/44 (56,8)
<i>Extensión cutánea</i>	% (n/N)
Difusa	19/44 (43,2)
Limitada	25/44 (56,8)
<i>Manifestaciones clínicas</i>	% (n/N)
Fenómeno de Raynaud	43/44 (97,7)

Esclerodactilia	35/44 (79,5)
Disfagia	26/44 (59,1)
Hiperpigmentación	26/44 (59,1)
Microstomia	24/44 (54,5)
Disnea	22/44 (50)
Hipopigmentación	21/44 (47,7)
Engrosamiento de la piel hasta MCP	20/44 (44,5)
Tols	20/44 (44,5)
Calcinosis	19/44 (43,2)
Alopecia	15/44(34,1)
Puffy fingers	14/44 (31,8)
Cicatrices en los pulpejos	14/44 (31,8)
<i>Comorbilidades</i>	n/N (%)
*Enfermedad cardiovascular	25/44 (56,8)
PAI	17/44 (38,6)
Dislipidemia	15/44 (34,1)
Aborto	5/41 (12,1)
SAM	5/44 (11,4)
Neoplasias	3/44 (6,8)
<i>Compromiso extracutáneo</i>	% (n/N)
Pulmonar	34/44 (77,3)
<i>Anticuerpos</i>	% (n/N)
ANAS +	33/33 (100)
Anticentrómero	12/33 (36,4)
ANAs moteado	11/33 (33,3)
Anti-topoisomerasa I	6/24 (25)

ES: sclerosis sistémica; PAI: poliautoinmunidad; SAM: Síndrome autoinmune múltiple; \*: hipertension, evento cerebrovascular, enfermedad arterial oclusiva, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y/o enfermedad coronaria; ANAs: anticuerpos antinucleares, Anti-Topoisomerasa I: Scl-70.

## 7.2 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax estaba disponible en el 59% (26/44) de los pacientes, de las cuales el 57,7% (15/26) fue anormal. El hallazgo más frecuente fue cardiomegalia (53,3%), derrame pleural (33,3%) y patrón de vidrio esmerilado (33,3%). La enfermedad pulmonar intersticial (definida por la presencia de opacidades reticulares) se detectó en el 13,3% de los pacientes, hipertensión pulmonar en 46,7% y enfermedad de la vía aérea en el 26,7% (Tabla 6).

**6 Tabla 6.** Hallazgos en la radiografía de tórax

Radiografía de tórax	n/N (%)
Anormal	15/26 (57,7)
Cardiomegalia	8/15 (53,3)
Derrame pleural	5/15 (33,3)

Vidrio esmerilado	5/15 (33,3)
Consolidación	4/15 (26,7)
Opacidades reticulares	2/15 (13,3)
<i>Hipertensión pulmonar</i>	7/15 (46,7)
Arterial	4/7 (57,1)
Venosa	3/7 (42,9)
<i>Enfermedad de la vía aérea</i>	4/15 (26,7)
Engrosamiento de las paredes bronquiales	4/4 (100)

Tomando como parámetro la tomografía de tórax, la sensibilidad calculada de la radiografía para detectar EPI (18,2%), hipertensión pulmonar (42,8%) y la enfermedad de la vía aérea (40%) fue baja, con una alta especificidad (100% para ILD, 91,7% para HP y 90,5% para enfermedad de la vía aérea).

### 7.3 Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

En el presente estudio el 90,9% (40/44) de los pacientes tenían una TCAR anormal. Los hallazgos más frecuentes fueron opacidades intralobulillares (45%), con la distribución basal y periférica, patrón de "vidrio esmerilado" (40%) con distribución basal, pérdida de volumen de los lóbulos inferiores (40%) y "panal de abejas" (15%) con distribución basal. Se encontró una alta prevalencia de dilatación esofágica (90%). Los otros resultados se resumen en la Tabla 7.

La presencia de patrón en vidrio esmerilado se asoció con antiSCL70 positivo (OR = 11,8; IC95%: 1,23 a 113,2; p = 0,021  $\Phi$ ), linfopenia (OR = 4,5; IC95%: 1,04 a 19,39; p = 0,037) y extensión cutánea difusa (OR = 3,5; IC95%: 1-12,7; p = 0,05). La extensión del patrón en vidrio esmerilado fue significativamente mayor en los pacientes con antiSCL 70 positivo (p = 0,038).

La presencia de panal de abejas en la TCAR se asoció con extensión cutánea difusa (p = 0,004  $\Phi$ ), "puffy fingers" (OR = 16,11; IC95%: 1,66 a 156,5; p = 0,009  $\Phi$ ), alopecia (OR = 14; IC95%: 1.45-134,8; p = 0,013  $\Phi$ ), disnea (p = 0,021  $\Phi$ ) y anti SCL 70 positivo (OR = 11,33; IC95%: 1,29 a 223,13; p = 0,035  $\Phi$ ). La extensión de panal de abeja fue significativamente mayor en los pacientes con extensión cutánea difusa (p = 0,003) y disnea (p = 0,009).

El puntaje total de fibrosis fue significativamente mayor en los pacientes con extensión cutánea difusa (p = 0,031) y significativamente menor en los pacientes con ACA positivo (p = 0,022).

Los pacientes con enfermedad de la vía aérea tenían significativamente más úlceras digitales (OR = 7,77; IC95%: 1,28-47,22; p = 0,025  $\Phi$ ).

**7 Tabla 7.** Hallazgos radiológicos en la TCAR

<b>TCAR</b>	<b>n/N (%)</b>
Anormal	40/44 (90,9)
Dilatación esofágica	36/40 (90)
Opacidades intralobulillares	18/40 (45)
Basal y periférica	10/18 (55,6)
Bibasal	8/18 (44,4)
Vidrio esmerilado	16/40 (40)

Bibasal	10/16 (62,5)
Basal y periférico	5/16 (31,3)
Difuso	1/16 (6,3)
Pérdida de volumen de los lobulillos inferiores	16/40 (40)
Bronquiectasias de tracción	8/40 (20)
Panal de abejas	6/40 (15)
Bibasa	3/6 (50)
Basal y periférico	2/6 (33,3)
Periférico	1/6 (16,7)
Empedrado	1/40 (2,5)
Consolidación	1/40 (2,5)
Engrosamiento de los septos interlobulillares	2/40 (5)
Nódulos	3/40 (7,5)
Aleatorios	2/3 (66,7)
Centrilobulillares	1/3 (33,3)
Caridomegalia	8/40 (20)
<i>Enfermedad de la vía aérea</i>	7/40 (17,5)
Bronquiectasias no asociadas a EPI	5/7 (71,4)
Engrosamiento de las paredes bronquiales	2/7 (28,6)
Patrón de “árbol en gemación”	2/7 (28,6)
Derrame pleural	9/40 (22,5)
<i>Hipertensión pulmonar</i>	20/40 (50)
Arterial	17/20 (85)
Venosa	3/20 (15)
Linfadenopatías	7/44 (15,9)
Enfisema	4/44 (9,1)
Centrilobulillar	2/4 (50)
Paraseptal	2/4 (50)

TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución; EPI: enfermedad pulmonar intersticial

#### 7.4 Dilatación esofágica

Los pacientes con dilatación esofágica por TCAR tenían significativamente más disfagia ( $p = 0,03$ ) y tos ( $p = 0,038$ ). Se encontró mayor incidencia de la enfermedad coronaria y la hipertensión pulmonar en pacientes con dilatación esofágica, sin embargo, esta diferencia no fue significativa (Tabla 4). El diámetro de esófago fue significativamente mayor en los pacientes con anti SCL 70 positivo ( $p = 0,039$ ), linfopenia ( $p = 0,009$ ), hipertensión arterial pulmonar por TCAR ( $p = 0,035$ ), enfermedad de la vía aérea ( $p = 0,033$ ) y bronquiolitis aspirativa ( $p = 0,009$ ) (Tabla 8). Un diámetro esofágico mayor se correlacionó con un mayor puntaje en los criterios de la ACR 2013 / EULAR ( $r = 0,369$ ,  $p = 0,015$ ) y títulos más elevados de antiSCL 70 ( $r = 0,523$ ,  $p = 0,015$ ).

**8 Table 8.** Características clínicas de los pacientes con ES con y sin dilatación esofágica.

	Dilatación esofágica, n/N (%)	Sin dilatación esofágica, n/N (%)	OR	P value
<i>Extensión cutánea</i>				
Difusa	16/36 (44,4)	3/8 (37,5)	1,33 (0,27-6,44)	1 <sup>Ⓞ</sup>

Limitada	20/36 (55,6)	5/8 (62,5)	0,75 (0,15-3,62)	1 <sup>Ⓞ</sup>
<i>Manifestaciones clínicas</i>				
"Puffy fingers"	14/36 (38,9)	0/8 (0)		0,041 <sup>Ⓞ</sup>
Disfagia	24/36 (66,7%)	2/8 (25%)	6 (1,05-34,32)	0,048 <sup>Ⓞ</sup>
Tos	19/36 (52,8%)	1/8 (12,5%)	7,82 (0,871-70,26)	0,05 <sup>Ⓞ</sup>
ERGE	20/36 (55,6%)	3/8 (37,5%)	2,08 (0,43-10,1)	0,448 <sup>Ⓞ</sup>
<i>Otros</i>				
Enfermedad cardiovascular	23/36 (63,9)	2/8 (25)	5,3 (0,93-30,2)	0,06 <sup>Ⓞ</sup>
HPA	16/36 (44,4%)	1/8 (12,5%)	5,6 (0,623-50,33)	0,125 <sup>Ⓞ</sup>
EPI	18/36 (50%)	3/8 (37,5)	1,67 (0,35-8,04)	0,701 <sup>Ⓞ</sup>

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; HPA: hipertensión pulmonar arterial; EPI: enfermedad pulmonar intersticial

Ⓞ Test exacto de Fisher.

**9 Tabla 9.** Mediana del diámetro esofágico en pacientes con ES.

<i>Diámetro esofágico</i>	<i>Mediana</i>	<i>P</i>	<i>Diferencia de medianas</i>
<i>Manifestaciones clínicas</i>			
Disfagia (+)	21	0,037	5
Disfagia (-)	16		
<i>Laboratorios</i>			
antiSCL 70 (+)	26,5	0,021	9,5
anti SCL 70 (-)	17		
Linfopenia (+)	20,5	0,039	4,5
Linfopenia (-)	16		
<i>Otros</i>			
Enfermedad coronaria (+)	25,5	0,028	9
Enfermedad coronaria (-)	16,5		
<i>Compromiso pulmonar</i>			
HPA (+)	22	0,034	6
HPA (-)	16		
Bronquiolitis aspirativa (+)	41	0,025	23,5
Bronquiolitis aspirativas (-)	17,5		

HPA: hipertensión pulmonar arterial.

### 7.5 EPI

La presencia de EPI por TCAR se detectó en el 47,7% (21/44) de los pacientes. Los patrones radiológicos más frecuentes fueron NINE y cambios no específicos de la fibrosis pulmonar (tabla 6). La presencia de ACA fue un factor de asociación opuesto para EPI (OR = 0,12; IC95%: 0,02 a 0,71; p = 0,012). Los pacientes con tos tenían significativamente más EPI (OR = 3,71; IC95%: 1,06 a 12,97; p = 0,039).

Los pacientes con patrón de NINE tenían más hipopigmentación (OR = 11; IC 95%: 1,22 a 99,26;  $p = 0,019 \Phi$ ). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con CNEFP vs no-CNEFP. El patrón de NIU se asoció con extensión cutánea difusa ( $p = 0,011 \Phi$ ), disnea ( $p = 0,048\Phi$ ), alopecia (OR 10,18; IC 95%: 1,02 a 101,51;  $p = 0,039\Phi$ ) y disfagia ( $p = 0,048 \Phi$ ).

**10 Table 10.** Patrones de EPI por TCAR

Enfermedad pulmonar intersticial, n/N (%)	21/44 (47,7)
Neumonía intersticial no específica	8/21 (38,1)
Cambios no específicos de fibrosis pulmonar	8/21 (38,1)
Neumonía intersticial usual	5/21 (23,8)
Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema	3/21 (14,3)

#### 7.6 Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar tuvo una prevalencia del 45,5% (20/44) por TCAR en el presente estudio, de los cuales la HPA fue el subgrupo más frecuente (17/20). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con hipertensión pulmonar vs pacientes sin hipertensión pulmonar.

#### 7.7 Otros diagnósticos por TCAR

La enfermedad de la vía aérea se detectó en el 17,5% de los pacientes. Hubo una alta prevalencia de compromiso pericárdico (13,6%), embolia pulmonar (6,8%) y bronquiolitis aspirativa (4,5%) (tabla 5).

**11 Table 11.** Otros diagnósticos por TCAR de pacientes con ES

Hallazgos	n/N (%)
<i>Compromiso pericárdico</i>	6/44(13,6)
Derrame pericárdico	4/6 (66.6)
Engrosamiento pericárdico	2/6 (33.3)
Embolismo pulmonar	3/44 (6,8)
Agudo	2/3 (66,7)
Crónico	1/3 (33,3)
Bronquiolitis aspirativa	2/44 (4,5)
Edema pulmonar	2/44 (4,5)
Silicosis	1/44 (2,3)

## 8 Discusión

En el presente estudio la proporción de TCAR anormal fue alta (90,9%). La prevalencia de EPI e HPA por TCAR fue de 47,7% y 45,5% respectivamente. Los hallazgos radiológicos más frecuentes en TCAR fueron dilatación esofágica, opacidades intralobulillares, patrón de vidrio esmerilado y

pérdida de volumen de los lóbulos inferiores. La sensibilidad de la radiografía de tórax fue baja para la detección de ILD, HPA y la enfermedad de la vía aérea.

