



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”
SECRETARIA DE SALUD

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FUNCIONALES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA (EPID) EN
LOS FENOTIPOS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA (ES) DE LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INTERSTICIALES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA**

P R E S E N T A:

DR. JORGE ALAIN MAYORGA REYES

TUTOR

DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

CO-TUTORES

DR. HEIDEGGER NOTBERTO MATEOS TOLEDO

DR. JORGE ROJAS SERRANO

México, Distrito Federal, Noviembre del 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARGARITA FERNANDEZ VEGA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO CONACYT EN NEUMOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. CARMEN CANO SALAS

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ASESOR DE TESIS

DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

JEFE DEL SERVICIO CLÍNICO DE ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DEDICATORIA

A la Dra. Mayra Edith Mejía Ávila, al Dr. Heidegger Mateos Toledo y al Dr. Jorge Rojas Serrano por su valiosa asesoría en la realización de esta tesis.

A mi madre que ha sido mi fiel acompañante en el camino, cuyo amor incondicional me ha ayudado a luchar siempre en la adversidad.

A mi padre por ser pilar fundamental en los cimientos de esta ardúa carrera.

A mis hermanos, Christian y Fabiola, pues ha sido ejemplo de vida y me ha impulsado a seguir adelante.

A mi prometida Lidia por apoyarme siempre y ser fuente de inspiración en mis proyectos.

A mis amigos y compañeros que gane en estos años de residencia en el INER.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
I. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6
II. JUSTIFICACIÓN	10
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
IV. OBJETIVO GENERAL	11
V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
VI. HIPÓTESIS.....	11
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
VIII. ASPECTOS ÉTICOS	18
IX. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	19
X. RESULTADOS	20
XI. DISCUSIÓN.....	24
XII. CONCLUSIÓN.....	27
XII. LIMITACIONES.....	28
XIV. REFERENCIAS	29
XV. ANEXOS.....	34

ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES USADAS EN EL TEXTO

Enfermedad pulmonar intersticial difusa	EPID
Esclerosis sistémica	ES
Esclerosis sistémica cutánea limitada	ECL
Esclerosis sistémica cutánea difusa	ECD
Esclerosis sistémica sine eclerodermia	ESS
Tomografía axial computada de alta resolución	TCAR
Lavado bronquioloalveolar	LBA
Presión sistólica de la arteria pulmonar	PSAP
Porcentaje del valor predicho	%VP
Anticuerpos antinucleares	ANA
Pruebas de función respiratoria	PFR
Capacidad vital forzada	FVC (por sus siglas en inglés)
Volumen espiratorio forzado al 1 segundo	VEF1 (por sus siglas en inglés)
Cociente entre el volumen espiratorio forzado al 1 segundo y la capacidad vital	VEF1/FVC (por sus siglas en inglés)
Difusión pulmonar de monóxido de carbono	DLCO (por sus siglas en inglés)
Capacidad pulmonar total	TLC (por sus siglas en inglés)
Neumonía intersticial usual	NIU (por sus siglas en inglés)
Neumonía intersticial no específica	NINE (por sus siglas en inglés)
Neumonía intersticial linfoidea	NIL (por sus siglas en inglés)
Sociedad Americana de Tórax	ATS (por sus siglas en inglés)
Sociedad Europea de Tórax	ERS (por sus siglas en inglés)
Colegio Americano de Reumatología	ACR (por sus siglas en inglés)
Hipertenrión arterial pulmonar	HP

I. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en esclerosis sistémica (ES) representa una plétora de desordenes clínicos que puede resultar en una amplia transformación tisular y daño de parénquima pulmonar y alteración de la función pulmonar.^{1,2}

“Escleroderma” deriva del griego que significa “piel dura”. Carlo Curzio, médico italiano, en 1754 describió al primer paciente con síntomas similares a escleroderma. Esta condición, junto con la alteración vasomotora conocida como fenómeno de Raynaud son los signos cardinales de la Esclerosis sistémica.^{2,3}

Clínicamente existe un amplio espectro de enfermedad que va desde grave engrosamiento de piel (cutánea difusa) hasta engrosamiento de piel limitado de las extremidades y/o facial (cutánea limitada).^{4,5}

Otro método de clasificación ha sugerido un sistema de 3 (limitada, moderada y extensa) propuesta por Banett⁶ y Giordano y colaboradores un sistema de 4 categorías.⁷ Giordano y colaboradores proponen la Esclerosis sistémica sin escleroderma como un subtipo distinto de enfermedad.⁵

El reporte inicial de pacientes con Esclerosis sistémica visceral sin involucro de la piel fue publicado por Abrams y colaboradores en 1954.⁸ Rodnan y Fennel acuñan por primera vez el término “esclerosis sistémica progresiva sin escleroderma” en 1962.⁹

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune multisistémica que involucra la piel y numerosos organos internos que incluyen el corazón y los pulmones.¹⁰

La causa exacta de la esclerosis sistémica no se conoce.¹¹ La esclerosis sistémica puede ser clasificada de acuerdo al grado de engrosamiento de la piel e involucro de organos dentro de 2 categorías: cutánea difusa (la cual conlleva un mayor riesgo de daño cardiaco y renal) y cutánea limitada.¹²

