



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**“Factores asociados a enfermedad pulmonar intersticial en  
pacientes con esclerosis sistémica en Instituto Nacional de  
Cardiología Ignacio Chávez”**

**PRESENTA:**

**MARÍA FERNANDA MEJÍA ÁVILA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. LUIS H. SILVEIRA TORRE**

**MÉDICO ADJUNTO DE DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**“Factores asociados a enfermedad pulmonar intersticial en  
pacientes con esclerosis sistémica en Instituto Nacional de  
Cardiología Dr. Ignacio Chávez”**

**PRESENTA:**

María Fernanda Mejía Ávila

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ**

**TUTOR DE TESIS**

Dr. Luis H. Silveira Torre

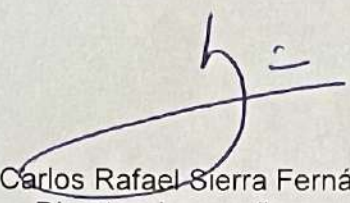
**MÉDICO ADJUNTO DE DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**



Dirección de Enseñanza

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023**

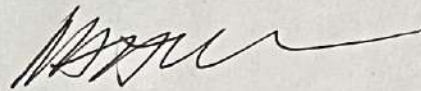
FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN  
PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA EN INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



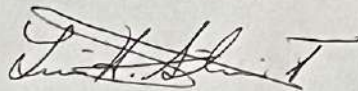
Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández  
Director de enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



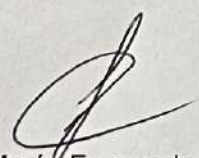
Dirección de Enseñanza



Dr. Manuel Martínez-Lavín  
Jefe de Departamento de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Luis H. Silveira Torre  
Médico adjunto de Departamento de Reumatología  
Tutor de tesis  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dra. María Fernanda Mejía Ávila  
Residente de segundo año de Reumatología  
Autor de tesis  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**  
*Renacimiento de la Excelencia*

Ciudad de México, a 10 de agosto 2023

**Dr. Gerhard Heinze Martin**  
Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Protocolo de Investigación titulado: "FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ", presentado por la Dra. María Fernanda Mejía Ávila, Médico Residente de la Especialidad en Reumatología, ha sido revisado y aprobado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente



**Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández**  
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CRSF/mmh/m



## ÍNDICE

<b><i>Dedicatoria y agradecimientos</i></b> .....	<b>2</b>
<b><i>Título:</i></b> .....	<b>3</b>
<b><i>Resumen</i></b> .....	<b>3</b>
<b><i>Abstract</i></b> .....	<b>5</b>
<b><i>Marco teórico</i></b> .....	<b>7</b>
Introducción.....	7
Clasificación de la ES.....	7
Epidemiología de la ES.....	8
Manifestaciones clínicas .....	10
Enfermedad pulmonar intersticial .....	16
Factores de riesgo para EPI .....	17
Fisiopatología de la EPI en ES.....	19
Manifestaciones clínicas de EPI .....	20
Diagnóstico de EPI .....	21
Tratamiento de la EPI en ES .....	22
<b><i>Justificación del problema</i></b> .....	<b>24</b>
<b><i>Objetivos:</i></b> .....	<b>25</b>
Objetivo principal .....	25
Objetivos secundarios: .....	25
<b><i>Material y métodos</i></b> .....	<b>25</b>
<b><i>Resultados</i></b> .....	<b>27</b>
<b><i>Discusión</i></b> .....	<b>35</b>
<b><i>Conclusiones</i></b> .....	<b>41</b>
<b><i>Referencias</i></b> .....	<b>42</b>
<b><i>Apéndices o anexos</i></b> .....	<b>47</b>
Cronograma de actividades .....	52

## **Dedicatoria y agradecimientos**

### **Dedicatoria**

A mis padres, por ser mi ejemplo a seguir, por todo su apoyo a lo largo de mi carrera profesional, por motivarme a seguir adelante, y por todo su amor y comprensión. A mis hermanos por apoyarme y entender mis ausencias. A todos, por siempre estar ahí, los amo.

### **Agradecimientos:**

Al Dr. Luis H. Silveira por todas sus enseñanzas académicas, por ser el mejor maestro, por la asesoría durante la tesis, pero, sobre todo, por su cariño y por ser el padre que la reumatología me regaló, lo llevo en mi corazón.

A la Dra. Aline por su apoyo constante sobre todo en investigación y por su asesoría estadística para la realización de mi tesis.

Al Dr. Martínez-Lavín por ser ese ejemplo que seguir para todos nosotros, por sus enseñanzas, y por impulsarnos a ser mejores cada día.

A la Dra. Angélica Vargas por todas sus enseñanzas, su apoyo, consejos, cariño y su amistad.

A mis amigos y compañeros de la residencia, por sus conocimientos aportados y las experiencias que hemos compartido.

En especial a mi amiga Alejandra Espinosa, por todos los momentos compartidos, más que una amiga te convertiste en una hermana, nada sería lo mismo sin ti. Te quiero.

A Alberto, por todo su amor y apoyo incondicional. Ha sido una suerte que nuestros caminos se cruzaran. Te amo Quadratalbie.

**Título:** Factores asociados a enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

## **Resumen**

**Antecedentes:** La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad caracterizada por autoinmunidad, fibrosis de la piel y de los órganos internos, así como vasculopatía.<sup>1</sup> La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ocurre hasta en el 80% de los pacientes con ES, con una prevalencia variable según los métodos de evaluación; sólo el 30-40% de los pacientes desarrollará EPI clínicamente significativa, con una mortalidad a 10 años de hasta el 40%. La EPI es más frecuente dentro de los primeros 5 años después del inicio del primer síntoma distinto al fenómeno de Raynaud y casi nunca más de 15 años después del diagnóstico de ES.<sup>1</sup> Los factores asociados con la presencia de EPI incluyen sexo masculino, raza afroamericana, enfermedad difusa de la piel, anomalías capilares del pliegue ungueal, hipertensión pulmonar, HLA DRB1\*11 y anticuerpos anti-topoisomerasa 1 (Scl-70).<sup>2</sup> Estos factores no han sido descritos en población mexicana, por lo que nuestro objetivo fue describir los factores asociados a EPI en pacientes con ES en la consulta de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

**Métodos:** Estudio de cohorte ambispectivo. Analizamos dos cohortes de pacientes con ES, una del ambulatorio de Reumatología, atendidos de enero a diciembre de 2022 y la segunda del servicio de Cardioneumología, que incluían pacientes con enfermedades pulmonares (hipertensión arterial pulmonar y EPI) asociadas a



enfermedades autoinmunes. Los pacientes cumplían los Criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para ES.

**Resultados:** Tuvimos 122 pacientes, 119 (97,5%) eran mujeres; la edad de presentación de la ES fue de 62 años (50-69). Encontramos 38 pacientes (31,1%) con EPI; el tipo más frecuente fue la neumonía inespecífica 30 (78,9%); los años hasta la EPI desde el diagnóstico de ES fueron 5 (0-11). El síndrome de superposición estuvo presente en 25 de los pacientes (20,5%), y el más frecuente fue el LES con ES, en 14 pacientes (11,5%). Realizamos un análisis univariado y encontramos asociación de EPI con tabaquismo ( $p=0,041$ ), OR 0,295 (0,81-1,072); el síndrome de superposición con LES estuvo presente en 9 (23,7%) pacientes con EPI,  $p= 0,007$ , OR 4,903 (1,517-15,848) y los anticuerpos anti-topoisomerasa I se encontraron en 10 (31,3%) pacientes,  $p=<0,001$ , OR 33,182 (4,022-273.740). Los factores asociados a la protección fueron sexo femenino OR 0,681 (0,602-0,770), ES limitada OR 0,397 (0,161-0,980) y anticuerpos anti-centrómero OR 0,167 (0,066-0-422).

**Conclusión:** Nuestro estudio confirma los factores asociados a EPI en ES descritos en la literatura, como esclerosis difusa y anticuerpos anti-topoisomerasa I; además, encontramos una asociación con el síndrome de superposición ES/LES. Esto es interesante porque la EPI está presente en menos del 1,2% de los pacientes con LES. Se necesitan estudios adicionales para confirmar esta asociación.

**Palabras clave: Esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial, factores de riesgo.**

## **Abstract**

**Background:** Systemic sclerosis (SSc) is a disease characterized by autoimmunity, fibrosis of the skin and internal organs, and vasculopathy.<sup>1</sup> Interstitial lung disease (ILD) occurs in up to 80% of patients with SSc, with a varying prevalence depending on ascertainment methods; only 30-40% of patients will develop clinically significant ILD, with a 10- year mortality of up to 40%. ILD is most frequent within 5 years of the first non-Raynaud phenomenon symptom and almost never more than 15 years after diagnosis of SSc. Factors associated with the presence of ILD include male sex, African American race, diffuse skin disease, nailfold capillary abnormalities, pulmonary hypertension, HLA DRB1\*11, and anti-topoisomerase 1 antibodies (Scl-70).<sup>2</sup> These factors have not been described in the Mexican population, so our objective was to describe the factors associated with ILD in patients with SSc in the Rheumatology clinic of the National Institute of Cardiology Ignacio Chávez in Mexico City.

**Methods:** Ambispective cohort study. We analyze two cohorts of patients with SSC, one from the Rheumatology outpatient clinic, attended from January to December 2022, and the second from the Cardioneumology department, that included patients with lung diseases (HAP and ILD) associated with autoimmune diseases. Patients fulfilled the 2013 ACR/EULAR classification criteria for SSc.

**Results:** We had 122 patients, 119 (97.5%) were female; the age for SSc presentation was 62 years (50-69). We found 38 patients (31.1%) with ILD; the most frequent type was non-specific pneumonia 30 (78.9%); the years to ILD from the SSc diagnosis were 5 (0-11). An overlap syndrome was present in 25 of the patients (20.5%), and the most frequent was SLE with SSc, in 14 patients (11.5%). We did a univariate analysis and we found an association of ILD with smoking ( $p=0.041$ ), OR 0.295 (0.81-1.072); SLE overlap syndrome was present in 9 (23.7%) patients with ILD,  $p=0.007$ , OR 4.903 (1.517-15.848) and the anti-topoisomerase I antibodies were found in 10 (31.3%) patients,  $p<0.001$ , OR 33.182 (4.022-273.740). Factors associated with protection were female sex OR 0.681 (0.602-0.770), limited systemic sclerosis OR 0.397 (0.161-0.980) and anticentromere antibodies OR 0.167 (0.066-0.422).

**Conclusion:** Our study confirms the factors associated with ILD in SSc described in the literature, such as diffuse sclerosis and anti-topoisomerase I antibodies; additionally, we found an association with SSc/SLE overlap syndrome. This is interesting because ILD is present in less than 1.2% of SLE patients. Additional studies are needed to confirm this association.