La edad de inicio ( $45,52 \pm 16,62$ ) fue similar a la reportada en Europa [84], Estados Unidos [85], Canadá [86], LA [10] y meta análisis anteriores [87]. En cuanto a la distribución por género el 93,2% de los pacientes con esclerosis sistémica fueron mujeres, similar a la reportada en el estudio colombiano anterior [27]. La extensión cutánea limitada fue el fenotipo más frecuente (56,8% frente a 43,2%). Las manifestaciones clínicas incluyen fenómeno de Raynaud (97,7%), esclerodactilia (79,5%), disfagia (59,1%), microstomia (54,1%), disnea (50%), tos (44,5%), alopecia (34,1%), “puffy fingers” y cicatrices en los pulpejos (31,8% respectivamente).

La prevalencia de afectación pulmonar fue mayor (77,3%) a la reportada previamente en Colombia (de 22,9%[11] a 36% [27]), LA (de 11,1% [7] a 66,2 % [88]) y el resto de los países (de 9,8% en Irán [89] a 50,4% en Japón [90]). Estos resultados pueden atribuirse a que la mayoría de los pacientes fueron incluidos durante su estadía en el hospital, lo que sugiere etapa avanzada y mayor severidad de la enfermedad en los pacientes de nuestra cohorte.

El compromiso intersticial fue la afectación pulmonar más frecuente por TCAR (47,7%). Prevalencias similares han sido reportadas en los estudios de Mejía y cols. [12], Brasil [88] e Irán [89]. La presencia de EPI tenía una asociación opuesta con ACA positivo ( $p = 0,012$ ), igual a lo reportado por Nihtyanova y cols. ( $P = 0,002$ ) [21] y Hashimoto y cols. ( $P < 0,0001$ ) [90].

Los hallazgos de EPI en la TCAR en el presente estudio son: opacidades intralobulillares (45%), el patrón de “vidrio esmerilado” (40%), [asociado con antiSCL 70 ( $p = 0,021$ ), linfopenia ( $p = 0,037$ ) y dcSSc ( $p = 0,05$ )] , la pérdida de volumen de los lóbulos inferiores (40%), bronquiectasias de tracción (20%) y panal de abeja (15%) [asocia con dcSSc ( $p = 0,004$ ), “puffy fingers” ( $p = 0,009$ ), alopecia ( $p = 0,013$ ), disnea ( $p = 0,021$ ) y antiSCL70 ( $p = 0,035$ )]. La prevalencia de estos hallazgos fue similar a la reportada por Demir et al. [41].

Las alteraciones radiológicas pueden configurar diferentes patrones de EPI. En esta cohorte el patrón de NINE y NIU fueron los más frecuentes, similar a lo reportado por Zompatori y cols. [69]. Los pacientes con NINE presentaron significativamente más hipopigmentación ( $p = 0,019$ ), y el patrón de NIU se asoció significativamente con extensión cutánea difusa ( $p = 0,011$ ), disnea ( $p = 0,048$ ), alopecia ( $p = 0,039$ ) y disfagia ( $p = 0,048$ ). La correlación entre los hallazgos en la TCAR/patrones y laboratorios/manifestaciones clínicas no se ha descrito en los últimos estudios. Las relaciones encontradas en nuestro estudio pueden sugerir que los pacientes con ES y mayor compromiso cutáneo (“puffy fingers”, alopecia) y afectación gastrointestinal (disfagia) presentan con mayor frecuencia alteraciones radiológicas específicas como vidrio esmerilado y patrón de NIU.

La prevalencia de la HPA fue mayor (45,5%) a la informada anteriormente en Colombia [27], Brasil [88], Japón [90] y Turquía [41]. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con HP vs aquellos sin HP. Lo anterior se podría explicar por el bajo tamaño de la muestra.

Se ha descrito una correlación fuerte entre la dilatación esofágica por TCAR y la alteración de la motilidad esofágica [61]. En concordancia con otros estudios [91,92], en el presente estudio se encontró una alta prevalencia de dilatación esofágica por TCAR. Los pacientes con dilatación esofágica tenían significativamente más disfagia y tos. El diámetro esofágico fue mayor en los pacientes con manifestaciones clínicas (disfagia, enfermedad de la vía aérea, bronquiolitis

aspirativa, HPA) y laboratorios (positivas antiSCL 70, linfopenia) relacionados con peor pronóstico. El diámetro esofágico también se correlacionó con un mayor puntaje en los criterios diagnósticos de 2013 ACR / EULAR. Otros estudios han encontrado asociación entre la dilatación esofágica y la presencia de panal de abeja en TCAR [51] y un pico más alto de hipertensión pulmonar arterial medido por ecocardiografía ( $p = 0,045$ ) [93]. Kinuya et al. [94] encontró una correlación positiva entre la disfunción esofágica y la presencia de anticuerpos anti SCL 70 ( $p < 0,05$ ), similar a lo encontrado en este estudio, aunque hubo diferencia en el método de diagnóstico de afectación esofágica (Test de deglución múltiple con  $^{99m}\text{Tc}$  vs TCAR).

Estos datos sugieren que la medición del diámetro de esófago en TCAR, incluso en pacientes sin síntomas, puede ser utilizado como un marcador radiológico de la disfunción esófago y la morbilidad en ES. Por otra parte, la dilatación esofágica puede ser uno de los contribuyentes importantes al desarrollo de la EPI en pacientes con esclerosis sistémica [94,95]. Esto es apoyado por la teoría de la microaspiración de ácido y por la estimulación vagal secundaria al pH ácido, provocando broncoconstricción [96] y enfermedad parenquimatosa posteriormente.

Se encontró una alta prevalencia de afectación pericárdica (13,6%) en concordancia con otros estudios (16.5%)[97][98][99]. El derrame pericárdico fue el hallazgo más frecuente, al igual que lo reportado previamente [100].

En el presente estudio la prevalencia de embolia pulmonar (6,8%) fue mayor que la reportada en la población general [101]. Estos datos sugieren que los pacientes con esclerosis sistémica tienen un mayor riesgo de embolia pulmonar. En el estudio de Chung WS, et al. se informó que los pacientes con ES tienen un riesgo de embolia pulmonar de 7,00 veces mayor que los pacientes control [102].

Dada la alta frecuencia de afectación pulmonar en la ES, con un diagnóstico tardío y alto impacto en la mortalidad en estos pacientes, cualquier contribución en su caracterización es esencial. A nuestro entender, es la única y primera descripción de las características detalladas de los hallazgos radiológicos en la enfermedad pulmonar de la ES en Colombia.

## 9 Limitaciones

Las limitaciones del presente estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra, la presencia de pocos hombres y la ausencia de disponibilidad de las pruebas de función pulmonar y anticuerpos en la totalidad de los pacientes.

## 10 Conclusiones

La prevalencia de la enfermedad pulmonar por esclerodermia en esta serie de casos de pacientes Colombianos es alta, y se encontró que hallazgos específicos en la TCAR se asociaron con variables clínicas y paraclínicas de peor pronóstico (antiSCL70 y linfopenia). El patrón radiológico de NIU fue el que se relacionó con un mayor número de variables clínicas de mal pronóstico (extensión cutánea difusa, alopecia y disfagia), lo cual no había sido descrito previamente y sugiere que la

presencia de este patrón debe sugerirnos un estadio avanzado de la enfermedad, con un peor pronóstico.