Se estima una prevalencia baja afectando 240 personas por millon en EUA y 31 personas por millón en Reino Unido.¹³

Se estima que 4 de 10 pacientes con Esclerosis sistémica tienen EPID, y representa una de las mayores causas de muerte para personas con Esclerosis sistémica.¹⁴

En fisiología pulmonar la EPID es clasificada como una enfermedad pulmonar restrictiva, con una disminución en la complianza capacidad vital.¹⁵

En términos de histología es caracterizada por fibroblastos activados, junto con la excesiva producción de proteínas de matriz extracelular y mediadores biológicos que son responsables de causar inflamación y fibrosis.¹⁶

En adición a la fibrosis tisular y microvascular, también se observa alteración inmunológica.^{2,10} Las complicaciones renales eran la causa líder de muerte previo al advenimiento de los IECA, las complicaciones pulmonares han asumido ese papel.^{17,18}

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune multisistémica que involucra numerosos órganos y sistemas, con involucro predominante de piel, músculo, articulaciones y vísceral.^{19,20}

La patogénesis de la EPI en esclerosis sistémica es complicada. Involucra desviaciones en la homeostasis del sistema inmune y circulatorio. Estas aberraciones biológicas a menudo resultan en daño microvascular debido a fibrosis, también como una respuesta inflamatoria incrementada debido a perturbaciones inmunológicas.²¹

Se cree que esto eventualmente conduce a depósito de colágeno y a fibrosis pulmonar, alterando la función de intercambio gaseoso.^{22,23}

Más del 90% de los pacientes con ES tienen evidencia de EPID en la autopsia, y 40% de los pacientes con ES demuestran anormalidades en las pruebas de función respiratoria.²⁴

No es infrecuente detectar incidentalmente dilatación esofágica en la tomografía de alta resolución (TCAR) de rutina, y es considerada una de las presentaciones cardinales de la ES.²⁵

El esófago es el órgano más frecuentemente afectado en ES. Su involucro ha sido identificado en 75-90% de los pacientes con Esclerodermia.²⁶

El tercio inferior del esófago es generalmente más afectado, con relativo escaso involucro del tercio superior. Patológicamente existe fibrosis de la lamina propia y submucosa, atrofia de la capa muscular, mucosa intacta y vasculopatía obliterativa de vasos pequeños.²⁰

Estos cambios conducen a reducción o ausencia de peristalsis en el esófago inferior y reducción de presión del esfínter esofágico inferior.²⁷

Esto conlleva a enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis por reflujo y estenosis esofágica en casos severos. Los pacientes con ES son rutinariamente investigados con TCAR de tórax para evaluar la presencia y extensión de EPI. La dilatación esofágica ha sido frecuentemente observada en TCAR de pacientes con ES y se ha encontrado correlacionar fuertemente con dismotilidad esofágica.²⁰

En comparación con la gammagrafía de tránsito esofágico, la TCAR tiene una sensibilidad de 83.1% y especificidad de 94.1%.²⁸

Estos datos sugieren que la medición del diametro coronal del esófago en la TCAR de tórax puede ser usada como un marcador radiológico de estado funcional de el esófago en ES. Un esófago dilatado también puede ser un marcador de afección visceral más grave en ES.²⁰

Se ha sugerido que la dismotilidad esofágica asociada con aspiración/reflujo gastroesofágico puede ser uno de los más importantes contribuyentes al desarrollo de EPI en ES.²⁹ La prevalencia de reflujo gastroesofágico y/o dismotilidad esofágica es mayor en

pacientes con diferentes tipos de EPI comparado con aquellos sin EPI.³⁰

Actualmente las alteraciones pulmonares son la mayor causa de mortalidad en Esclerosis sistémica.³¹ Desde el punto de vista histopatológico, la enfermedad se presenta más comúnmente como Neumonía intersticial usual (NIU) o Neumonía intersticial no específica (NINE), siendo esta última la forma más común y teniendo mejor pronóstico.^{32,33}

La medición de Difusión de monóxido de carbono (DLCO) es generalmente considerada la prueba más sensible para el diagnóstico de involucro pulmonar en pacientes con ES al inicio, y también ampliamente usada para monitoreo de tratamiento y estimar pronóstico.³²

La presencia de “panal de abeja” en la TCAR es un determinante de empeoramiento acelerado de la función pulmonar, especialmente de la DLCO, a los 5 años posterior al diagnóstico de enfermedad pulmonar.³⁴

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con dilatación esofágica en TCAR de tórax tienen una DLCO significativamente más baja y una presión pico de la Arteria Pulmonar más elevada, lo cual sugiere que estos pacientes tienden a tener una enfermedad vascular pulmonar más grave y quizá necesiten de un escrutinio más agresivo para hipertensión pulmonar.²⁰

En un estudio de Poormoghim y cols, de 48 pacientes con Esclerosis sistémica sin esclerodermia la frecuencia de hipertensión pulmonar fue de 23% en pacientes sin esclerodermia y 13% en pacientes con ES cutánea limitada, por lo que es posible que la enfermedad vascular pulmonar fue más frecuente en el grupo de ES sin esclerodermia. En este estudio la Hipertensión pulmonar fue la causa líder de muerte en ambos grupos de pacientes, pero fue más frecuente en pacientes con ES sin esclerodermia que en pacientes con ES cutánea limitada (52% vs 24%, $p=0.009$), por lo que es posible que la Hipertensión pulmonar es una complicación frecuente en este grupo.^{5,35}

II. JUSTIFICACIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune que involucra múltiples órganos, y cuyo grado de afección varía de acuerdo al fenotipo de presentación: cutánea limitada, cutánea difusa o sin escleroderma.