**Key words:** Systemic sclerosis, interstitial lung disease, risk factors.

## Marco teórico

### Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por vasculopatía, inflamación y fibrosis de la piel, así como afección sistémica.

Puede afectar a hombres y mujeres, sin embargo, tiene una predilección por el género femenino.<sup>1</sup> Es importante mencionar que la ES, es una de las enfermedades con mayor variabilidad de síntomas, y que la gravedad de cada paciente será determinada por el subtipo de esclerosis, así como el perfil de anticuerpos. Además, la ES, es la enfermedad reumatológica con la tasa de mortalidad más alta, y ésta suele estar relacionada en mayor medida a las complicaciones pulmonares, sobre todo la EPI, seguida de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y, en segundo lugar, a complicaciones cardíacas, siendo las arritmias las más frecuentes.

### Clasificación de la ES

Como mencioné en el párrafo anterior la ES se caracteriza por una amplia variedad de síntomas y signos lo que hace complicado el diagnóstico, además no existe una prueba diagnóstica estándar; en la actualidad, para guiarnos en el diagnóstico se utilizan los criterios de clasificación, los cuales se desarrollaron en 2013 por el comité conjunto ACR/EULAR; estos criterios son la actualización de los criterios de 1990 y se modificaron con el objetivo de identificar a los pacientes de manera más precoz en la enfermedad.

La sensibilidad y la especificidad de los criterios de 1980 era de 75% y 72%, respectivamente, en cambio con los criterios de 2013 la sensibilidad incrementó a 91% y la especificidad a 92%.<sup>1</sup>

Para aquellos pacientes que no cumplen con los criterios de ACR/EULAR 2013, pero que tienen manifestaciones clínicas sugerentes de ES, se está trabajando en el proyecto VEDOSS<sup>2</sup> con el fin de incrementar la sensibilidad y especificidad de los criterios y poder incluir a este tipo de pacientes.

## Epidemiología de la ES

La prevalencia global es variable, y esto es debido a la gran diferencia entre regiones geográficas, por ejemplo, en el estudio EUSTAR se encontró una mayor prevalencia en Norteamérica con estimaciones de 135-443 casos por millón.<sup>4,5</sup>

En cuanto a la incidencia, en España se ha encontrado una incidencia anual de 23 casos nuevos por millón de personas y en cambio, en Noruega, 5 casos por millón.

En Norteamérica las tasas de incidencia varían entre 2.7 y 56 casos por millón<sup>4-8</sup>

No existen muchos estudios sobre la incidencia y prevalencia de ES en América Latina, y no existen datos epidemiológicos en México.<sup>9</sup>

Al igual que la prevalencia e incidencia, la edad de inicio varía según las regiones geográficas. En una revisión de estudios de Europa y América del Norte, se encontró que la edad de presentación más frecuente fue entre los 33.5 y los 59.8 años.<sup>3</sup> En Norteamérica la edad de presentación fue una media entre 46.11 y 49.1

años. En cuanto al género, la ES, al igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunes, tiene una mayor prevalencia en mujeres que en hombres. En el estudio de Bermasco et al (2019), se encontró que en Noruega la relación de mujeres:hombres era de 3.8:1, sin embargo, en EEUU era de 15:1.<sup>3</sup> Si bien la diferencia entre poblaciones es muy marcada, lo que queda claro es que es más frecuente en las mujeres; hasta el momento, se desconoce a que se debe esta mayor predilección por el género femenino; se han estudiado los factores hormonales, la teoría del microquimerismo, el cromosoma X, etc; sin embargo los estudios no han sido concluyentes y en algunos casos han sido contradictorios.

La mortalidad en ES es alta y según los estudios clínicos se han encontrado diferencias en la supervivencia según las áreas geográficas estudiadas, lo cual se pudiera explicar por las diferencias en edades de presentación y gravedad según la raza étnica, además el acceso a los servicios de salud y las diferencias entre las instalaciones médicas según las áreas; es importante considerar este factor, ya que en México existe una falta de recursos de salud importante, y gran parte de la población de clase social baja no tiene acceso a los servicios de salud. Esto se demostró en un estudio realizado en México de 1998 a 2017, en el cual se encontró que la tasa de mortalidad estandarizada por edad aumentó con un cambio porcentual anual de 2.5%, a diferencia de otras poblaciones no mexicanas, en las que en los últimos años la mortalidad ha tenido tendencia a la baja; además, se encontró que la mortalidad era más alta en las mujeres, y en los estados del Sur de México<sup>9</sup>; donde se podría explicar porque hay una mayor población de clase social baja que no tiene acceso a los servicios de salud.

Es importante reconocer en los pacientes con ES aquellos factores de progresión o de mal pronóstico; los que se han descrito hasta el momento son: la EPI, la HAP, la enfermedad cardíaca (ECV), la ES variedad difusa, la edad avanzada, la enfermedad renal crónica (ERC), el sexo masculino, las proteínas de fase aguda elevadas, la edad precoz de inicio de la enfermedad, la raza africana, los anticuerpos anti topoisomerasa I, la crisis renal y los anticuerpos específicos negativos con anticuerpos antinucleares positivos.<sup>1</sup>

## Manifestaciones clínicas

Como mencione previamente la ES puede afectar múltiples órganos y tiene una amplia presentación de la enfermedad, con distintos grados de gravedad. Los primeros síntomas y/o signos que se presentan en las ES son el fenómeno de Raynaud y la fátiga crónica,<sup>1</sup> sin embargo, no son específicos de la enfermedad y pueden estar presentes en varias enfermedades autoinmunes, lo que complica el diagnóstico. En los pacientes con ES difusa el primer síntoma después del fenómeno de Raynaud se presenta en 1 a 2 años, sin embargo, puede ser a la par que el fenómeno de Raynaud; en el caso de la ES limitada, el fenómeno de Raynaud se presenta de 5 a 10 años antes de otros síntomas; por lo que es importante captar a aquellos pacientes con fenómeno de Raynaud y seguirlos de manera constante a lo largo de los años. La finalidad de este trabajo es sobre la EPI, sin embargo, siendo una enfermedad con tan amplia variedad de síntomas, mencionaré algunas características importantes de cada órgano para posteriormente ahondar en la EPI.

El principal órgano afectado y el que presenta las manifestaciones clínicas más características es la piel. Se ha descrito por múltiples autores que los pacientes pueden iniciar con síntomas inespecíficos como sequedad de piel o prurito generalizado, que es más grave en la ES difusa, para posteriormente progresar al endurecimiento favorecido por la fibrosis; generalmente van de la parte distal a la proximal. El problema de los síntomas como el prurito y la sequedad es que son tan inespecíficos que pueden retrasar el diagnóstico de la enfermedad; de igual manera, este tipo de pacientes son captados inicialmente por dermatólogos más que por reumatólogos, ya que acudirán por síntomas de la piel. La manera de diferenciar la ES difusa de la limitada por la piel, es que la afección en la forma difusa será proximal, es decir de los codos hacia el tronco y de las rodillas hacia la pelvis; en cambio, la limitada, tendrá un compromiso de los codos y las rodillas hacia la parte distal y puede llegar a afectar la cara y el cuello.

Otro hallazgo característico y que incluso forman parte de los criterios de clasificación es el edema de las falanges, que se va presentar por cambios en la vasculatura e inflamación.<sup>1</sup> Otra manifestación muy frecuente son las telangiectasias, que suelen ser más frecuentes en la cara, los labios, el cuello, el tórax y las manos; suelen ser más frecuentes en la forma limitada, sin embargo, están presentes en ambos tipos.

En la consulta externa la manera de valorar la progresión de la enfermedad en la piel, es utilizando la escala modificada de Rodnan (mRSS); además en la actualidad



se han descrito otras herramientas como la ecografía, la durometría y la elastografía de coherencia óptica.<sup>10,11</sup> Sin embargo, son técnicas más avanzadas que aún no están bien establecidas y que además no están al alcance de todos los médicos o bien no se pueden llevar a cabo en cada consulta, a diferencia de la escala mRSS.

El sistema gastrointestinal está frecuentemente afectado en todos los pacientes con ES; se han descrito alteraciones hasta en el 90% de los pacientes.

Si comenzamos de manera cefalo-caudal, en la boca encontramos uno de los signos característicos de la enfermedad, que es la limitación de la apertura oral, que es ocasionada por cambios fibróticos de la piel de la cara; además, se puede o no acompañar de adelgazamiento de los labios por pérdida de tejido conectivo.

El esófago, es uno de los órganos mayormente afectados, ya que tanto en la forma limitada como en la difusa es frecuente encontrar alteraciones en la motilidad, disminución de la presión del esfínter esofágico y, como consecuencia, mayor frecuencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. La mayoría de los pacientes con ES presenta esofagitis, sin embargo, generalmente tiene un curso asintomático, por lo que puede estar subestimado el daño; la manera de encontrarlo es por endoscopia.<sup>12</sup> Una complicación grave es el esófago de Barrett, que los pacientes con ES tendrán un riesgo incrementado comparados con la población general, y esto además es favorecido por la presencia de esofagitis crónica. Otra complicación grave es la ectasia vascular gástrica antral (EVGA), que puede ser mortal cuando se complica con hemorragia grave<sup>13</sup>.

En el estómago podemos encontrar vaciamiento gástrico lento y gastritis, que de igual manera puede ser asintomática y únicamente demostrarse por endoscopia. La importancia de estas complicaciones es que tienen un impacto en el estado nutricional de los pacientes, ya que tienen hiporexia, y en consecuencia pérdida de peso y anemia por déficit de hierro o vitaminas.<sup>12</sup> En la parte inferior, los intestinos pueden estar afectados hasta en un 50% de los casos y las manifestaciones pueden ser muy variables, estreñimiento, diarrea, malabsorción que favorece la anemia; otras manifestaciones son íleo con pseudoobstrucción intestinal, neumatosis y, de manera muy frecuente, hasta el 22 al 77% de los pacientes tienen problemas del esfínter anal y por ende, alta prevalencia en incontinencia fecal.

Las manifestaciones cardíacas más frecuentes son las arritmias; en algunos estudios se ha descrito una prevalencia de hasta 90%. Las más frecuentes son las extrasístoles supraventriculares prematuras, seguida de las extrasístoles ventriculares; sin embargo, los pacientes con ES también tienen hasta 2 veces más riesgo de presentar fibrilación auricular o flutter auricular. Las alteraciones electrofisiológicas son desencadenadas por fibrosis cardíaca por depósitos de colágeno que afectan el sistema de conducción o bien provocan alteraciones vasculares. Además de las arritmias, se ha descrito que los pacientes con ES tienen mayor riesgo de disfunción cardíaca diastólica, que puede ir de la mano o en correlación con HAP<sup>14,15</sup>.