La prevalencia de dilatación esofágica fue alta, y el análisis de estos pacientes evidenció que aquellos pacientes con variables clínicas de mal pronóstico, además, tenían un mayor diámetro esofágico.

Estos resultados sugieren que el compromiso esofágico es una variable que aumenta la morbi-mortalidad en pacientes con esclerodermia; sin embargo se necesitan otros estudios para analizar este supuesto.

**1 Anexo 1. Consentimiento informado.**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA UTILIZACIÓN DE MATERIAL Y  
LA PARTICIPACIÓN EN TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN EN  
ENFERMEDADES AUTOINMUNES  
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario**

Por medio del presente consentimiento, autorizo voluntariamente al equipo de trabajo del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) que pertenece a la Universidad del Rosario y al Hospital Universitario Mayor-Mederi, a que utilice toda la información que se obtenga de mi condición clínica a lo largo de esta hospitalización, con fines de investigación.

Esta información puede incluir:

- Historias médicas
- Resultados de exámenes de laboratorio
- Imágenes diagnósticas (Radiología)
- Histología (placas, láminas y bloques de patología)
- Fotos

Por medio de mi firma doy por entendido que toda la información proporcionada es de carácter absolutamente confidencial, de manera que solamente el grupo de atención clínica y de investigación tendrá acceso a estos datos.

Por ningún motivo se divulgará esta información sin este consentimiento ni se revelará mis datos de información personal. Además autorizo a conservar de manera anónima el material proporcionado con la posibilidad de emplearla junto con los demás resultados para futuros análisis e investigaciones.

Firma: \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_  
Identificación: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador: _____
Registro Médico: _____
Fecha: _____



Pag. 1/4

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES**  
**Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario**

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósitos, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el **Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**, perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la **Universidad del Rosario**. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. La finalidad y uso de los datos personales por usted suministrados, serán para fines científico de investigación y de contacto con el paciente.
5. En aplicación del artículo 15 de la constitución política de la ley 1581 de 2012, la Universidad del Rosario informa a todos los participantes en este estudio, que sus datos personales se tratarán en concordancia con la política interna de protección de datos personales, puesta a su disposición a través del siguiente link <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4503/PolíticaTratamientoProteccionDatosPersonales.pdf>. Igualmente se dispuso del siguiente correo para la recepción de solicitudes [habeas.data@urosario.edu.co](mailto:habeas.data@urosario.edu.co).

**EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO**

**OBJETIVO:**

El objetivo de este trabajo es identificar qué genes (códigos o huellas dactilares de las células) y cuales mecanismos se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes, sus familiares sanos o que padezcan también, de alguna enfermedad autoinmune. Estos genes (ADN y ARN) están presentes en todas las células de su organismo, incluidas las de la sangre y la saliva. De estos tipos de muestra, extraeremos los genes, las células y otras sustancias circulantes (moléculas que viajan por la sangre o que están en la saliva) con el fin de analizarlas en un laboratorio respaldado por el CREA perteneciente a la Universidad del Rosario.

**PROCEDIMIENTO:**

Si Usted decide tomar parte de este estudio, llenaremos un registro con sus datos y la información relevante de su condición de salud. Adicionalmente, le tomaremos una muestra de 20 mililitros de sangre que es necesaria para analizar en el laboratorio y será obtenida de la vena de su brazo. Esta es la manera usual como se obtiene sangre para el análisis. Es posible que sienta un poco de dolor cuando la aguja entre en su brazo. En una de cada 10 personas queda una pequeña cantidad de sangre debajo de la piel, lo cual causará un moretón.



Pag. 2/4

Hay un pequeño riesgo (1 de cada 100) de que la vena se coagule por un tiempo corto. El riesgo de infección o pérdida de mucha sangre es muy bajo (menos de 1 de cada 100). En algunos casos especiales (que nosotros individualizaremos) tomaremos una muestra adicional de saliva, la cual se recolecta en un recipiente especial (Oragene) y cuyo procedimiento no implica ninguna molestia para usted.

Las moléculas que extraeremos de la sangre o de la saliva (ADN, ARN, suero o células) serán almacenadas anónimamente en un biobanco bajo custodia del CREA hasta que se realicen los siguientes estudios con fines de investigación:

1. **Extracción de células de la sangre.** A partir de la muestra de sangre se realizará la separación de las células mononucleadas no granulocíticas (PBMCs). Una vez aisladas, estas células serán almacenadas en nitrógeno líquido indefinidamente hasta usarlas en su totalidad en los estudios de investigación. Una vez éstas sean cultivadas, se almacenarán en las incubadoras del cuarto de cultivo por un tiempo máximo de 7 días. Este material será utilizado para la extracción de ADN y para las pruebas funcionales como se describe a continuación.
2. **Extracción de ADN.** El ADN podrá ser obtenido a partir de la muestra de sangre, de la muestra de saliva así como de células de la sangre almacenadas. El ADN será utilizado para los análisis genéticos y epigenéticos como se describe a continuación.
3. **Extracción de ARN.** El ARN será extraído a partir de la muestra de sangre. El ARN será utilizado para la realización de análisis genéticos como se describe a continuación.
4. **Análisis genéticos:** Con el ADN y el ARN previamente extraídos se realizarán unas pruebas con el que se podrán determinar alteraciones en algunos genes (llamadas científicamente polimorfismos) relacionados con las enfermedades autoinmunes. Para ello se utilizarán pruebas conocidas como microarreglos, PCR en tiempo real y captura de exones.
5. **Análisis epigenéticos:** Con el ADN previamente extraído se evaluarán los cambios que van más allá de los genes (conocidos científicamente como cambios epigenéticos). Para ello se utilizaran pruebas conocidas como Metiloma y Ensayo ChIP-Seq.
6. **Análisis funcionales** A las células de la sangre previamente extraídas se les determinará la presencia de proteínas que podrían estar involucradas en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.
7. **Pruebas serológicas.** A partir de la muestra de sangre se realizará la separación del suero de los otros componentes sanguíneos con el fin de determinar la presencia de moléculas que defienden al organismo (comúnmente llamados anticuerpos).

#### RESULTADOS:

Todo lo que aprenderemos de usted durante la investigación será confidencial. Si publicamos los resultados del estudio en una revista o libro científico, no lo identificaremos a usted de ninguna manera.



Pag. 3/4

Si usted lo desea le ofrecemos la posibilidad de conocer los resultados globales de las familias que participen en este estudio mediante una reunión con usted y sus familiares. El impacto de estos resultados en el manejo o prevención de enfermedades como la que usted o su familiar padecen, no será inmediato ni modificará directamente su situación.

**BENEFICIOS:**

No le garantizamos que su participación en el estudio lo beneficie a usted. No recibirá ninguna compensación por participar en este estudio. Usted no tendrá costos adicionales por su participación. Su decisión para tomar parte en este estudio es voluntaria. Usted tiene libertad de decidir si no quiere participar en él en cualquier momento. Si decide no participar, o parar en cualquier momento, esto no afectará su cuidado médico actual ni futuro, como habitualmente se ha venido realizando.