La supervivencia correlaciona con la afección de órganos internos. Predictores basales de mortalidad incluyen: afección de la piel troncal, Electrocardiograma anormal, DLCO reducida, velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada y presencia de anticuerpos topoisomerasa I.

En la actualidad en México, no existe un estudio que explore las características y el comportamiento de los distintos fenotipos de la esclerosis sistémica con EPID.

Con especial interés en aquellos pacientes con fenotipo de presentación sin escleroderma, en los cuales el sentido común hace suponer que al no tener manifestación cutánea, su enfermedad tendría un curso más lento y menos agresivo en comparación con los otros fenotipos, incluyendo la afección pulmonar. O bien tener una EPID más avanzada al momento del diagnóstico debido a la sutileza de las manifestaciones cutáneas.

Es de vital importancia el conocimiento del comportamiento clínico y funcional de este grupo de pacientes, ya que la afección pulmonar conlleva a una gran morbi-mortalidad.

El presente estudio será la base para un mejor entendimiento de los distintos fenotipos de pacientes con ES y EPID al momento del diagnóstico, y el cual a su vez pretende contribuir al desarrollo de nuevos proyectos para la evaluación de factores pronósticos de la enfermedad.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y funcionales de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) en los fenotipos de los pacientes con Esclerosis Sistémica (ES) de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias?

IV. OBJETIVO GENERAL

Evaluar las características clínicas, radiológicas y funcionales de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) en los fenotipos de los pacientes con Esclerosis sistémica (ES) de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la correlación entre la dilatación esofágica y los índices semicuantitativos de vidrio despulido y fibrosis por TCAR.

Evaluar la correlación entre la dilatación esofágica y pruebas funcionales (FVC, TLC, DLCO).

Evaluar la correlación entre dilatación esofágica y las cifras de PSAP medidas a través de ecocardiograma transtorácico.

Evaluar la correlación entre las cifras de PSAP y DLCO.

VI. HIPÓTESIS

No aplica

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. **Diseño del estudio.** Transversal, analítico

2. **Universo de trabajo.** Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica y Enfermedad pulmonar intersticial difusa de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

3. **Descripción de las variables**

Descripción operativa

Esclerodermia: Enfermedad de tejido conectivo de etiología indeterminada. (American College of Rheumatology, 1980)^{36,37}:

- Criterio mayor:
 - Esclerosis (piel tensa, engrosada) proximal (tronco) difusa.
- Criterio menor:
 - Esclerodactilia (solo en dedos y/o pies).
 - Cicatrices digitales o pérdida de sustancia de los pulpejos digitales.
 - Fibrosis pulmonar bibasal.
- Sensibilidad: 97% Especificidad: 98%.

Esclerosis sistémica sin esclerodermia: En la presentación de una Enfermedad Intersticial Idiopática, sin manifestación cutánea, la presencia de:

- ANA patrón nucleolar.
- Telangiectasias.
- Fenómeno de Raynaud con capilaroscopia anormal.

- Reflujo gastroesofagico o Enfermedad pericardica.

Esclerosis sistémica cutánea limitada: subtipo diagnosticado cuando³⁸:

- Engrosamiento de piel limitado a áreas distales a los codos y rodillas; puede afectar el rostro.
- Síndrome de CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasia) es una variante de esclerosis sistémica cutánea limitada.
- Hipertensión pulmonar.

Esclerosis sistémica cutánea difusa: subtipo diagnosticado cuando³⁸:

- Áreas de engrosamiento de piel proximales o distales a los codos y rodillas; puede afectar el rostro.
- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Crisis renal.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa: Es una forma seria y común de involucro pulmonar caracterizado por varios patrones de inflamación y fibrosis en la TCAR y en la muestra de biopsia pulmonar³⁹.

Grupo heterogeneo de desordenes con variable etiología, presentación clínica, patrón radiográfico y apariencia histologica, que afectan difusamente el parenquima pulmonar⁴⁰.