La pericarditis puede estar presente hasta en 16% de los pacientes, sin embargo, la prevalencia de tamponade es baja. Las complicaciones cardiovasculares son

importantes ya que después de las pulmonares son las que tienen mayor mortalidad, si bien no se ha descrito como en el caso de la artritis reumatoide y el lupus eritematosos sistémico, el incremento del riesgo cardiovascular, si se ha visto un aumento en la mortalidad por estas alteraciones.

En los riñones, es importante recordar que la principal causa de mortalidad en el pasado era la crisis renal, sin embargo, con el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la tasa de mortalidad ha disminuido de manera importante. En la actualidad, la prevalencia varía entre 1 y 14%; generalmente los pacientes se presentan con hipertensión arterial grave y resistente. La crisis renal es más frecuente en pacientes con ES difusa y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. Los factores de riesgo para crisis renal son la raza afroamericana, los anticuerpos anti RNP y el uso de glucocorticoides (prednisona 15mg/día).<sup>16</sup>Por lo tanto, es importante que en los pacientes con ES se evite en medida de lo posible el uso de glucocorticoides.

Otras alteraciones renales descritas con menor frecuencia son la nefritis intersticial y las glomerulopatías, sin embargo, en general se presentan asociadas a síndromes de superposición de ES con LES.<sup>17</sup>Es infrecuente que los pacientes con ES progresen a enfermedad renal crónica y, cuando esto sucede, puede ser por glomerulonefritis asociada a síndrome de superposición o por una crisis renal no tratada o que no respondió al tratamiento.

El daño vascular digital está presente hasta en el 50% de los pacientes, y este puede variar desde úlceras, gangrena y, en los casos graves, amputación.<sup>18</sup>Además, es

frecuente encontrar que aquellos pacientes con úlceras digitales, pueden presentar calcinosis hasta en el 25% de los casos, sobre todo en la forma limitada. Las úlceras suelen ser dolorosas y pueden afectar cualquier parte del cuerpo, sin embargo, las partes más afectadas son las yemas de los dedos y los sitios de presión o de trauma tisular.<sup>19,20</sup>

El sistema musculoesquelético también puede verse afectado. Los síntomas pueden ser muy variados, desde artralgias hasta una discapacidad por limitación del movimiento por una artropatía contractural desencadenada por el depósito excesivo de colágeno.<sup>1</sup> Otras manifestaciones muy frecuentes son la tendinitis y los roces tendinosos por fricción, que característicamente se presentan en la forma difusa, se relacionan con los anticuerpos anti ARN-Polimerasa III, y se consideran un factor de mal pronóstico en general y además pueden asociarse con un mayor riesgo de desarrollar crisis renal.

La afección pulmonar es la más frecuente e importante por su alta mortalidad, por lo que nos vamos enfocar en su descripción; al igual que los demás órganos comprometidos, una limitante es que puede iniciar con síntomas tan inespecíficos como tos y disnea, o incluso ser asintomática en etapas iniciales, por lo que es muy importante la valoración clínica y los estudios de imagen según la sospecha clínica.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación grave, la segunda en mortalidad después de la EPI con una mortalidad del 21 al 48%. El grupo más frecuente es el tipo 3, seguido del grupo 1; distintos autores han descrito que la HAP

relacionada con la ES presenta un peor pronóstico que la idiopática.<sup>21</sup> Es más frecuente en la forma limitada; los factores de riesgo relacionados son los anticuerpos anti-centrómero y anti Th/To, así como las telangiectasias y la enfermedad de larga duración.<sup>21,22</sup> La asociación con EPI puede ser de hasta del 20%, incrementando el riesgo de mortalidad. El estudio inicial de escrutinio es el ecocardiograma y aquellos pacientes con sospecha de HAP deberán ser llevados a cateterismo cardíaco derecho, ya que es el estándar de oro para el diagnóstico.

### Enfermedad pulmonar intersticial

Como mencione previamente, la principal causa de mortalidad asociada a ES, es la EPI. Se ha descrito que se presenta hasta en el 80% de las autopsias de pacientes con ES, sin embargo, solo el 30 al 40% tendrá manifestaciones clínicas y del 50 al 65% tendrá alteraciones por tomografía de alta resolución (TACAR).<sup>23,24</sup> Se ha descrito que el patrón histológico más frecuente es la neumonitis intersticial no específica, que se presenta en más del 80% de los pacientes, seguida de la neumonitis intersticial usual (10% de los pacientes). Si bien estos patrones fueron descritos de manera inicial por biopsia, en la actualidad se pueden clasificar según los hallazgos de la TACAR, lo cual es importante ya que este método de imagen no es invasivo<sup>23</sup>.

En la neumopatía intersticial no específica (NINE) por TACAR se observan cambios homogéneos con arquitectura pulmonar normal, con un gradiente apical basal y subpleural y con áreas de vidrio deslustrado; en cambio, la NIU se presenta con áreas

de fibrosis, cavitaciones y cambios quísticos, dando la imagen de “panal de abeja”. En todos los pacientes con ES y sobre todo en aquellos con sospecha de EPI, se deben realizar pruebas de funcionamiento respiratorio (PFR) con DLCO, sobre todo para seguimiento de la progresión. Actualmente las definiciones para valorar EPI progresiva se basan en TACAR y PFR.<sup>26</sup>

En el estudio EUSTAR, por sus siglas en inglés, European Scleroderma Trials Research (2023) se encontró que la prevalencia más baja para EPI en ES fue en Europa Occidental y en los países nórdicos, con una prevalencia de hasta 44%, y la más alta en Europa del Este y Rusia con una prevalencia de hasta el 67.5%.<sup>4</sup> En ese mismo estudio se encontró que la prevalencia de ES difusa fue más alta en América, con una tasa de 53.1% comparando con el Sur de Europa con una tasa de 40.1%.<sup>4</sup> Además, estudiaron el comportamiento de los anticuerpos según las regiones geográficas, y encontraron que los anticuerpos anti-topoisomerasa I tienen una prevalencia del 26.9% en América y 63% en Medio Oriente; los anticuerpos anti-centrómero, 12.3% en Asia y Oceanía y 26.6% en el Sur de Europa; se encontró además que, en todas las regiones, los anticuerpos anti-centrómero representaban un menor riesgo para EPI.

### Factores de riesgo para EPI

Entre los factores de riesgo que se han descrito para desarrollar EPI se encuentran el género masculino, la ES difusa, la raza afroamericana y los anticuerpos anti-topoisomerasa I <sup>26-28</sup>. Otros factores implicados son los genéticos, que estarán

relacionados según los anticuerpos que presente el paciente, por ejemplo, en los pacientes positivos a anticuerpos anti-topoisomerasa I, el HLA que confiere mayor riesgo es el HLA DRB1\*11, en cambio en aquellos negativos a topoisomerasa I, el gen asociado es HLA DRB1\*301.<sup>27</sup>

Otros anticuerpos que se han relacionado a riesgo de EPI son los ANCA, los anticardiolipina, los anti-U11/U12, los anti-Th/To, los anti-PM-Scl, los anti-Ro52 y los anti-NOR90. Además, se ha encontrado que, en aquellos pacientes con capilaroscopia anormal, son más frecuentes las úlceras digitales y la HAP. Se han estudiado biomarcadores para daño pulmonar como la IL-6, la IL-34, la CXCL-4, la CCL18, la tenascina-C, el amiloide sérico A y la proteína surfactante D, entre otras.<sup>27</sup>

Además de los factores de riesgo para la presentación de EPI, es importante reconocer los factores de riesgo para progresión y mortalidad, los cuales fueron descritos en la base de datos EUSTAR (2023), que incluyó 826 pacientes con EPI en ES, seguidos por 5 años. Los factores predictivos de progresión fueron el sexo masculino, el tabaquismo, el alto puntaje de la escala modificada de Rodnan, los síntomas gastrointestinales como el reflujo y la disfagia y la edad de presentación mayor. Específicamente para el patrón usual se han descrito que la presencia de úlceras digitales, HAP, fibrosis progresiva de la piel, enfermedad renal y fibrosis miocárdica, son factores de riesgo de progresión y de mal pronóstico. Los factores de riesgo para mortalidad son edad más avanzada, sexo masculino, enfermedad más extensa por TACAR, baja CVF y bajos niveles de DLCO.<sup>4</sup>

## Fisiopatología de la EPI en ES.

De manera general podemos decir que la EPI está principalmente relacionada a los cambios fibróticos; sin embargo, intervienen también cambios vasculares.

La teoría es que el sitio inicial afectado es el epitelio alveolar, los vasos sanguíneos o ambos, y que los cambios en cualquier de estos sitios van a promover la activación del sistema inmune desencadenando mayor reclutamiento y activación de los fibroblastos.

Los fibroblastos tendrán una producción exagerada de matriz extracelular y esto provocará cambios en la arquitectura pulmonar además de perpetuar la cascada de inflamación por medio de una sobreproducción de interleucinas. Los fibroblastos son los mayores productores de IL-6, y, esta a su vez promueve la síntesis de colágeno; además, la IL-6 puede cambiar el fenotipo de los macrófagos por uno de tipo profibrótico, perpetuando las respuestas fibróticas.

Se cree que la ES, es desencadenada por lesiones vasculares en varios órganos, las cuales son mediadas por anticuerpos, que en su mayoría se han descrito como anticuerpos estimuladores dirigidos al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos anti-endoteliales, anticuerpos contra los receptores de angiotensina-2 tipo 1 y los receptores de endotelina-1 tipo A.<sup>29</sup> Si bien esta teoría respalda más la fisiopatología de la HAP, de las úlceras digitales y de otras manifestaciones de tipo vascular, también se les ha relacionado al desarrollo de fibrosis, al promover la liberación del factor de crecimiento de transformación  $\beta$



(TGF- $\beta$ ), que a su vez promueve la supervivencia de los fibroblastos, atrae macrófagos e incrementa el depósito de matriz extracelular, así como la producción de IL-8 y trombina en las células endoteliales y la producción de colágeno por fibroblastos.<sup>23</sup> La trombina va encargarse de promover la proliferación de fibroblastos, la diferenciación de miofibroblastos y el depósito de matriz extracelular, aumentando la liberación de citoquinas y quimiocinas, que a su vez incrementan la apoptosis de las células endoteliales.

Además, se ha encontrado una activación de células B con la consiguiente producción de autoanticuerpos y la producción de TGF- $\beta$ , IL-4, IL-6 e IL-13.<sup>23</sup> En conjunto todos estos mecanismos llevarán al daño endotelial y la fibrosis pulmonar con las consiguientes manifestaciones clínicas.

### Manifestaciones clínicas de EPI

Como se mencionó previamente, la mayor parte de los pacientes con EPI están asintomáticos sobre todo en etapas iniciales; la disnea generalmente se presenta en etapas más avanzadas y puede ir acompañada de tos no productiva. En etapas tempranas de la EPI, a la exploración física no hay datos clínicos, sin embargo, en aquellos pacientes que progresan a la fibrosis pulmonar, lo más característico es encontrar estertores crepitantes en velcro.