Para la finalidad del estudio es necesario conservar sus muestras en un biobanco que estará compuesto por ADN, ARN, suero y células. Estas muestras serán almacenadas indefinidamente hasta su uso, bajo la custodia del CREA. Cada muestra será registrada en forma anónima y sólo se utilizará con fines de investigación en inmunogenética, la cual se realizará para identificar, evaluar y determinar posibles alteraciones a nivel inmunológico y genético que puedan conllevar al desarrollo de las enfermedades autoinmunes en la población colombiana. Por lo tanto, es importante que usted tenga en cuenta que ni usted ni su familia se beneficiarán directamente de estos estudios pero que indirectamente usted, su familia y otros individuos afectados podrían beneficiarse.

Si tiene preguntas ahora, tiene la libertad de hacerlas. Si tiene preguntas adicionales más tarde sobre la investigación que se hará en sus muestras o necesita cualquier información adicional, usted puede comunicarse directamente con:

Juan Manuel Anaya Cabrera –Adriana Rojas Villarraga, Carrera 24 N 63 C 69 Tercer Piso. Teléfono: 3499650-3474570 ext. 591, Cel 3208656253. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes -CREA, perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario

Dr. Ramón Fayad Naffah. Presidente del Comité de Ética en Investigación, la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario. Teléfono: 3474570 ext. 380 - 249



**AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO  
MECANISMOS COMUNES DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

Fecha: \_\_\_\_\_

Yo, \_\_\_\_\_ identificado con el documento de identificación No: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, acepto voluntariamente que se tome una muestra de \_\_\_\_\_, con el fin de analizar las siguientes moléculas: ADN, ARN, suero y células de la sangre con fines de investigación. Así mismo declaro que se me ha explicado la ausencia de riesgos mayores y el manejo que se le dará a las muestras.

Autorización para Almacenamiento de Muestras. (Marque Con Una X)

\_\_\_\_\_ Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez completado el estudio.

\_\_\_\_\_ Autorizo conservar de manera anónima la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, para que adelante nuevas pruebas, si fuese necesario, sin necesidad de tomar una nueva muestra, en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación en inmunogenética específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.  
Sí: \_\_ No: \_\_
- En estudios de investigación en inmunogenética de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.  
Sí: \_\_ No: \_\_
- En estudios de investigación en inmunogenética colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo y se conserve en anonimato mis datos de identificación.  
Sí: \_\_ No: \_\_

Firma: \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_  
Documento de Identidad: \_\_\_\_\_

Testigo 1: _____	Testigo 2: _____
Firma: _____	Firma: _____
Doc. Ident: _____	Doc. Ident: _____
Tel: _____	Tel: _____
Relación con paciente: _____	Relación con paciente: _____

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_  
Registro Médico: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_

## 2 Anexo 2. Formulario de antecedentes y laboratorios.

<b>REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS</b> <b>Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)</b>			<b>Código:</b>																												
<b>EA1:</b>	<b>EA2:</b>	<b>EA3:</b>	<b>EA4:</b>																												
Apellidos y nombres:		Fecha de registro:																													
Documento de Identidad:		Documento del Probanda:																													
		Tipo de Sujeto (relación con probando)*:																													
Sexo: F __ M __	Vivo: Si __ No __	Procedencia:																													
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:	Edad Actual:																													
Escolaridad en años:		Teléfonos:																													
Email:		Dirección:																													
Estrato:	Grupo Tratante:	Aseguradora:																													
Tipo de Vinculación: Contributivo __ Subsidiado __ Vinculado __ Otro __		Medicina Prepagada: Si __ No __																													
<b>1. Estado Civil</b> Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Pareja Estable <input type="checkbox"/> Niño, no aplica	<b>2. Ocupación</b> Manual Exclusivo Intelectual Exclusivo Misto <input type="checkbox"/> Ama de Casa <input type="checkbox"/> Desempleado <input type="checkbox"/> Pensionado <input type="checkbox"/> Estudiante	<b>7. Antecedentes Comorbilidad</b> Niega <input type="checkbox"/> Año de inicio <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Diabetes</td><td></td></tr> <tr><td>Dislipidemia</td><td></td></tr> <tr><td>Enfermedad Renal</td><td></td></tr> <tr><td>Úlceras Cutáneas</td><td></td></tr> <tr><td>Anemia</td><td></td></tr> <tr><td>Osteoporosis</td><td></td></tr> <tr><td>Fibromialgia</td><td></td></tr> <tr><td>Depresión</td><td></td></tr> <tr><td>Epilepsia</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Periodontal</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Acido Péptico</td><td></td></tr> <tr><td>Neoplasia</td><td></td></tr> <tr><td>EPOC</td><td></td></tr> </table>		Diabetes		Dislipidemia		Enfermedad Renal		Úlceras Cutáneas		Anemia		Osteoporosis		Fibromialgia		Depresión		Epilepsia		Enf. Periodontal		Enf. Acido Péptico		Neoplasia		EPOC			
Diabetes																															
Dislipidemia																															
Enfermedad Renal																															
Úlceras Cutáneas																															
Anemia																															
Osteoporosis																															
Fibromialgia																															
Depresión																															
Epilepsia																															
Enf. Periodontal																															
Enf. Acido Péptico																															
Neoplasia																															
EPOC																															
<b>3. Tabaco</b> Nunca <input type="checkbox"/> Exfumador 1-5 paquetes <input type="checkbox"/> 6-15 paquetes <input type="checkbox"/> + de 15 paquetes Año comienzo <input type="checkbox"/> Año finalización Fuma actual: Si __ No __	<b>5. Agentes Tóxicos y Drogas</b> Año <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Cocaína</td><td></td></tr> <tr><td>Marihuana</td><td></td></tr> <tr><td>Implantes de silicona</td><td></td></tr> <tr><td>Disolventes orgánicos</td><td></td></tr> <tr><td>Tintes de cabello</td><td></td></tr> <tr><td>Pesticidas</td><td></td></tr> <tr><td>Tóxicos: Si __ No __</td><td></td></tr> </table>	Cocaína		Marihuana		Implantes de silicona		Disolventes orgánicos		Tintes de cabello		Pesticidas		Tóxicos: Si __ No __		<b>8. Enfermedad Cardiovascular</b> Año de inicio <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Hipertensión</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Arterial Oclusiva</td><td></td></tr> <tr><td>Accidente Cerebrovaso</td><td></td></tr> <tr><td>Tromboembolismo Venos</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Carotídea</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Coronaria</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Cardiovascular:</td><td>Si __ No __</td></tr> </table>		Hipertensión		Enf. Arterial Oclusiva		Accidente Cerebrovaso		Tromboembolismo Venos		Enf. Carotídea		Enf. Coronaria		Enf. Cardiovascular:	Si __ No __
Cocaína																															
Marihuana																															
Implantes de silicona																															
Disolventes orgánicos																															
Tintes de cabello																															
Pesticidas																															
Tóxicos: Si __ No __																															
Hipertensión																															
Enf. Arterial Oclusiva																															
Accidente Cerebrovaso																															
Tromboembolismo Venos																															
Enf. Carotídea																															
Enf. Coronaria																															
Enf. Cardiovascular:	Si __ No __																														
<b>4. Café</b> Nunca <input type="checkbox"/> Exbebedor <input type="checkbox"/> < 1 taza/día <input type="checkbox"/> 1 taza/día <input type="checkbox"/> 2-4 tazas/día <input type="checkbox"/> + de 4 tazas/día Año comienzo Descafeinado Si __ No __ Bebe actual Si __ No __	<b>6. Agentes Infecciosos</b> Año de inicio <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Malaria</td><td></td></tr> <tr><td>Tuberculosis</td><td></td></tr> <tr><td>Hepatitis A</td><td></td></tr> <tr><td>Hepatitis B</td><td></td></tr> <tr><td>Hepatitis C</td><td></td></tr> <tr><td>VIH</td><td></td></tr> <tr><td>Otras: _____</td><td></td></tr> <tr><td>Infecciones: Si __ No __</td><td></td></tr> </table>	Malaria		Tuberculosis		Hepatitis A		Hepatitis B		Hepatitis C		VIH		Otras: _____		Infecciones: Si __ No __		<b>9. Obstétricos</b> Fórmula: G __ P __ C __ A __ O __ M __ E __ V __ #Abortos espontáneos: _____ Preeclampsia: Si __ No __ Partos Prematuros: Si __ No __													
Malaria																															
Tuberculosis																															
Hepatitis A																															
Hepatitis B																															
Hepatitis C																															
VIH																															
Otras: _____																															
Infecciones: Si __ No __																															
<b>10. Factores de Riesgo CV</b> TAS _____ TAD _____ Peso _____ Talla _____ IMC _____ Cintura _____ Cadera _____ Índice CC _____ Obesidad Abd. _____ Actividad física _____ ECV familia _____	<b>11. Otros Antecedentes:</b> Patológicos: _____ _____ _____ Quirúrgicos: _____ _____ _____ Transfusionales: _____ _____ _____ Alérgicos: _____ _____ Hospitalarios: _____ _____ _____																														
<b>12. Auditoria</b> Incluido _____ Muestra _____ Consentimiento _____ Institución inclusión _____ Poliautoinmunidad (PAI) _____ MAS _____ Autoinmunidad Familiar _____ Familia Extrema _____ Enf. Autoinmune Familiar _____ Firma Responsable _____																															