Grado de inflamación y fibrosis:

Vidrio despulido: opacidad brumosa del parénquima pulmonar con preservación de estructuras bronco-vasculares subyacentes sin distorsión de la arquitectura.²⁰

Fibrosis: engrosamiento septal interlobulillar, líneas intralobulillares, bronquiectasias y bronquioloectasias por tracción.²⁰

Panel de abeja (panalización): conglomerado de quistes llenos de aire con pared gruesa bien definida.²⁰

Método de Kazerooni: Las imágenes de TCAR reciben un puntaje delimitadas con 3 imágenes tomadas a nivel del arco aórtico, la carina y 1 cm por encima del diafragma. Cada lóbulo del pulmón es puntuado en una escala de 0-5 para cada anomalía (alveolar o intersticial) dependiendo de el porcentaje de involucro de cada lóbulo y el tipo de hallazgo. El resultado final se obtiene del promedio de puntaje de cada lóbulo.⁴¹

Puntaje	Presentación
Puntaje de Vidrio despulido	
0	Sin opacidades en vidrio despulido
1	Opacidades en vidrio despulido que involucra ≤5% de el lóbulo
2	Opacidades en vidrio despulido que involucra 5-<25% de el lóbulo
3	Opacidades en vidrio despulido que involucra 25-49% de el lóbulo
4	Opacidades en vidrio despulido que involucra 50-75% de el lóbulo
5	Opacidades en vidrio despulido que involucra >75% de el lóbulo
Puntaje de Fibrosis	
0	Sin fibrosis
1	Engrosamiento septal interlobulillar; sin/con discreta panal de abeja
2	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) que involucra <25% de el lóbulo
3	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) que involucra 25-49% de el lóbulo
4	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) que involucra 50-75% de el lóbulo
5	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) que involucra >75%

	de el lóbulo
--	--------------

El puntaje patológico de fibrosis correlaciona con el puntaje tomográfico de fibrosis (engrosamiento septal, panal de abeja) generado a través del puntaje limitado a cada lóbulo ($r = .5$, $p = 0.0001$) y completo ($r = .53$, $p = 0.0001$).⁴⁰ El puntaje patológico de inflamación (vidrio despulido) correlaciona menos con el puntaje tomográfico tanto limitado a cada lóbulo y completo ($r = .26$ y $r = .27$, respectivamente) pero alcanza significancia estadística ($p = 0.03$).⁴¹

Grado de dilatación esofágica: Diámetro coronal esofágico máximo (WED) medido en 3 niveles:

- En medio del arco de la aorta (confluencia de las venas pulmonares).
- Carina principal.
- Hiato diafragmático (1 cm por arriba del domo del diafragma).

Se define dilatación esofágica como la presencia de WED ≥ 10 mm presente a cualquier nivel de las 3 mediciones.²⁰

Presión sistólica de la Arteria pulmonar: Determinada por técnica ecocardiográfica que utiliza la ecuación modificada de Bernoulli para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar en la base de la velocidad máxima del jet de regurgitación tricuspídea ≥ 35 mmHg técnica bien validada.⁴²

Espirometría: Prueba fisiológica que mide como un individuo inhala o exhala volumen de aire en función del tiempo con estándar ATS/ERS 2005.⁴³ Equipo Jaeger Master Screen Body.

Pletismografía: “volumen pulmonar” o volumen de gas dentro de los pulmones, medido por pletismografía corporal con estándar ATS/ERS 2005.⁴⁴ Equipo Jaeger Master Screen Body.

Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO): La tasa de absorción de CO de los pulmones es el producto de la presión parcial alveolar de CO en exceso de cualquier presión de retorno en la sangre (presión de conducción) y una velocidad constante con estándar ATS/ERS 2005.⁴⁵ Equipo MS-PFT Analyzer unit en el Jaeger Master Screen Body.

Anticuerpos antinucleares (ANA): Anticuerpos que usualmente dirigidos contra antígenos específicos en la parte nuclear de la célula. Aunque a veces pueden mostrar afinidad contra todo tipo de estructuras subcelulares y organelos celulares. Incluyendo el citoplasma, núcleo, nucleolo o superficie celular.⁴⁶ La inmunofluorescencia de ANA es el estándar de oro recomendado por la ACR.⁴⁷

Lavado bronquioloalveolar (LBA): Durante una broncoscopia flexible, el broncoscopio se coloca en posición enclavada dentro de segmento broncopulmonar seleccionado. Se instila solución salina, volumen total entre 100-300 ml dividido dentro de 3-5 alicuotas. Volumen total mínimo recuperado debe ser $\geq 5\%$ del volumen instilado (muestra optima recuperada $\geq 30\%$). Recupera secreciones que recubren la superficie apical de los bronquios y epitelio alveolar.⁴⁸

Selección de la muestra

a) Tamaño de la muestra

Consecutivo a conveniencia.

b) Criterios de inclusión

Todos los pacientes incluidos para el estudio eran mayores de 18 años, de ambos géneros, con diagnóstico de EPID asociada a cualquier fenotipo de Esclerosis sistémica (cutánea difusa, cutánea limitada o sin escleroderma), realizado por consenso de expertos y con apoyo de auxiliares de diagnósticos como TCAR de Tórax al diagnóstico de la enfermedad, pruebas de función respiratoria y perfil inmunológico al momento del diagnóstico.

c) Criterios de no inclusión.

Todos los pacientes con diagnóstico incierto o no concluyente de esclerosis sistémica, que no tuvieran TCAR de tórax o pruebas de función respiratoria.

4. Procedimientos

Los pacientes fueron divididos acorde con los fenotipos de la esclerosis sistémica en: Esclerodermia cutánea difusa/EPID, Esclerodermia cutánea limitada/EPID y esclerodermia sin esclerodermia/EPID.

Estos fenotipos fueron clasificados en base a los criterios de la ACR por un experto en Reumatología y se compararon las características clínicas y funcionales entre los grupos.