## Diagnóstico de EPI

Las PFR no son de diagnóstico, únicamente debemos utilizarlas como seguimiento de la progresión, ya que en etapas iniciales pueden ser normales o bien, si encontramos un patrón restrictivo, este puede ser ocasionado por otras causas como la afección cutánea grave con limitación o debilidad de los músculos respiratorios; en estos casos, lo que puede ser de utilidad es la DLCO ya que en aquellos pacientes con compromiso musculoesquelético se encuentra normal y en aquellos con compromiso pulmonar está disminuido.

Otro método utilizado en diagnóstico es el lavado broncoalveolar, sin embargo, se utiliza más en aquellos pacientes con sospecha de infección; en el caso de alveolitis por EPI podemos observar un líquido hipercelular con incremento de macrófagos alveolares y granulocitos. En el pasado se requería una biopsia pulmonar para determinar el patrón histopatológico y así definir el tipo de EPI, sin embargo, esto cambió cuando se pudieron categorizar por medio de TACAR.<sup>23</sup>

El método que ha demostrado tener mayor sensibilidad para la EPI es la TACAR, ya que es superior a la combinación de clínica y espirometría, como se demostró en los estudios de Hoffman-Vold y colaboradores (2022); por lo tanto, la TACAR es el estándar de oro diagnóstico para EPI en ES.<sup>31</sup>

Actualmente lo que se está estudiando es la presencia de cambios por medio de ecografía, con el fin de disminuir la exposición a la radiación. Los estudios han

propuesto que pudiera ser el estudio inicial de escrutinio y que en aquellos pacientes con más de 10 líneas B debería realizarse TACAR. El problema con el ultrasonido es que es dependiente del operador y que a pesar de tener una sensibilidad de hasta 100%, tiene muy baja especificidad (34%), lo que lo limita para ser considerado como el estándar de oro.

Las recomendaciones actuales para el estudio de EPI establecen que a todos los pacientes con ES se deberían realizar pruebas de funcionamiento respiratorio al diagnóstico y cada 6 meses por 3 a 5 años, así como una TACAR al diagnóstico de ES y si en algún momento del seguimiento presentarán alteraciones en las PFR o síntomas respiratorios se debería repetir la TACAR.<sup>23</sup>

Otras pruebas utilizadas son la prueba de caminata de 6 minutos y la hipoxia inducida por ejercicio, que pueden ser utilizadas como complementarios.

## Tratamiento de la EPI en ES

Hasta la actualidad los medicamentos que han demostrado mejores efectos son los inmunosupresores. Los estudios más grandes SLS-1 y SLS-2 han demostrado un efecto benéfico en la capacidad vital forzada, disminución de la disnea, mejoría en la escala modificada de Rodnan y mejores puntajes en la escala SF-36 y en los índices de fibrosis por TACAR, con el uso de ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo (MFM). En el SLS-2 se demostró que ninguno de los 2 fármacos es superior al otro, sin embargo, el MFM se asoció a menores efectos adversos, con mayor

tolerancia y apego del paciente.<sup>23,32</sup>El uso de fármacos en la ES está relacionado de manera inicial al compromiso orgánico, en aquellos pacientes con ES limitada no está indicado el tratamiento inmunosupresor a menos que exista alguna indicación según las complicaciones que se puedan presentar. En cambio, en la ES difusa, en la que, si existe la indicación de tratamiento inmunosupresor, éste está orientado a los síntomas predominantes y a su gravedad; además, existen variaciones geográficas y debemos tomar en cuenta que un factor importante es el alcance a los medicamentos según la región geográfica. En el estudio EUSTAR (2023,) se encontró que sólo el 61% de los pacientes con ES-EPI recibían algún tratamiento, y esto fue por variaciones en las regiones geográficas; por ejemplo, en el caso de Asia y Oceanía solo el 18.6% de los pacientes recibía tratamiento, en comparación con el 79.9% de los pacientes en el Oriente Medio. En lo que no hubo diferencias significativas fue en el fármaco utilizado, que en su mayoría fue MFM, con tasas más altas en Oriente Medio y América y bajas en Asia y Oceanía 4.3%.<sup>4</sup>

El uso de medicamentos biológicos ha sido estudiado. Rituximab como monoterapia, por ejemplo, no ha demostrado mejoría en la CVF o la DLCO, como se describió en la base de datos EUSTAR (2023)<sup>4</sup>; en cambio, el uso de rituximab con (MFM) o azatioprina si tuvo mejores resultados. Tocilizumab también ha sido estudiado y se ha encontrado que ayuda a conservar la función pulmonar medida por CVF y DLCO, sin mejorías en la escala de Rodnan.

En aquellos pacientes con fibrosis, se han utilizado medicamentos anti fibróticos como el nintedanib y la pirfenidona, que han demostrado una reducción de la

disminución de la tasa anual de CVF. Además, se han estudiado otras terapias como el trasplante autólogo de células madre y el trasplante pulmonar.<sup>24,31</sup>

La mortalidad en pacientes con ES-EPI puede ser mayor al 40%. En el estudio EUSTAR (2023), se estudiaron las tasas de supervivencia según la región geográfica, que fueron de 85.2% en Medio Oriente y de 85.8% en América.

### **Justificación del problema**

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune que puede dañar cualquier órgano, con una alta mortalidad relacionada a complicaciones pulmonares. La complicación pulmonar más importante es la EPI, la cual puede ser asintomática en la gran mayoría de los pacientes y tener una progresión con desenlaces fatales, por lo que es importante conocer los factores de riesgo asociados a su desarrollo, los cuales han sido descritos en estudios de otras poblaciones, pero no en población mexicana.

El Instituto Nacional de Cardiología cuenta con los departamentos de Reumatología y Cardioneumología lo que permite que se puedan captar un mayor número de pacientes con estas afecciones. Por lo tanto, en conjunto, diseñamos este estudio descriptivo para conocer las características de nuestros pacientes con ES y valorar aquellos factores de asociación para EPI.

## **Objetivos:**

**Objetivo principal:** Determinar los factores de asociación para enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

### **Objetivos secundarios:**

1. Determinar la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
2. Determinar la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial según el tipo de esclerosis sistémica de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

## **Material y métodos**

**Diseño del estudio:** Cohorte, observacional, analítico, comparativo y ambispectivo.

**Población:** Pacientes de consulta externa de reumatología y cardioneumología.

Analizamos dos cohortes de pacientes. La primera de pacientes que acudieron a la consulta externa de Reumatología de enero a diciembre de 2022, que cumplieran

con los criterios de clasificación para esclerosis sistémica EULAR 2013. La segunda cohorte que analizamos fue del departamento de cardioneumología, que incluyó pacientes con enfermedad pulmonar y enfermedades autoinmunes.

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron pacientes que cumplieran criterios de clasificación para ES según ACR/EULAR 2013, que estuvieran en seguimiento por reumatología, cardioneumología o ambos.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron los pacientes que no cumplían los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013, y aquellos pacientes con información incompleta de antecedentes y comorbilidades.

**Obtención de datos:** Se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes incluidos en la cohorte.

**Análisis estadístico:** Se realizó un análisis de normalidad con la prueba Kolmogórov-Smirnov para variables numéricas, sin embargo, ninguna de las variables presentó una distribución normal por lo que se realizó estadística paramétrica para todas las variables numéricas. Se realizó prueba de Fisher para las variables y se consideró una P estadísticamente significativa aquella  $<0.05$ . Se realizó un análisis univariado para las variables nominales y se calculó la razón de riesgos con intervalos de confianza del 95%.

## Resultados

### Características demográficas

Se incluyeron 62 pacientes de la cohorte de reumatología. Se analizaron 126 pacientes de la cohorte de cardioneumología, de los cuales se incluyeron 90; algunos de ellos ya estaban en la cohorte de reumatología, por lo que en total se analizaron 122 pacientes. Las características demográficas de estos pacientes se analizan en la tabla 1, divididas en 3 grupos, todos los pacientes, aquellos con EPI y aquellos sin EPI; del total, 119 (97.5%) eran mujeres, la edad al momento del estudio fue una mediana de 62 (50-69 percentil 25 y 75%), la edad de presentación de la ES tuvo una mediana de 50 (38-60 Percentil 25% y 75%) y los años entre la presentación de la EPI y el diagnóstico de ES fue una mediana de 5 (0-11 percentil 25% y 75%). El tipo de ES más frecuente fue la limitada, n= 97 (79.5%), la frecuencia de síndrome de superposición fue 25 (20.5%), de los cuales el más frecuente fue con lupus eritematosos sistémico (LES/ES) n=14 (11.5%), después artritis reumatoide (AR/ES) n=5 (4.1%), así como dermatomiositis (DM/ES) y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF/ES) n=3 cada uno (2.5%). La EPI estuvo presente en 38 pacientes (31.1%) y el tipo de neumopatía más frecuente fue la no específica, n=30 (78.9%), en seguida la usual, n=4 (10.5%), la fibrótica, n=3 (7.9%) y solo 1 paciente con linfocítica (2.6%). (Figura 1).



Las comorbilidades más frecuentes fueron HAP, n=59 (48.4%); tabaquismo, n=23 (20.5%); diabetes mellitus, n=10 (8.2%); hipertensión arterial sistémica, n=43 (35.2%); arritmias, n=16 (13.1%); valvulopatías, n=27 (22.1%); hipotiroidismo, n=46 (37.7%); osteoporosis, n=15 (12.3%); colangitis biliar primaria, n=11 (9%); síndrome de Sjögren, n=29 (23.8%); fibromialgia, n=15 (12.3%); enfermedad pulmonar obstructiva, n=5 (4.1%); trastornos gastrointestinales, los cuales incluyeron esofagitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastropatía, n=26 (21.3%); ERC, n=10 (8.2%) y enfermedades cardiovasculares diferentes a valvulopatías como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías, n=31 (25.4%). Hubo 13 defunciones en nuestro estudio (10.7%).

Los pacientes con anticuerpos antinucleares positivos fueron n=113 (100%), el título más frecuente fue 1:5120, n=45 (40.9%); enseguida, 1:2560, n=22 (20%) y 1:640 n=13 (11.8%), y el patrón más frecuente fue centromérico, n=53 (46.9%); después moteado fino, n=30 (26.5%) y nuclear homogéneo, n=21 (18.6%). Los anticuerpos presentes fueron anti-centrómero, n=60 (54.5%), anti-topoisomerasa I, n=11 (10.4%); anti-RNP, n=14 (16.5%); anti-Ro52, n=7. (29.2); anti-Ro60, n=29 (28.7%), y anti-La, n=8 (8%).