### 3 Anexo 3. Formulario de criterios diagnósticos de esclerodermia.

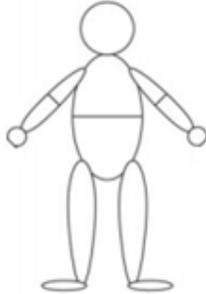
Cumple criterios: Si__ No__ Cuantos ___	Compromiso: Limitado__ Difuso.__ CREST __	Fecha de Registro: Pág.14
---	---	---------------------------

**FORMULARIO PARA PACIENTES CON ESCLERODERMIA  
CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)**

<b>Nombres y Apellidos:</b>	
<b>Doc. Identidad:</b>	<b>Edad de inicio de los síntomas:</b>
<b>Forma de inicio:</b>	<b>Edad al diagnóstico:</b>

ITEM	SUB-ITEM	PUNTAJE	
Engrosamiento de la piel de los dedos, que se extienda mínimo hasta región metacarpofalángica (criterio diagnóstico)	-	9	
Engrosamiento de la piel de los dedos	"Puffy fingers"	2	
	Esclerodactilia de los dedos (distal a la articulación metacarpofalángica pero proximal a la articulación interfalángica proximal)	4	
Lesiones en la punta de los dedos	Úlceras en la punta de los dedos	2	
	Cicatriz en la punta de los dedos (pitting scars)	3	
Telangiectasias	-	2	
Anormalidad en la capilaroscopia	-	2	
Hipertensión pulmonar y/o enfermedad intersticial pulmonar	Hipertensión pulmonar *	2	
	Enfermedad intersticial pulmonar *	2	
Fenómeno de Raynaud	-	3	
Autoanticuerpos relacionados con SSC (anticentromero, anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70), anti-RNA polimerasa III)	ANA Patrón <del>centromérico</del> (Anticentromero)	3	
	Anti- <del>topoisomerasa</del> I (anti-Scl-70)	3	
	Anti-RNA polimerasa III	3	
<b>PUNTAJE TOTAL</b>		28	

#### 4 Anexo 4. Formulario características clínicas de esclerodermia.

<p><b>1. Manifestaciones en piel</b></p> <p>Calcinosis <input type="checkbox"/></p> <p>Morfea <input type="checkbox"/></p> <p>Microstomia <input type="checkbox"/></p> <p>Hipopigmentación <input type="checkbox"/></p> <p>Hiperpigmentación <input type="checkbox"/></p> <p>Alopecia <input type="checkbox"/></p> <p>Distrofia ungueal <input type="checkbox"/></p> <p>Lupus discoide <input type="checkbox"/></p>	<p><b>4. Pulmonar</b></p> <p><b>Año de inicio</b></p> <p>Tos <input type="checkbox"/></p> <p>Disnea <input type="checkbox"/></p> <p>Clase funcional NYHA <input type="checkbox"/></p>	<p><b>5. Ecocardiograma:</b> Si ___ No ___</p> <p>Normal _____ Anormal _____</p> <p>HTP: Si ___ No ___</p> <p>PSAP: _____ mm Hg</p> <p>FEV1: _____ %</p> <p><b>EKG:</b> Si ___ No ___</p> <p>Arritmia: Si ___ No ___ Tipo: _____</p>
<p><b>2. Enfermedad renal</b></p> <p>Crisis renal <input type="checkbox"/></p> <p>Insuficiencia renal <input type="checkbox"/></p> <p>Proteinuria <input type="checkbox"/></p> <p>Hematuria <input type="checkbox"/></p>	<p><b>4.1 Pruebas de función pulmonar</b></p> <p><b>Espirometría:</b> Si ___ No ___</p> <p>Normal ___ Restr. ___ Obstr. ___</p> <p>CVF _____ % VEF1 _____ %</p> <p>VEF1/CVF _____ %</p> <p><b>DLCO:</b> Si ___ No ___ %</p> <p>Normal _____ Anormal _____</p>	<p><b>6. Biopsia</b></p> <p>Piel ___ Pulmón ___ Renal ___</p> <p>Lectura: _____</p> <p>_____</p>
<p><b>3. Gastrointestinal</b></p> <p>Reflujo gastroesofágico <input type="checkbox"/></p> <p>Disfagia <input type="checkbox"/></p> <p>Vólvulo <input type="checkbox"/></p>	<p><b>7. Rodnan skin score</b></p> <p>Cara ___</p> <p>Mano D ___</p> <p>Dedos D ___</p> <p>MS proximal D ___</p> <p>MS distal D ___</p> <p>Abdomen ___</p> <p>MI proximal D ___</p> <p>MI distal D ___</p> <p>Pie D ___</p> <p>Mano I ___</p> <p>Dedos I ___</p> <p>MS proximal I ___</p> <p>MS distal I ___</p> <p>Tórax ___</p> <p>MI proximal I ___</p> <p>MI distal I ___</p> <p>Pie I ___</p> <p>Puntaje total: _____</p> 	
<p><b>Pruebas de función esofágica</b></p> <p>Vías digestivas altas: Si ___ No ___</p> <p>Endoscopia VDA: Si ___ No ___</p> <p>pHmetría: Si ___ No ___</p>		