Las tomografías fueron evaluadas por dos expertos con amplia experiencia en la

evaluación de este estudio. El puntaje de la escala de Kazerooni se llevará a cabo de acuerdo a la metodología propuesta por Kazerooni y cols.³⁶

Nuestros evaluadores han sido sometidos a análisis de concordancia con este método, se ha estimado un coeficiente de correlación intraclase de 0.90 (IC 95%: 0.84-0.94; $p < 0.0001$).

Este método de evaluación ha sido utilizado en el desarrollo de varios proyectos ya publicados.⁴⁹

5. Análisis estadístico

Para comparar los resultados de los datos clínicos y funcionales de los pacientes, primero se obtuvieron los promedios y las desviaciones estándar, y la diferencia entre ellos fue a través de la prueba de t de Student o U de Mann Whitney para grupos independientes de variables continuas, ya que los valores mostraron una distribución normal o no normal, y Ji2 o prueba exacta de Fisher para variables discretas. La correlación entre variables de estudio se estimó con la correlación de Pearson o Spearman según corresponda.

Todas las pruebas serán a dos colas. Se tomará como un valor con significancia estadística una $p = < 0.05$.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

Debido a que el presente estudio es de tipo descriptivo sin ningún tipo de intervención no se requiere consentimiento informado.

La información obtenida del expediente clínico se mantendrá con estricta confidencialidad en base a la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico.⁵⁰

IX. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

La infraestructura que tiene el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, sitio en donde se realizó en presente estudio, cuenta con un equipo de Tomografía axial computada de alta resolución (equipo Multicorte de 64 detectores marca Siemens, Modelo Somatom Volum 200m), laboratorio de fisiología respiratorias donde se realizan las pruebas de función respiratoria (Equipo Jaeger Master Screen Body para Espirometría y Pletismografía y Equipo MS-PFT Analyzer unit en el Jaeger Master Screen Body). Además, equipos de cómputo, servicio de broncoscopia, laboratorio de morfología para conteo celular de LBA, laboratorio clínico y reactivos específicos de inmunología que fueron empleados en el presente trabajo.

X. RESULTADOS

Un total de 40 pacientes con diferentes fenotipos de ES y EPID fueron analizados (ESS n= 20, ECL n= 13 y ECD n=7) fueron analizados. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de estudio en las variables demográficas y clínicas (Tabla 1).

Tabla 1. Características Generales de los pacientes				
n=40				
Característica	ESS n(%)	ECL n(%)	ECD n(%)	P
Nº casos	20 (50%)	13 (32.5%)	7 (17.5%)	
Edad (años)*	56 ± 13	60 ± 12	50 ± 6	0.061
Mujer	13 (65%)	12 (92.3%)	6 (85.7%)	0.15
Tiempo de síntomas (meses)*	26 ± 21	18 ± 13	42 ± 31	0.061
Síntomas				
Disnea	20 (100%)	12 (92%)	6 (86%)	0.28
Tos	18 (90%)	12 (92%)	7 (100%)	0.68
Expectoración	7 (35%)	6 (46%)	3 (41%)	0.84
Signos				
Acropaquias	13 (72%)	7 (54%)	4 (57%)	0.54
E. Crepitantes	20 (100%)	12 (92%)	6 (86%)	0.28
ANAs dilución (p25-75)	640 (200-1280)	640 (480-1280)	1280 (1280-2560)	0.20

ESS: esclerodermia sin esclerodermia, ECL: esclerodermia cutánea limitada, ECD: esclerodermia cutánea difusa, ANAs: Anticuerpos antinucleares.

*Media y DE.

Dentro de la evaluación funcional por medio de PFR se observó una diferencia con significancia estadística en relación al cociente FEV1/FVC disminuido en el grupo de pacientes con ECL ($p= 0.009$). (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación de función respiratoria en los fenotipos de ES

n=40				
	ESS Media (DE)	ECL Media (DE)	ECD Media (DE)	P
FEV1/FVC	87.66 ± 5.68	78.26 ± 11.52	84.6 ± 3.60	0.009
FVC (%VP)	64 ± 25.10	72.91 ± 24.01	59.45 ± 22.73	0.45
FEV1 (%VP)	67.80 ± 26.35	65.5 ± 18.33	61.60 ± 21.81	0.84
TLC (%VP)	64.94 ± 19.77	85.75 ± 32.18	65.83 ± 16.41	0.10
VR (%VP)	72.16 ± 24.26	108.25 ± 54.19	78.66 ± 16.80	0.050
DLCO (%VP)	39.18 ± 24.95	56.55 ± 24.42	35.75 ± 18.02	0.18
PCO2 (mmHg)	33.09 ± 4.36	34.70 ± 10.63	30.65 ± 5.88	0.50
PO2 (mmHg)	52.06 ± 5.98	50.84 ± 8.44	54.45 ± 7.97	0.58
SO2 (%)	85.21 ± 4.20	86.34 ± 5.44	87.94 ± 3.59	0.40
PSAP (mmHg)	48 ± 22	49 ± 20	37 ± 15	0.44

ESS: esclerodermia sin esclerodermia, **ECL:** esclerodermia cutánea limitada, **ECD:** esclerodermia cutánea difusa.