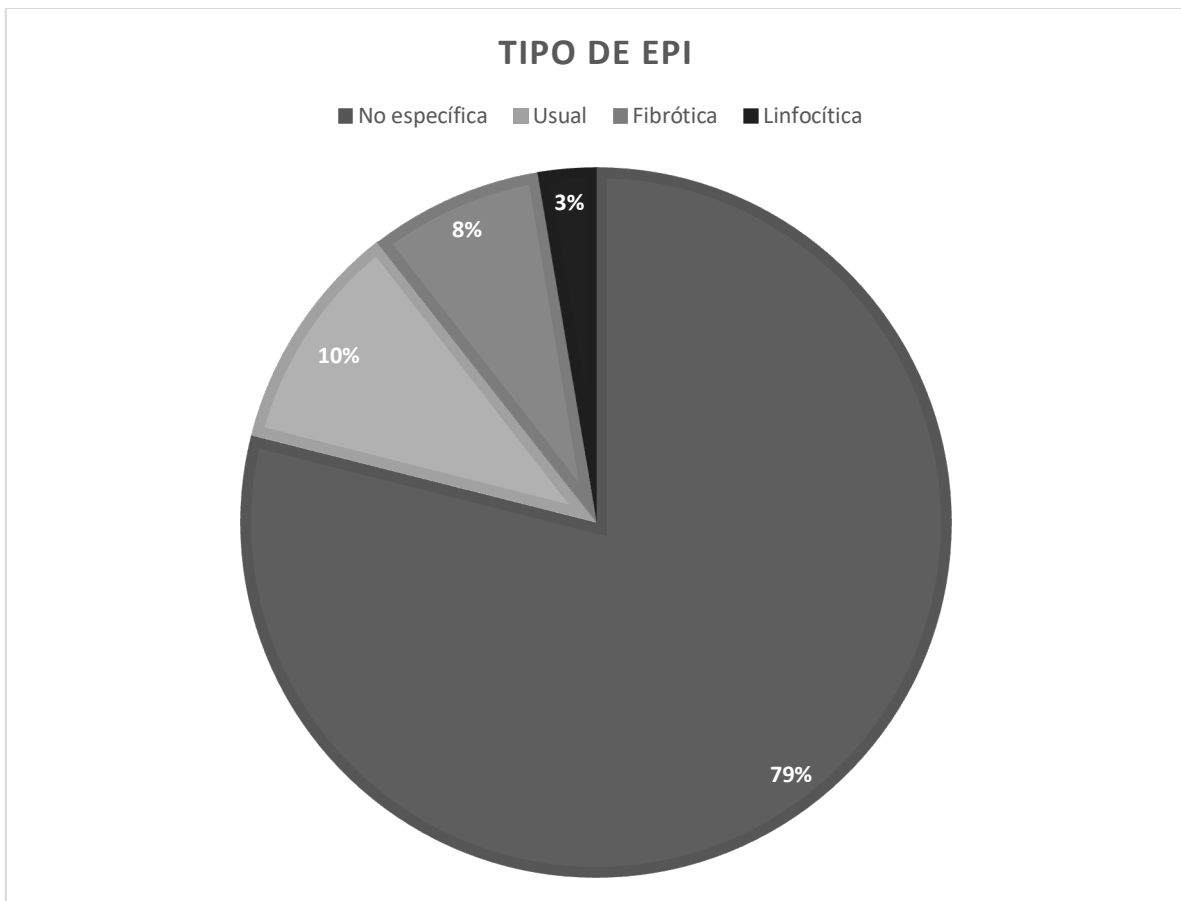
Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia antes de la EPI fueron, metotrexato, n=23 (20.4%); MFM, n=18 (14.8%); glucocorticoides, n=13 (10.75); hidroxicloroquina, n=11 (9.7%), y azatioprina, n=4 (3.5%).

<b>Características demográficas</b>	<b>Todos (n=122)</b>	<b>EPI (n=38)</b>	<b>No EPI (n=84)</b>	<b>P value*</b>
Femenino	119 (97.5%)	38 (100%)	81 (96.4%)	0.681
Edad	62 (50-69)	63 (52-69)	62 (48-69)	0.516
Esclerosis limitada	97 (79.%)	26 (68.4%)	71 (84.5%)	0.038
Edad de presentación ES	50 (38-60)	47 (34-60)	52 (40-59)	0.319
Años de presentación de EPI del diagnóstico de ES	5 (0-11)	5 (0-11)	-	N/A
Síndrome de superposición	25 (20.5%)	11 (28.9%)	14 (16.7%)	0.096
Hipertensión pulmonar arterial	59 (48.4%)	20 (52.6%)	39 (46.4%)	0.33
Tabaquismo	23 (20.5%)	3 (9.1%)	20 (25.3%)	0.041
Superposición LES/ES	14 (11.5%)	9 (23.7%)	5 (6%)	0.007
Muerte	13 (10.7%)	2 (5.3%)	11 (13.1%)	0.164
Anticuerpos anticentrómero	60 (54.5%)	8 (25%)	52 (66.7%)	<0.001
Niveles	300 (294.8-1747.4)	202.7 (73.35-300)	300 (300-1769.5)	0.024
Anticuerpos anti-topoisomerasa I	11 (10.4%)	10 (31.3%)	1.40%	<0.001
Niveles	200 (200-579)	200 (200-579.8)	200 (200-200)	0.727
Anticuerpos anti RNP	14 (16.5%)	7 (26.9%)	7 (11.9%)	0.082
Niveles	200 (161-3829.4)	200 (161.1-4631)	200 (37.7-3829.4)	0.62
Anticuerpos anti Ro52	7 (29.2%)	1 (20%)	6 (31.6%)	0.538
Niveles	302.1 (74.60-3068.5)	27.1 (27.1-27.1)	1221.3 (81.6-3068.5)	0.286
Anticuerpos anti Ro60	29 (28.7%)	8 (29.6%)	21 (28.4%)	0.543
Niveles	200 (89.2-200)	196.45 (125.65-200)	200 (76.4-200)	0.793
Anticuerpos anti La	8 (8%)	2 (7.4%)	6 (8.2%)	0.63
Niveles	200 (121.2-311.4)	195.80 (42.4-349.2)	200 (200-273.6)	1
PCR	3.4 (1.45-12.6)	4.55 (1.63-11.96)	3.27 (1.4-13.3)	0.488
VSG	14 (7-31)	22 (7-35.5)	13 (8-31)	0.542

**Tabla1. Características demográficas**

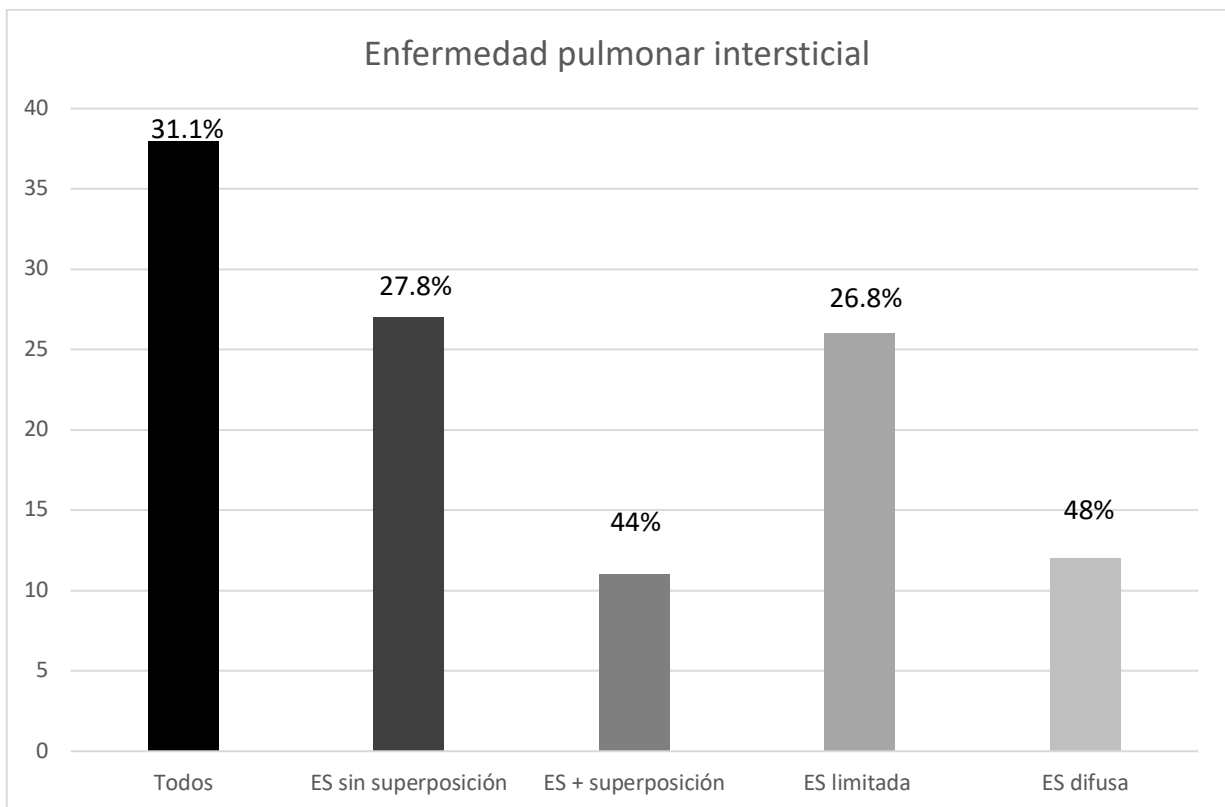
**\*\*P <0.05 significancia estadística.**

Como mencione previamente, el tipo de neumopatía más frecuente fue la no específica, n=30 (78.9%), seguida por la usual, n=4 (10.5%); la fibrótica, n=3 (7.9%), y la linfocítica, n=1 (2.6%).