## 5 Anexo 5. Formulario de hallazgos radiológicos

Pág. 3/4

Cumple criterios: Si__ No__ Cuantos ____	Compromiso: Limitado__ Difuso. __ CREST __	Fecha de Registro:
--	--	--------------------

**Formulario de Hallazgos Radiológicos en Enfermedad Pulmonar de Pacientes con Esclerodermia  
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**

Nombres y Apellidos	Doc. Identidad:
---------------------	-----------------

<b>Radiografía de tórax</b> Si__ No__ Fecha_____
---

	Si	No	Distribución	
Consolidación.....				
Vidrio esmerilado.....				
Opacidades reticulares.....				
Opacidades nodulares.....				
Engrosamiento paredes bronquiales.....				
Adenomegalias .....				
Enfisema.....				
Hipertensión pulmonar.....			Arterial____ Venosa____	
Líquido pleural.....				
Cardiomegalia.....				

**Patrón:**

	Si	No		
Normal.....				
Enfermedad pulmonar intersticial	Si	No		
Neumonía intersticial no específica.....				
Neumonía intersticial usual.....				
Neumonía de organización.....				
Enfermedad de vía aérea.....	Si	No		
Hipertensión pulmonar.....	Si	No	Arterial____ Venosa____	

Diagnósticos alternos:

## 6 Referencias

- [1] Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:271–90.
- [2] D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428–40.
- [3] Benan M, Hande I, Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol* 2007;26:349–54.
- [4] Solomon JJ, Olson AL, Fisher A, Bull T, Brown KK, Ganesh Raghu. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Updat* 2013;22:6–19.
- [5] Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110:1515–9.
- [6] Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–93.
- [7] Rojas-serrano J, Codina-velásquez H, Medrano-ramírez G, Simón JA. Menor incidencia de daño grave en órganos diana en pacientes mexicanos con esclerosis sistémica con afección cutánea difusa 2008;4:3–7.
- [8] Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol* 2012;39:1971–8.
- [9] Londoño J, Restrepo JF, Moreno R, Iglesias A, Rondon F, Peña M. Esclerodermia. Estudio descriptivo de 102 pacientes en el Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá. *Rev Colomb Reumatol* 1998;5:131–42.
- [10] Coral-alvarado P, Rojas-villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL, et al. Risk Factors Associated with Pulmonary Arterial Hypertension in Colombian Patients with Systemic Sclerosis : Review of the Literature 2007:1–7.
- [11] Medina YF, Ortiz M, Barrera N, Chalem P, Motta A, Zamora F, et al. Relación de los anticuerpos anti-péptido citrulinado con manifestaciones osteo-articulares en una cohorte de pacientes con esclerodermia of systemic sclerosis patients. *Rev Colomb Reumatol* 2011;18:155–62.

- [12] Romero RM, Plata P, Castro L, Vélez P, Hernández N, Londoño J, et al. Correlación entre la clínica y los hallazgos histopatológicos en biopsia de piel en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica ( SS ) 2003.
- [13] Walsh S, Fenster J. Geographical clustering of mortality from systemic sclerosis in the Southeastern United States, 1981-90. *J Rheumatol* 1997;24:2348–52.
- [14] Ioannidis J, Vlachoyiannopoulos P, Medsger T, Lucas M, Michet C, Kuwana M, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2–10.
- [15] Coral-Alvarado P, Pardo AL, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Systemic sclerosis: a world wide global analysis. *Clin Rheumatol* 2009;28:757–65.
- [16] Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis : incidence , prevalence , survival , risk factors , malignancy , and environmental triggers 2012:165–70.
- [17] Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, Airò P, Ananieva LP, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis : Data from the EULAR scleroderma trials and research ( EUSTAR ) database. *Microvasc Res* 2013;89:122–8.
- [18] Diot E, Lesire V, Guilmot JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med* 2002;59:545–9.
- [19] Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol* 2007;34:97–103.
- [20] Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47.
- [21] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2014;66:1625–35.
- [22] Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary Manifestations of Scleroderma and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med* 2010;31:433–49.
- [23] McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: Associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Care Res* 2007;57:318–26.
- [24] Greidinger EL, Flaherty KT, White B, Rosen A, Wigley FM, Wise RA. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest* 1998;114:801–7.

- [25] Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:519–24.
- [26] Lewandowska K, Ciurzynski M, Gorska E, Bienias P, Irzyk K, Siwicka M, et al. Antiendothelial cells antibodies in patients with systemic sclerosis in relation to pulmonary hypertension and lung fibrosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 756, 2013, p. 147–53.
- [27] Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL, et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol* 2008;35:244–50.
- [28] Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246–55.
- [29] Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis : A Systematic 2008:223–35.
- [30] Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol* 2011;17:59–63.
- [31] Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy JA, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:272–80.
- [32] Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003;2:152–7.
- [33] Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH, Burns CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997;40:734–42.
- [34] Weaver A, Divertie M, Titus J. Pulmonary scleroderma. *Dis Chest* 1968;176:755–9.
- [35] Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990;176:755–9.
- [36] Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:132–60.
- [37] Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011;10:248–55.
- [38] Sfrikakis PP. Is IL-4 a potential therapeutic target in systemic sclerosis-associated pulmonary fibrosis? *Clin Immunol* 2011;141:240–1.

- [39] Veraldi KL, Hsu E, Feghali-Bostwick C a. Pathogenesis of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis: lessons from interstitial lung disease. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:19–25.
- [40] Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Highland KB, Hant F, Nietert PJ, Singleton CB, et al. Impairment of the antifibrotic effect of hepatocyte growth factor in lung fibroblasts from African Americans: Possible role in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2432–42.
- [41] Demir N, Sahin A, Küçükşahin O, Kayacan O, Dinçer I, Sayin T, et al. Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis relation: a single centre experience. *Heart Lung Circ* 2014;23:667–73.
- [42] Theodore AC, Tseng C-H, Li N, Elashoff RM, Tashkin DP. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the Scleroderma Lung Study. *Chest* 2012;142:614–21.
- [43] Schettino I a L, Ab'Saber AM, Vollmer R, Saldiva PHN, Carvalho CRR, Kairalla R a, et al. Accuracy of high resolution CT in assessing idiopathic pulmonary fibrosis histology by objective morphometric index. *Pathol Res Pract* 2002;198:347–54.
- [44] Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1789–801.
- [45] Pernot J, Puzenat E, Magy-Bertrand N, Manzoni P, Gondouin A, Bourdin H, et al. Detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis through partitioning of lung transfer for carbon monoxide. *Respiration* 2012;84:461–8.
- [46] Quadrelli S a, Molinari L, Ciallella LM, Bosio M, Salvado A. Patterns of pulmonary function in smoking and nonsmoking patients with progressive systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009;29:995–9.
- [47] Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248–54.
- [48] Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283–9.
- [49] Khanna D, Tseng C-H, Farmani N, Steen V, Furst DE, Clements PJ, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011;63:3078–85.
- [50] Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2009;36:330–6.