Al realizar la evaluación tomográfica en relación al grado de afección pulmonar por medio del método de Kazerooni se observó una diferencia con significancia estadística en relación a mayor dilatación esofágica en el grupo de pacientes con ECD ($p= 0.008$). (Tabla 3).

Tabla 3. Evaluación tomográfica del puntaje por método de Kazerooni y dilatación esofágica observado por TCAR en los fenotipos de ES

n=40				
	ESS Media (DE)	ECL Media (DE)	ECD Media (DE)	P
Puntaje de fibrosis*	1.22 ± 0.74	0.94 ± 0.73	1.04 ± 0.82	0.59
Puntaje de inflamación*	2.88 ± 0.66	2.63 ± 0.67	2.79 ± 1.00	0.63
Diámetro esofágico	9.92 ± 5.47	16.61 ± 8.75	18.42 ± 5.79	0.008

*Adaptado del método semi-cuantitativo de Kazerooni.

ESS: esclerodermia sin esclerodermia, **ECL:** esclerodermia cutánea limitada, **ECD:** esclerodermia cutánea difusa

Posteriormente al evaluar el tipo de patrón tomográfico no se observó diferencia entre los grupos de estudio, pero sí se apreció una mayor afección pleural en el grupo de ESS con significancia estadística ($p= 0.042$). (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluación del patrón tomográfico observado por TCAR en los diferentes fenotipos de ES

n=40				
Patrón	ESS n (%)	ECL n (%)	ECD n (%)	P
NINE	13 (65%)	7 (54%)	3 (43%)	0.56
NIU	3 (15%)	1 (8%)	1 (14%)	0.81
Inflamatorio no específico	2 (10%)	5 (39%)	2 (29%)	0.14
NIL	1 (5%)	0	0	0.59
Afección pleural	18 (95%)	10 (77%)	3 (50%)	0.042

ESS: esclerodermia sin esclerodermia, **ECL:** esclerodermia cutánea limitada, **ECD:** esclerodermia cutánea difusa.
NINE: neumonía intersticial no específica, **NIU:** neumonía intersticial usual, **NIL:** neumonía intersticial linfocítica.

Al someter a prueba si existía una la relación entre la presencia de dilatación esofágica con los índices semicuantitativos del método de Kazerroni no se observaron correlaciones positivas para los tres grupos. (Tabla 5).

Tabla 5. Correlación del diámetro esofágico con variables tomográficas observado por TCAR

	Correlación	p
Índice de fibrosis*	0.14	0.39
Índice de inflamación*	-0.21	0.20

*Adaptado del método semi-cuantitativo de Kazerooni.

Tras realizar prueba la correlación entre el grado de dilatación esofágica con las variables de afección tomografica, funcionales (FVC, TLC y DLCO) y en rango de PSAP, no se observaron correlaciones de importancia para los tres grupos de comparación en general. (Tabla 6).

Tabla 6. Correlación del diámetro esofágico con variables de función respiratoria y PSAP

	Correlación	<i>p</i>
FVC (%VP)	-0.06	0.69
TLC (%VP)	-0.45	0.81
DLCO (%VP)	-0.25	0.20
PSAP (mmHg)	-0.02	0.89

FVC: capacidad vital forzada, **TLC:** capacidad pulmonar total, **DLCO:** difusión de monóxido de carbono, **PSAP:** presión sistólica de la arteria pulmonar.

Por ultimo al someter a prueba de correlación entre en porcentaje de DLCO disminuida y los niveles de PSAP entre los diferentes grupos no se observo que existiera correlación de valor específico (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación del porcentaje de DLCO con las cifras de PSAP

	Correlación	<i>p</i>
PSAP	-15.3	0.51

DLCO: difusión de monóxido de carbono, **PSAP:** presión sistólica de la arteria pulmonar.

XI. DISCUSIÓN

La enfermedad pulmonar continua siendo la causa líder de mortalidad en pacientes con Esclerosis sistémica.³¹ Los principales tipos de enfermedad pulmonar en Escleroderma son: Enfermedad Pulmonar Intersticial e Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).^{19,51}

En la esclerosis sistémica, la secreción excesiva de colágena y otros componentes de matriz extracelular es probable que sean desencadenadas por un mecanismo inmune que involucra la liberación de citosinas. La estimulación intensa de fibroblastos es responsable de muchas manifestaciones de la enfermedad, incluyendo la neumonía intersticial.^{19,52,53}

Casi todos los pacientes en nuestro estudio eran mujeres, lo cual es concordante con la literatura, en la cual la prevalencia de esclerosis sistémica se reporta alta en mujeres.⁵⁴ En adición, la edad promedio de los pacientes del estudio al momento del diagnóstico de EPID (50 años) que es similar a la reportada en otras series de ES asociada a EPID.^{55,56,57}

La identificación de pacientes que se encuentran en riesgo de tener un mayor grado de afección pulmonar dentro de los fenotipos de presentación de la Esclerosis Sistémica es importante con la finalidad de iniciar tratamientos de manera temprana en un intento de modificar la evolución de la enfermedad.

Nuestro estudio no reveló diferencias significativas en las manifestaciones clínicas, pruebas de función respiratoria y cifras de PSAP a la admisión de los pacientes con EPID asociada a los distintos fenotipos de ES para protocolo de estudio.