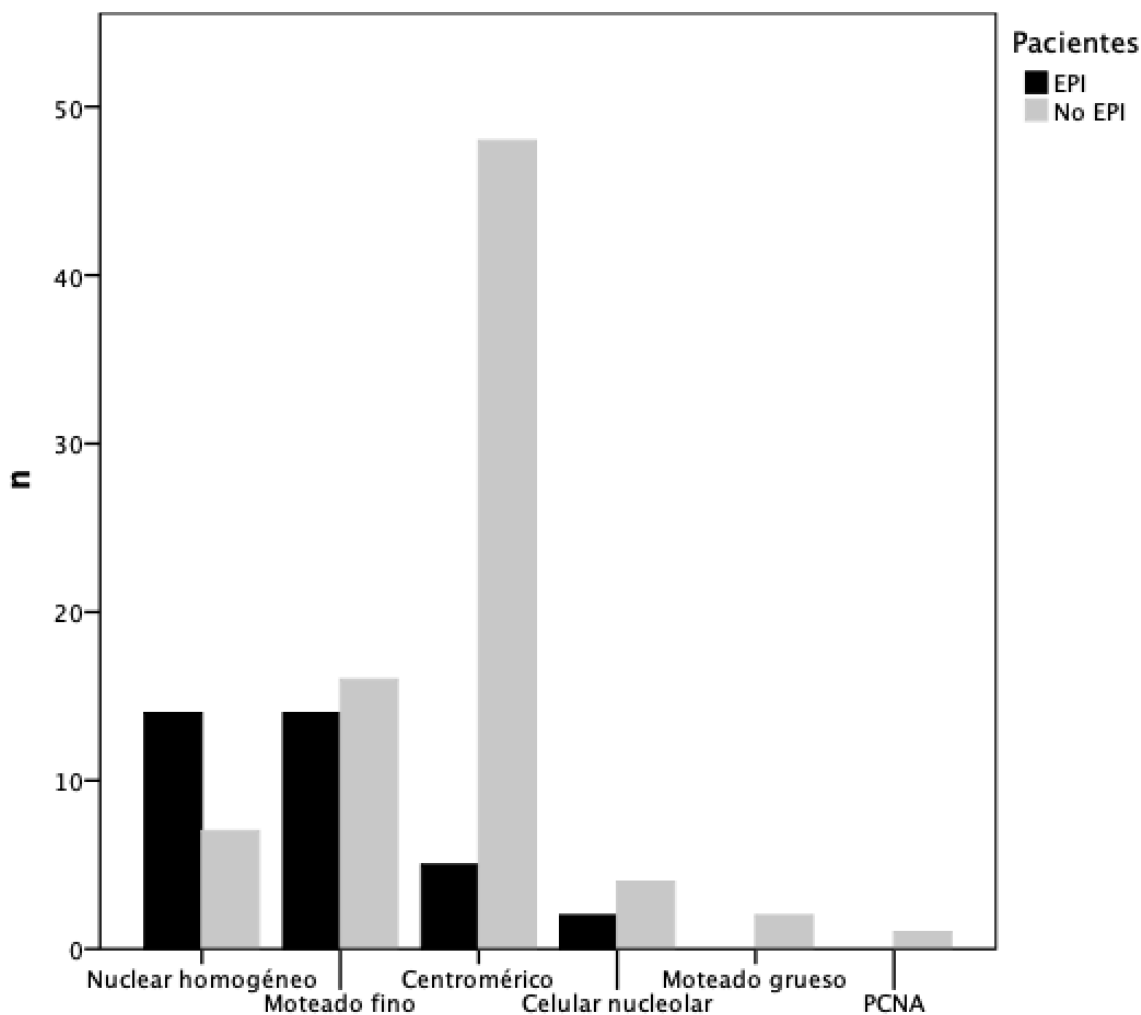
**Figura 1. Tipo de neumopatía intersticial**

La prevalencia de EPI en el total de la población (incluyendo aquellos pacientes con superposición) fue de n=38 (31.1%), y en aquellos pacientes con ES sin superposición de n=27 (27.8%) y de n=11 (44%) en aquellos con superposición. Al dividirlos de acuerdo al tipo de ES, para aquellos con limitada sin superposición fue n=26 (26.8%) y para aquellos con difusa sin superposición fue n=12 (48%) . (Figura 2).



**Figura 2. Prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial.**

Los patrones de los anticuerpos antinucleares fueron diferentes en los grupos de EPI comparando con los No-EPI, lo cual se muestra en la figura 3.



**Figura 3. Patrón de los anticuerpos antinucleares**

Posteriormente, se realizó un análisis univariado con la EPI (tabla 2); 38 pacientes (100%) eran femeninos ( $p=0.22$ ) con un OR 0.681 (IC95%, 0.599-0.768), la edad al momento del estudio fue una mediana de 63 años (52-75 percentil 25 y 75), el tipo de ES más frecuente fue la limitada,  $n=26$  (38.4%,  $p=0.038$ ) con un OR 0.397

(IC95% 0.161-0.980) de ES limitada sobre difusa; la edad de presentación de la ES fue una mediana de 47 años (34-60percentil 25 y 75).

Los síndromes de superposición fueron n=11 (28.9%, p=0.096) OR 2.037 (IC95% 0.823-5.040); de éstos, el más frecuente fue LES/ES con n=9 (23.7%, p=0.007) OR 4.903 (IC95% 1.517-15.848), seguido de AR/ES con n=1 (2.6%, p=0.503) OR 0.541 (IC95% 0.058-5.005), DM/ES n=1 (2.6%, p=0.677) OR 1.108 (IC95% 0.97-12.607) y SAAF/ES n=1 (2.6%, p=0.677) OR 1.108 (IC95% 0.097-12.607).

De las comorbilidades la HAP n=20 (52.6%, p=0.330) OR 1.282 (IC95% 0.595-2.763), tabaquismo n=3 (7.9%, p=0.041) OR 0.295 (IC95% 0.082-1.072), diabetes mellitus n=4 (10.5%, p=0.379) OR 1.529 (IC95% 0.405-5.770), hipertensión arterial sistémica n=15 (39.5%, p=0.323) OR 1.304 (IC95% 0.590-2.883), arritmias n=3 (7.9%, p=0.198) OR 0.468 (IC95% 0.125-1.751), valvulopatías n=7 (18.4%, p=0.340) OR 0.723 (IC95% 0.276-1.890), hipotiroidismo n=13 (34.2%, p=0.372) OR 0.804 (IC95% 0.361-1.790), osteoporosis n=7 (18.4%, p=0.139) OR 2.145 (IC95% 0.716-6.425), colangitis biliar primaria n=2 (5.3%, p=0.272) OR 0.463 (IC 0.095-2.254), síndrome de Sjögren n=10 (26.3%, p=0.410) OR 1.222 (IC95% 0.504-2.959), fibromialgia n=3 (7.9% p=0.248) OR 0.514 (IC95% 0.136-1.941), enfermedad pulmonar obstructiva crónica n=1 (2.6%, p=0.503), OR 0.541 (IC95% 0.058-5.005) trastornos gastrointestinales n=9 (23.7%, p=0.418) OR 1.223 (IC95% 0.488-3.063), ERC n=4 (10.5%, p=0.379), OR 1.529 (IC95% 0.405-5.770), y otras enfermedades cardiovasculares n=8 (21.1%, p=0.306) OR 0.707 (IC95% 0.283-1.767). Dos pacientes (5.3%, p=0.164) OR 0.369 (IC95% 0.078-1.752%) fallecieron.

En las características de laboratorio, n=35 (100%) tenían AAN positivos, los patrones más frecuentes fueron el nuclear homogéneo y el moteado fino, ambos con n=14 (40%) Los anticuerpos observados fueron los anti-centrómero, n=8 (25% p=<0.001), OR 0.167 (IC95% 0.066-0.422) con valores en 202.70 (73.35-300); los anti-topoisomerasa I, n=10 (31.3% p=<0.001) OR 33.182 (IC95% 4.022-273.740) con valores en 200 (200-579.8); los anti-RNP, n=7 (26.9% p=0.082) OR 2.737 (IC95% 0.848-8.836) con valores en 200 (161.10-4631); los anti Ro52, n=1 (20% p=0.538) OR 0.542 (IC95% 0.49-5.943) con valores en 27.1 (27.1-27.1); los anti Ro60, n=8 (29.6% p=0.543), OR 1.063 (0.403-2.799) con valores en 196.45 (125.65-200); los anti SSB, n=2 (7.4% p=0.630) OR 0.893 (IC95% 0.169-4.722) con valores en 195.80 (42.40-349.20). Los valores de PCR con una mediana 4.55 (1.63-11.96) y VSG con mediana 22 (7-35.5).

Razón de riesgos	OR	IC
Femenino	0.681	(0.602-0.770)
ES limitada/difusa	0.397	(0.161-0.980)
Superposición	2.037	(0.823-5.040)
HAP	1.282	(0.595-2.763)
Tabaquismo	0.295	(0.81-1.072)
Diabetes mellitus 2	1.529	(0.405-5.770)
Hipertensión arterial sistémica	1.304	(0.590-2.883)
Arritmias	0.468	(0.125-1.751)
Valvulopatías	0.723	(0.276-1890)
Superposición LES/ES	4.903	(1.517-15.848)
EPOC	0.541	(0.058-5.005)
Defunción	0.369	(0.078-1.752)
Anticentrómero	0.167	(0.066-0.422)

Anti-topoisomerasa I	33.182	(4.022-273.740)
Anti-RNP	2.737	(0.848-8.836)
Metotrexato pre EPI	1.274	(0.466-3.487)
Glucocorticoide pre EPI	1.265	(0.359-4.458)
Micofenolato pre EPI	1.077	(0.349-3.327)
Azatioprina pre EPI	2.893	(0.389-21.515)
Hidroxicloroquina pre EPI	1.042	(0.257-4.215)

**Tabla 2. Análisis univariado razón de riesgos**

## Discusión

El objetivo primario de este estudio fue determinar los factores asociados con EPI en pacientes con ES de nuestro instituto. Encontramos que los factores de riesgo para EPI descritos en la literatura universal, concuerdan con nuestra población, como la ES difusa, ya que se encontró, por un lado, que el tener ES limitada con un OR de 0.397(IC95% 0.161-0.980) y los anticuerpos anti-topoisomerasa I con un OR de 33.182(IC95% 4.022-273.740) fueron factores protectores. Además, de manera interesante, encontramos como factor de riesgo el síndrome de superposición ES/LES, con un OR de 4.903(IC 95% 1.517-15.848), el cual no había sido descrito como un factor importante en otras poblaciones. Esto llama la atención, ya que en la literatura la frecuencia de EPI en LES es <1.2%, en algunas cohortes puede ser hasta del 3-8%, sin embargo, su frecuencia es baja. Se ha descrito que la EPI en LES se encuentra relacionada con factores de riesgo como enfermedad de larga duración, edades más avanzadas, superposición con ES o con signos como el



fenómeno de Raynaud o con la presencia de los anticuerpos anti Ro52, anti topoisomerasa I y anti RNP.<sup>32</sup>

Los anticuerpos anti-topoisomerasa I han sido descritos como factor de riesgo y factor de progresión; en el estudio EUSTAR (2023) se encontró que su positividad estaba relacionada como factor de riesgo para EPI y peor desenlace de la misma en todas las regiones geográficas<sup>4</sup>; sin embargo, en el estudio SENSICIS, un ensayo controlado, aleatorizado, que evaluó la eficacia de nintedanib en pacientes con EPI en ES, no se encontró un valor predictivo para los anticuerpos anti-topoisomerasa y se sugirió que esto pudiera estar relacionado con las variaciones geográficas.<sup>34</sup>

En nuestra población, si tiene un impacto como factor de asociación para EPI; será necesario continuar el estudio de estos pacientes para valorar el impacto como factor de progresión. Como se mencionó previamente, la prevalencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I en nuestra población con EPI fue de 31.3%, y en el estudio EUSTAR (2023) fue de 50.6% de manera global, y por regiones, 26.9% en América y 63% en Medio Oriente.<sup>4</sup> De esta forma, la prevalencia de los anticuerpos en nuestra población fue similar a la observada en América.