- [51] Patiwetwitoon S, Wangkaew S, Euathrongchit J, Kasitanon N, Louthrenoo W. High-resolution computed tomographic findings in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: comparison between diffuse and limited systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2012;18:229–33.
- [52] Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T V, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581–6.
- [53] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, 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;188:733–48.
- [54] Cottin V, Donsbeck A V, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1286–93.
- [55] Kim TS, Lee KS, Chung MP, Han J, Park JS, Hwang JH, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1645–50.
- [56] Park CS, Jeon JW, Park SW, Lim GI, Jeong SH, Uh ST, et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: clinical manifestations, histologic and radiologic features. *Korean J Intern Med* 1996;11:122–32.
- [57] Bellia M, Cannizzaro F, Scichilone N, Riili M, Triolo G, Midiri M, et al. HRCT and scleroderma: semiquantitative evaluation of lung damage and functional abnormalities. *Radiol Med* 2009;114:190–203.
- [58] Parra ER, Otani LH, Carvalho EF De, Saber AA, Capelozzi VL. Systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia: histomorphometric differences in lung biopsies 2009;35:529–40.
- [59] De Carvalho EF, Parra ER, De Souza R, A’B Saber AM, De Carvalho Machado J, Capelozzi VL. Arterial and interstitial remodelling processes in non-specific interstitial pneumonia: Systemic sclerosis versus idiopathic. *Histopathology* 2008;53:195–204.
- [60] Taylor JG, Bolster MB. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *J Clin Rheumatol* 2003;9:239–45.
- [61] Shimizu Y, Tsukagoshi H, Nemoto T, Honma M, Nojima Y, Mori M. Recurrent bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2002;22:216–8.
- [62] Bridges AJ, Hsu KC, Dias-Arias AA, Chechani V. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and scleroderma. *J Rheumatol* 1992;19:1136–40.

- [63] Muir TE, Tazelaar HD, Colby T V, Myers JL. Organizing diffuse alveolar damage associated with progressive systemic sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:639–42.
- [64] Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller M-D, Revelly J-P. Clinical and Radiologic Features of Pulmonary Edema. *Radiographics* 1999;19:1507–31.
- [65] Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:295–304.
- [66] Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004;232:560–7.
- [67] Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation* 2007;116:2346–55.
- [68] Bauer PR, Schiavo DN, Osborn TG, Levin DL, St Sauver J, Hanson AC, et al. Influence of interstitial lung disease on outcome in systemic sclerosis: a population-based historical cohort study. *Chest* 2013;144:571–7.
- [69] Zompatori M, Leone MB, Giannotta M, Galie N, Palazzini M, Reggiani ML, et al. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis: the role of high-resolution computed tomography. *Radiol Med* 2013;118:1360–72.
- [70] McCall RK, Ravenel JG, Nietert PJ, Granath A, Silver RM. Relationship of main pulmonary artery diameter to pulmonary arterial pressure in scleroderma patients with and without interstitial fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2014;38:163–8.
- [71] Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné a, Dorfmueller P, Seferian a, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64:2995–3005.
- [72] McGuire F, Kennelly T, Tillack T, Robbins M. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with CREST syndrome: a case report and review of the literature. *Respiration* 2010;80:435–8.
- [73] Nakanishi N. 2009 ESC/ERS Pulmonary Hypertension Guidelines and Connective Tissue Disease. *Allergol Int* 2011;60:419–24.
- [74] Gugnani MK, Pierson C, Vanderheide R, Girgis RE. Pulmonary edema complicating prostacyclin therapy in pulmonary hypertension associated with scleroderma: A case of pulmonary capillary hemangiomatosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:699–703.
- [75] Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2006;33:2347–50.

- [76] Chaer R a, Massad MG, Evans a, Olopade C, Varga J. Systemic sclerosis complicated by diffuse alveolar hemorrhage. *Med Sci Monit* 2001;7:1013–5.
- [77] Prather AD, Smith TR, Poletto DM, Tavora F, Chung JH, Nallamshetty L, et al. Aspiration-related lung diseases. *J Thorac Imaging* 2014;29:304–9.
- [78] Lichtenstein J, Aispaugh P, Blebea J, Donnelly L, Gasparaitis A, Blaise J, et al. Image interpretation Session: 1995. *Radiographics* 1996;16:215–39.
- [79] Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol* 2002;15:1148–53.
- [80] De Carvalho M-EP, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, do Nascimento Saldiva PH, de Carvalho CRR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract* 2002;198:577–83.
- [81] Cordier J-F. Challenges in pulmonary fibrosis. 2: Bronchiolocentric fibrosis. *Thorax* 2007;62:638–49.
- [82] De Souza RBC, Borges CTL, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: An underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration* 2009;77:389–97.
- [83] Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003;62:146–50.
- [84] Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker U a, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1355–60.
- [85] Manno R, Wigley FM, Gelber AC. LATE-AGE ONSET SCLERODERMA. *J Rheumatol* 2012;38:1317–25.
- [86] Al-dhaher FF, Pope JE. Determinants of Morbidity and Mortality of Systemic Sclerosis in Canada. *YSARH* 2010;39:269–77.
- [87] Merkel P a, Silliman NP, Clements PJ, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, et al. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma: an individual patient meta-analysis of 629 subjects with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3420–9.
- [88] Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol* 2012;39:1971–8.

- [89] Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. SYSTEMIC SCLEROSIS SINE SCLERODERMA Demographic , Clinical , and Serologic Features and Survival in Forty-Eight Patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:444–51.
- [90] Hashimoto A, Endo H, Kondo H, Hirohata S. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2012;22:272–9.
- [91] Pandey AK, Wilcox P, Mayo JR, Moss R, Ellis J, Brown J, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution CT chest in systemic sclerosis: what does it signify? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:551–5.
- [92] Bhalla M, Silver R, Shepard J-A, McLoud T. Chest CT in Patients with Scleroderma : Prevalence of Asymptomatic Esophageal Mediastinal Lymphadenopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:269–72.
- [93] Pandey AK, Wilcox P, Mayo JR, Moss R, Ellis J, Brown J, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution CT chest in systemic sclerosis: what does it signify? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:551–5.
- [94] Kinuya K, Nakajima K, Kinuya S. Esophageal hypomotility in systemic sclerosis : Close relationship with pulmonary involvement 2001;15:97–101.
- [95] Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;45:346–54.
- [96] Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:769–75.
- [97] Lambova S, Müller-Ladner U. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:761–70.
- [98] Champion HC. The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;34:1–8.
- [99] Hachulla a-L, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1878–84.
- [100] Desai C, Lee D, Sanjiv S. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2013;23:545–54.
- [101] Uresandi F, Monreal M, García-bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico , estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. National Consensus on the Diagnosis , Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2014;49:534–47.

- [102] Chung W-S, Lin C-L, Sung F-C, Hsu W-H, Yang W-T, Lu C-C, et al. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1639–45.