Uno de los hallazgos más significativos del presente estudio fue la detección de mayor afección pleural en el grupo de pacientes sine esclerodermia observado en TCAR, sin observarse un predominio de patrón tomográfico entre los distintos fenotipos de ES.

En un estudio realizado por Pandey y colaboradores donde evaluaron el significado de la dilatación esofágica en la TCAR de escrutinio de EPID en 50 pacientes con Esclerosis

cutánea difusa, en donde encontraron una disminución significativa en la DLCO y cifras elevadas de PSAP en el grupo de pacientes con dilatación esofágica a diferencia del grupo sin dilatación esofágica, lo cual pudiera sugerir la presencia de una enfermedad vascular pulmonar más grave.²⁰ En el presente estudio no se observó una correlación significativa entre la presencia de dilatación esofágica con las cifras de PSAP ($p= 0.89$) determinadas por ecocardiograma o de DLCO ($p= 0.20$) entre los 3 fenotipos de ES y EPID, así mismo se sometió a análisis si existía una correlación entre el volumen pulmonar determinado por FVC y TLC con la presencia de dilatación esofágica en la TCAR, sin poder observar este fenómeno ($r= -0.06$ $p= 0.69$ y $r=-0.45$ $p= 0.81$, respectivamente).

Así mismo en un estudio brasileño donde se realizó una evaluación de la función pulmonar por medio de PFR en un periodo de 5 años en 35 pacientes no fumadores con ES asociada a neumonía intersticial, ellos encontraron que en presencia de ES asociada a EPID, la detección de panal de abeja en TCAR es crucial para predecir empeoramiento acelerado de la función pulmonar, ya que a pesar de que ambos grupos de pacientes con y sin panal de abeja presentaban una disminución con significancia estadística durante la evaluación de seguimiento, estas eran más pronunciadas en el grupo con presencia de panal de abeja.³⁴ El presente estudio solo se realizó una evaluación de la función pulmonar basal al momento del protocolo diagnóstico de la EPID en el cual no se observó una diferencia con significancia estadística entre los tres fenotipos de ES y EPID como se muestra en la Tabla 2.

Un estudio reciente de una cohorte brasileña de pacientes con ES sine esclerodermia ($n=79$), en el cual se evaluó las características clínicas, funcionales y perfil serológico, encontraron que al comparar este grupo con el fenotipo de ECL ($n=533$) la única diferencia con significancia estadística entre ambos grupos era la presencia de Telangiectasias con mayor predominio en el fenotipo de ECL ($p= <0.001$), y al compararlo con el grupo de ECD ($n=294$), este último se distinguía por tener una edad de presentación más temprana (39.1 años, $p= <0.001$), mayor predominio de úlceras digitales ($p= <0.001$), una FVC $<80\%$ VP ($p= < 0.001$) y mayor presencia de anticuerpos anti Scl-70 ($p= <0.001$). En este mismo

estudio observaron una menor tasa de mortalidad en el fenotipo de ES sine esclerodermia en comparación con las cohortes previamente descritas en la literatura de Pittsburg, Alemana y Española.

XII. CONCLUSIÓN

Nuestro estudio es el primero de su clase realizado en México que intenta explorar el comportamiento clínico y funcional de un grupo de pacientes con EPID asociada a los distintos fenotipos de ES, en el cual no se pudieron encontrar diferencias significativas entre los grupos estudiados, esto pudiera estar en relación a que las mediciones fueron transversales y quizá es necesario ver el efecto que condiciona la evolución de la enfermedad con el tiempo que pudiera diferenciar mayor afectación y severidad en algún fenotipo en particular.

Nosotros recomendamos dar seguimiento en el tiempo a esta cohorte de pacientes identificados en este estudio para poder contribuir a la identificación de grupos de riesgo para enfermedad pulmonar más agresiva, evaluación del impacto en calidad de vida y función respiratoria del tratamiento establecido y supervivencia.

XIII. LIMITACIONES

Quizá una de las principales limitaciones del presente estudio, sería que al haberse realizado en un centro de referencia de enfermedades respiratorias, nuestro grupo de estudio queda sesgado a tener cierto grado de afección pulmonar lo cual condiciona que no se observen diferencias entre los grupos de estudio en relación a las variables de función pulmonar y hemodinámicas (PSAP).

Otra limitación que pudiera contribuir a la falta de diferencia significativa es el número de pacientes estudiados, dado el corto periodo de estudio, en el cual si se ampliara se podría tener una mayor muestra y además la valoración funcional de seguimiento.