En nuestro estudio, el tabaquismo parece haber tenido una asociación, sin embargo, al realizar el análisis univariado no alcanzó la significancia estadística, OR 0.295 (IC95% 0.81-1.072), por lo que solo se considerará una tendencia, así como en el caso de los anticuerpos anti-RNP, OR 2.737 (IC95% 0.848-8.836), que no alcanzaron significancia estadística, sin embargo, estos resultados de los

anticuerpos anti-RNP, deben ser tomados con cautela, ya que la pérdida de información de los anticuerpos anti RNP alcanzó el 30.3%.

En cuanto a los factores asociados a protección, se encontró que el sexo femenino, con OR de 0.681 (IC 95% 0.602-0.770), la ES limitada con OR 0.397 (IC 95% 0.161-0.980) y los anticuerpos anti-centrómero, con OR de 0.167 (IC 95% 0.066-0.422), fueron factores protectores, que de igual manera, son los descritos y ya conocidos en la literatura universal. La prevalencia de los anticuerpos anti-centrómero en nuestra población con EPI fue de 25%, concentrándose en un límite alto de prevalencia comparado con el estudio EUSTAR (2023), en donde Asia y Oceanía presentaron una prevalencia de 12.3% y el Sur de Europa de 26.6%.<sup>4</sup> En todas las regiones confería un menor riesgo de EPI en pacientes con ES, así como en nuestra población se comportó como factor protector para la misma.

La proporción de hombres en nuestro estudio fue muy baja, con n=3 (3.6%); todos pertenecían al grupo sin EPI. Al compararlo con el estudio EUSTAR (2023) la prevalencia de EPI en hombres global fue de 19.4%, en América fue del 12% y la más alta fue en Europa occidental y países nórdicos con 28.1%.<sup>4</sup>

Existen algunas otras diferencias de nuestro estudio con la base de datos EUSTAR (2023), que es la más grande sobre EPI en ES. El número de años entre el diagnóstico de ES y la presentación de EPI, en nuestro estudio fue una mediana de 5 años, con percentil 25 y 75 de 0 y 11 años, respectivamente; en el caso de Asia y Oceanía su media fue de 6 años, con el intervalo de tiempo más corto comparado

con otros países.<sup>4</sup> Con respecto al tipo de ES, la difusa, en el estudio EUSTAR (2023), tuvo una prevalencia más alta en América (53.1%) y más baja en Europa (40%); en nuestro estudio, la prevalencia fue aún más baja, con sólo 20.5%. Esto podría explicar, o estar contribuyendo, en la prevalencia de EPI, ya que es un factor de riesgo importante.

La prevalencia de EPI en pacientes con ES de nuestro instituto, es del 31.1%, incluyendo aquellos con síndromes de superposición, sin embargo, en los pacientes con solo ES la prevalencia fue de 27.8% que, el rango de frecuencia puede variar de un 30-40% en pacientes con síntomas, sin embargo, es importante realizar a todos los pacientes TACAR basal y repetir según la evolución, para determinar la verdadera prevalencia, así como pruebas de funcionamiento respiratorio anuales desde el momento del diagnóstico. Comparando nuestra prevalencia con el estudio EUSTAR, nuestro estudio mostró una prevalencia más baja; en ese estudio la prevalencia más baja fue en Europa Occidental y en los países nórdicos, con 44%, y la más alta, en Europa del Este, Rusia y los países bálticos, con hasta el 67.5%.<sup>4</sup>Un estudio de una cohorte japonesa, que analizó 2 bases de datos y fue realizado por Masataka Kuwana (2022), mostró que la prevalencia de EPI en ES en su población fue del 13.9%<sup>33</sup>.

Con todos estos datos, podemos decir que tenemos una prevalencia más baja que en otros países de EPI, a excepción de Japón; sin embargo, esto podría estar subestimado por la falta de protocolización de los pacientes y por la falta de acceso a los recursos de salud. Por ejemplo, en nuestro estudio, se encontró que no todos

los pacientes contaban con TACAR en algún momento de su evolución. Considerando que una gran mayoría de pacientes no tendrán síntomas clínicos y que la manera de demostrar la EPI es con TACAR, nuestra prevalencia puede estar subestimada.

Además, en nuestro estudio no evaluamos el uso de las pruebas de funcionamiento respiratorio, lo cual es importante. Debemos continuar con este estudio e incluirlas, ya que son importantes como factor de seguimiento tanto en pacientes con EPI como en aquellos sin EPI como escrutinio y en aquellos en los que ya se confirmó la EPI, serán importantes como factor de progresión. Es fundamental detectar estas fallas para poder realizar acciones en beneficio de los pacientes.

Es adecuado resaltar que no existen estudios en México como éste, por lo que sería importante realizar un estudio multicéntrico, ya que pueden existir discrepancias geográficas por el acceso a los centros de salud, los protocolos de detección de EPI y el acceso a tratamiento. Nuestro estudio es un reflejo de la población en nuestro hospital, pero, no podemos generalizar nuestros hallazgos a todo el país.

En cuanto al tratamiento en la base EUSTAR (2023), el fármaco más utilizado, tanto en pacientes con EPI, como en aquellos sin compromiso pulmonar, fue el MFM con una prevalencia de 31.6% en América y de 24.9% en el Sur de Europa <sup>4</sup>; en la base de datos de Masataka, el fármaco más utilizado, tanto en pacientes con ES sin EPI como en aquellos con EPI, fue tacrolimus, 10.1% y 14%, respectivamente en la

base JMDC; y 6.4% y 9.7%, respectivamente en la base MDV, seguido de metotrexato en 8% y 9% en JMDC; 5.6% y 5.8% en MDV; y MFM 1.2% y 2.3% en JMDC; así como 1.8% y 3% en MDV.<sup>33</sup>

En nuestra población el fármaco más utilizado fue metotrexato (20.2%), seguido de MFM (15.9%) en el grupo total de pacientes; se observó el mismo comportamiento en aquellos con EPI, metotrexato en 23.3% y MFM en 16.7%, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. La tasa baja de uso de fármacos inmunosupresores en nuestra población se debe a que la mayoría de pacientes con ES pertenece a la variedad limitada.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, es un estudio de un solo centro, retrospectivo y el tamaño de la muestra es pequeño. En segundo lugar, hubo una pérdida de datos, sobre todo de los anticuerpos anti-RNP y anti-Ro52, por lo cual estos resultados deben ser tomados con cautela. Los porcentajes de pérdida fueron, anti-RNP 30.3% y anti-Ro52, 80.3%. Por último, no contamos con información sobre las pruebas de funcionamiento respiratorio de los pacientes.

El estudio tiene como fortaleza que es el primero en valorar los factores de riesgo en población mexicana; además, incluimos pacientes de dos departamentos de nuestro hospital, así como en 2 tiempos distintos

## Conclusiones

Nuestro estudio confirma los factores asociados a enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica descritos en la literatura universal. En nuestra población, encontramos como factor de riesgo la esclerosis difusa, los anticuerpos anti-topoisomerasa I y el síndrome de superposición LES/ES. Esto es interesante porque la enfermedad pulmonar intersticial está presente en <1.2% de los pacientes con LES. No podemos atribuir este hallazgo únicamente a la población mexicana, se necesitan estudios adicionales para confirmar esta asociación.

Además, encontramos que el tabaquismo y los anticuerpos anti-RNP mostraron tendencia para ser factores de riesgo, sin alcanzar significancia estadística. En cuanto a los factores protectores encontrados en nuestra población, encontramos el sexo femenino, la esclerosis sistémica limitada y los anticuerpos anti-centrómero, factores que concuerdan con otras regiones del mundo.

## Referencias

1. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;28;401(10373):304-18.
2. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):476–81.
3. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 257–73.
4. Lescoat A, Huscher D, Schoof N, Airò P, de Vries-Bouwstra J, Riemekasten G, Hachulla E, Doria A, Rosato E, Hunzelmann N, Montecucco C, Gabrielli A, Hoffmann-Vold AM, Distler O, Ben Shimol J, Cutolo M, Allanore Y; EUSTAR collaborators. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database: analysis by region. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;1;62(6):2178-88.
5. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3): 400–4.
6. Arias-Nunez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(5):272–80.

7. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt O, Molberg O, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(9):1600–5.
8. Furst DE, Fernandes AW, Iorga SR, Greth W, Bancroft T. Epidemiology of systemic sclerosis in a large US managed care population. *J Rheumatology*. 2012;39(4):784–6.
9. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, Munguía-Realpozo P, Osorio-Peña ÁD, Navarro-Milán O, Montiel-Jarquín ÁJ, Ayón-Aguilar J, Méndez-Martínez S. Temporal Trends in Mortality in Patients with Systemic Sclerosis in Public Hospitals Across Mexico from 1998-2017. *Arch Med Res*. 2022;53(6):610-6.
10. Moore TL, Lunt M, McManus B, Anderson ME, Herrick AL. Seventeen point dermal ultrasound scoring system—a reliable measure of skin thickness in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2003; 42: 1559–63.
11. Vanhaecke A, Verschuere S, Vilela V, Heeman L, Cutolo M, Smith V. Durometry in SSc: the hard facts. A systematic literature review and additional pilot study. *Rheumatology* 2021; 60: 2099–108.
12. McMahan ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 561–68
13. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, Airo P, Carreira PE, Foti R, Granel B, Berezne A, Cabane J, Ingegnoli F, Rosato E, Caramaschi P, Hesselstrand R, Walker UA, Alegre-Sancho JJ, Zarrouk V, Agard C, Riccieri V, Schiopu E, Gladue H, Steen VD, Allanore Y. Prevalence,



- correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol.* 2014;41(1):99-105
14. Vacca A, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(7):1172–7
15. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28 :S48–53.
16. Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Presse Med* 2021; 50: 104063.
17. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43:e305–14.
18. Mihai C, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):681–686.
19. Johnstone EM, Hutchinson CE, Vail A, et al. Acroosteolysis in systemic sclerosis is associated with digital ischemia and severe calcinosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2234–38.
20. Valenzuela A, Song P, Chung L. Calcinosis in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 554–61.
21. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2412–23.
22. Suresh S, Charlton D, Snell EK, Laffoon M, Medsger TA Jr, Zhu L, Domsic RT. Development of Pulmonary Hypertension in Over One-Third of Patients

- with Th/To Antibody-Positive Scleroderma in Long-Term Follow-Up. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(9):1580-1587.
23. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8:304-20.
  24. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1017–26.
  25. Distler O, Assassi S, Cottin V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020; 55: 1.
  26. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017; 390:1685–99.
  27. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 588–93.
  28. Akter T, Silver RM, Bogatkevich GS. Recent advances in understanding the pathogenesis of scleroderma-interstitial lung disease. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 411.
  29. Kill A, Riemekasten G. Functional autoantibodies in systemic sclerosis pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 34.
  30. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1258–66.