XIV. REFERENCIAS

1. Kim R, Meyer KC: Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 319-38.
2. Tan A. Recent advances in the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma): a review. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (65): S66-S74.
3. Cahoon L: Biomedical research. More than skin deep. *Science* 2008; 322: 667-9.
4. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 13th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 1433–64.
5. Hadi Poormoghim, Mary Lucas, Noreen Fertig, And Thomas A. Medsger, Jr. Systemic Sclerosis Sine Scleroderma Demographic, Clinical, And Serologic Features And Survival In Forty-Eight Patients. *Arthritis & Rheumatism* 2000;(43): 2: 444–451.
6. Barnett AJ. Scleroderma (progressive systemic sclerosis): prognosis and course based on a personal series of 118 cases. *Med J Aust* 1978;2:129–34.
7. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986;13:911–6.
8. Abrams HL, Carnes WH, Eaton J. Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel. *Arch Intern Med* 1954;94:61–81.
9. Rodnan GP, Fennel RH. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma. *JAMA* 1962;180:665–70.
10. Boin F, De Fanis U, Bartlett Sj, Wigley Fm, Rosen A, Casolaro V: T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1165-74.
11. Frech T, Khanna D, Markewitz B, Mine- Au G, Pimentel R, Sawitzke A: Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2109-16.

12. Clements Pj, Roth Md, Elashoff R et al.: Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1641-7.
13. Fathi N, Furst De, Clements Pj. Management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: lessons from SLS and FAST. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 144-50.
14. Highland Kb, Silver RM: New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 737-45.
15. Pocock G, Richards CD: The respiratory system. *Human Physiology: The Basis of Medicine*, 3 ed: Oxford, 2006: 324.
16. Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Singleton Cb, Bethard Jr, Silver RM: Proteomic analysis of CTGF-activated lung fibroblasts: identification of IQGAP1 as a key player in lung fibroblast migration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: L603-611.
17. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC et al.: Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-77.
18. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 961- 5.
19. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2–10.
20. Anoop Kumar Pandey. Oesophageal dilatation on high-resolution CT chest in systemic sclerosis: What does it signify?. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2011;(55);551–555.
21. Highland KB, Silver RM: New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 737-45.
22. Antoniou KM, Wells AU: Scleroderma lung disease: evolving understanding in light of newer studies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 686-91.

23. Mayberry JP, Primack SL, Muller NL: Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000;20: 1623-35.
24. Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 198–202.
25. Bhalla M, Silver RM, Shepard JA, McLoud TC. Chest CT in patients with scleroderma: prevalence of asymptomatic oesophageal dilatation and mediastinal lymphadenopathy. *AJR* 1993; 161: 269–72.
26. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1265–82.
27. Abushakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 29–39.
28. Pitrez EH, Bredemeier M, Xavier RM et al. Oesophageal dysmotility in systemic sclerosis: comparison of HRCT and scintigraphy. *Br J Radiol* 2006; 79: 719–24.
29. Marie I, Dominique S, Levesque H et al. Oesophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2001; 45: 346–54.
30. T. Hershcovici, L. K. Jha, T. Johnson. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1295–1305.
31. Goh NS, 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(11):1248-54.
32. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, 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(12):1581-6.
33. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005;236(1):10-21.

34. Agnaldo José Lopes, Domenico Capone, Roberto Mogami. Systemic sclerosis-associated interstitial pneumonia: evaluation of pulmonary function over a five-year period. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):144-151.
35. J. D. Pauling, H. Gunawardena, J. G. Coghlan. Pulmonary artery hypertension as the presenting feature of systemic sclerosis sine scleroderma. *Rheumatology* 2008;47:1432–1433.
36. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
37. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573_6.
38. Hinchcliff M, Varga J. Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. *Am Fam Physician*. 2008;78(8):961-968, 969.
39. Vij R, Strek M. Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *CHEST* 2013; 143(3):814–824.
40. Alhamad E, Cosgrove G. Interstitial Lung Disease: The Initial Approach. *Med Clin N Am* 2011(95); 1071–1093.
41. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(4):977-83.).
42. Robyn J. Barst, Michael McGoon, Adam Torbicki. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40S–47S.
43. M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco. Standardisation of spirometry. Series “ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing”. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
44. J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates. Standardisation of the measurement of lung volumes. Series “ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing”. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522.

45. N. MacIntyre, R.O. Crapo, G. Viegi. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing". Eur Respir J 2005; 26: 720–735.
46. Murat BİRTANE. Diagnostic Role of Anti-Nuclear Antibodies in Rheumatic Diseases. Turk J Rheumatol 2012;27(2):79-89.
47. Pier Luigi Meroni, Peter H Schur. ANA screening: an old test with new Recommendations. Ann Rheum Dis 2010;69:1420–1422.
48. Meyer C, Raghu G. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185;(9): 1004–1014.
49. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. Chest 2009; 136(1):10-5.
50. Diario Oficial. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico.
51. Kristin B. Highland, Margaret C. Garin. The Spectrum of Scleroderma Lung Disease. Semin Respir Crit Care Med 2007;28:418–429
52. Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2003;42(1):71-5.
53. Lynch JP, Orens JB, Kazerooni EA. Collagen vascular disease. In: Sperber M, editor. Diffuse Lung Disease: A Comprehensive Clinical-radiological Overview. London: Springer; 1999. p. 325-55.
54. Arroliga AC, Podell DN, Matthay RA. Pulmonary manifestations of scleroderma. J Thorac Imaging.1992;7(2):30-45.
55. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. Arthritis Rheum. 1997;40(7):1229-36.
56. Chan TY, Hansell DM, Rubens MB, du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis and the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis: morphological

differences on computed tomographic scans. *Thorax*. 1997;52(3):265-70.

57. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopolou A, Goh NS, 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(2):560-7.