31. Hoffmann-Vold AM, Distler O, Crestani B, Antoniou KM. Recent advances in the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2022;1;28(5):441-7.
32. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2021; 18;7:610257.
33. Kuwana M, Saito A, Sakamoto W, Raabe C, Saito K. Incidence Rate and Prevalence of Systemic Sclerosis and Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in Japan: Analysis Using Japanese Claims Databases. *Adv Ther.* 2022;39(5):2222-35
34. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, Bourdin A, Denton CP, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Khanna D, Mayes MD, Raghu G, Vonk MC, Gahlemann M, Clerisme-Beaty E, Girard M, Stowasser S, Zoz D, Maher TM; SENSICIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):96-106. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30330-1.

## Apéndices o anexos

**Tabla1. Características demográficas completa**

<b>Características demográficas</b>	<b>Todos (n=122)</b>	<b>EPI (n=38)</b>	<b>No EPI. (n=84)</b>	<b>Valor P*</b>
Femenino	119 (97.5%)	38 (100%)	81 (96.4%)	0.681
Edad	62 (50-69)	63 (52-69)	62 (48-69)	0.516
ES limitada	97 (79.%)	26 (68.4%)	71 (84.5%)	0.038
Edad de presentación ES	50 (38-60)	47 (34-60)	52 (40-59)	0.319
Años de presentación de la EPI respecto al diagnóstico de ES	5 (0-11)	5 (0-11)		N/A
Superposición	25 (20.5%)	11 (28.9%)	14 (16.7%)	0.096
Tipo de neumopatía intersticial		No específica 30 (78.9%) Usual 4 (10.5%) Fibrótica 3 (7.9%), linfocítica 1 (2.6%)		N/A
HAP	59 (48.4%)	20 (52.6%)	39 (46.4%)	0.33
Tabaquismo	23 (20.5%)	3 (9.1%)	20 (25.3%)	0.041
Diabetes mellitus tipo 2	10 (8.2%)	4 (10.5%)	6 (7.1%)	0.379
Hipertensión arterial sistémica	43 (35.2%)	15 (39.5%)	28 (33.3%)	0.323
Arritmias	16 (13.1%)	3 (7.9%)	13 (15.5%)	0.198
Valvulopatías	27 (22.1%)	7 (18.4%)	20 (23.8%)	0.34
Hipotiroidismo	46 (37.7%)	13 (34.2%)	33 (39.3%)	0.372
Osteoporosis	15 (12.3%)	7 (18.4%)	8 (9.5%)	0.139
Colangitis biliar primaria	11 (9%)	2 (5.3%)	9 (10.7%)	0.272
Síndrome de Sjögren	29 (23.8%)	10 (26.3%)	19 (22.6%)	0.41
Fibromialgia	15 (12.3%)	3 (7.9%)	12 (14.3%)	0.248
LES/ES	14 (11.5%)	9 (23.7%)	5 (6%)	0.007
AR/ES	5 (4.1%)	1 (2.6%)	4 (4.8%)	0.503
DM/ES	3 (2.5%)	1 (2.6%)	2 (2.4%)	0.677
SAAF/ES	3 (2.5%)	1 (2.6%)	2 (2.4%)	0.677
EPOC	5 (4.1%)	1 (2.6%)	4 (4.8%)	0.503

Trastornos gastrointestinales	26 (21.3%)	9 (23.7%)	17 (20.2%)	0.418
ERC	10 (8.2%)	4 (10.5%)	6 (7.1%)	0.379
Otras enfermedades cardiovasculares	31 (25.4%)	8 (21.1%)	23 (27.4%)	0.306
Muerte	13 (10.7%)	2 (5.3%)	11 (13.1%)	0.164
Anticuerpos antinucleares	113 (92.62%)	35 (100%)	78 (100%)	0.582
Títulos de AAN	1:40 n=2 (1.8%), 1:80 n=1 (0.9%), 1:160 n=6 (4.9%), 1:320 n=9 (8.2%), 1:640 n=13 (11.8%), 1:1280 n=12 (10.9%), 1:2560 n=22 (20%), 1:5120 n=45 (40.9%)	1:160 n=2 (6.1%), 1:320 n=3 (9.1%), 1:640 n=5 (15.2%), 1:1280 n=5 (15.2%), 1:2560 n=6 (18.2%), 1:5120 n=12 (36.4%)	1:40 n=2 (2.6%), 1:80 n=1 (1.3%), 1:160 n=4 (5.2%), 1:320 n=6 (7.8%), 1:640 n=8 (10.4%), 1:1280 n=7 (9.1%), 1:2560 n=16 (20.8%), 1:5120 n=33 (42.9%)	0.894
Patrón de los AAN	Centromérico 53 (46.9%) Moteado fino 30 (26.5%) Nuclear homogéneo 21 (18.6%) Celular nucleolar 6 (5.3%) Moteado grueso 2 (1.8%) PCNA 1 (0.9%)	Nuclear homogéneo 14 (40%) Moteado fino 14 (40%) Centromérico 5 (14.3%) Celular nucleolar 2 (5.7%)	Nuclear homogéneo 7 (9%) Moteado fino 16 (20.5%) Centromérico 48 (61.5%) Celular nucleolar 2 (2.6%) Moteado grueso 1 (1.3%)	<0.001
Anti-centrómero	60 (54.5%)	8 (25%)	52 (66.7%)	<0.001
	300 (294.8-1747.4)	202.7 (73.35-300)	300 (300-1769.5)	0.024
Anti-topoisomerasa I	11 (10.4%)	10 (31.3%)	1.40%	<0.001
	200 (200-579)	200 (200-579.8)	200 (200-200)	0.727
Anti-RNP	14 (16.5%)	7 (26.9%)	7 (11.9%)	0.082
	200 (161-3829.4)	200 (161.1-4631)	200 (37.7-3829.4)	0.082
Anti-Ro52	7 (29.2%)	1 (20%)	6 (31.6%)	0.538

	302.1 (74.60-3068.5)	27.1 (27.1-27.1)	1221.3 (81.6-3068.5)	0.286
Anti-Ro60	29 (28.7%)	8 (29.6%)	21 (28.4%)	0.543
	200 (89.2-200)	196.45 (125.65-200)	200 (76.4-200)	0.793
Anti-La	8 (8%)	2 (7.4%)	6 (8.2%)	0.63
	200 (121.2-311.4)	195.80 (42.4-349.2)	200 (200-273.6)	1
PCR	3.4 (1.45-12.6)	4.55 (1.63-11.96)	3.27 (1.4-13.3)	0.488
VSG	14 (7-31)	22 (7-35.5)	13 (8-31)	0.542
Metotrexato pre EPI	23 (20.4%)	7 (23.3%)	16 (19.3%)	0.408
Glucocorticoide pre EPI	13 (11.5%)	4 (13.3%)	9 (10.8%)	0.47
Micofenolato pre EPI	18 (15.9%)	5 (16.7%)	13 (15.7%)	0.552
Azatioprima pre EPI	4 (3.5%)	2 (6.7%)	13 (15.7%)	0.286
Hidroxicloroquina pre EPI	11 (9.7%)	3 (10%)	8 (9.6%)	0.601

\*Valor de P estadísticamente significativo <0.05

**Tabla 2. Análisis univariado completo**

Razón de riesgos	OR	IC 95%
Femenino	0.681	(0.602-0.770)
ES limitada	0.397	(0.161-0.980)
Superposición	2.037	(0.823-5.040)
HAP	1.282	(0.595-2.763)
Tabaquismo	0.295	(0.81-1.072)
Diabetes mellitus 2	1.529	(0.405-5.770)
Hipertensión arterial sistémica	1.304	(0.590-2.883)
Arritmias	0.468	(0.125-1.751)
Valvulopatías	0.723	(0.276-1.890)
Hipotiroidismo	0.804	(0.361-1.790)
Osteoporosis	2.145	(0.716-6.425)
Colagitis biliar primaria	0.463	(0.095-2.254)

Síndrome de Sjögren	1.222	(0.504-2.959)
Fibromialgia	0.514	(0.136-1.941)
LES/ES	4.903	(1.517-15.848)
AR/ES	0.541	(0.058-5.005)
DM/ES	1.108	(0.097-12.607)
SAAF/ES	1.108	(0.097-12.607)
EPOC	0.541	(0.058-5.005)
Trastornos gastrointestinales	1.223	(0.488-3.063)
ERC	1.529	(0.405-5.770)
Otras enfermedades CV	0.707	(0.283-1.767)
Muerte	0.369	(0.078-1.752)
Anticuerpos anticentrómero	0.167	(0.066-0.422)
Anticuerpos anti- topoisomerasa I	33.182	(4.022-273.740)
Anticuerpos anti-RNP	2.737	(0.848-8.836)
Anticuerpos anti-Ro52	0.542	(0.049--5.943)
Anticuerpos anti-Ro60	1.063	(0.403-2.799)
Anticuerpos anti-La	0.893	(0.169-4.722)
Metotrexato pre EPI	1.274	(0.466-3.487)
Glucocorticoide pre EPI	1.265	(0.359-4.458)
Micofenolato pre EPI	1.077	(0.349-3.327)
Azatioprina pre EPI	2.893	(0.389-21.515)
Hidroxicloroquina pre EPI	1.042	(0.257-4.215)

<b>Pérdida de datos</b>	<b>n (%)</b>
Anticuerpos anticentrómero	12 (9.8)
Anticuerpos anti-topoisomerasa I	16 (13.11)
Anticuerpos anti-RNP	37 (30.3)
Anticuerpos anti-Ro52	98 (80.3)
Anticuerpos anti-Ro60	21 (17.2)
Anticuerpos anti La	22 (18)
PCR	5 (4.1)
VSG	19 (15.6)

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

	N	Parámetros normales <sup>a</sup> , <sup>b</sup>		Máximas diferencias extremas			Estadístico de prueba	Sig. asintótico (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Absoluta	Positivo	Negativo		
Edad	122	59.20	14.757	.112	.077	-.112	.112	.001 <sup>c</sup>
Edad de presentación ES	122	48.03	15.306	.086	.040	-.086	.086	.028 <sup>c</sup>
Presentación de EPI después de diagnóstico de ES	36	7.44	8.554	.192	.169	-.192	.192	.002 <sup>c</sup>
Título de anticuerpos antinucleares	110	6.45	1.790	.231	.193	-.231	.231	.000 <sup>c</sup>
Anticentrómero	58	1373,61	2481,11	.323	.323	-.293	.323	.000 <sup>c</sup>
Anti_SCL70	11	1938,98	3744,95	.460	.460	-.318	.460	.000 <sup>c</sup>
Anti_RNP	14	1635,17	2509,27	.431	.431	-.262	.431	.000 <sup>c</sup>
Anti_Ro52	7	3680,93	7327,42	.390	.390	-.309	.390	.002 <sup>c</sup>
Anti_Ro60	29	1945,57	5980,23	.477	.477	-.374	.477	.000 <sup>c</sup>
Anti_SSB	8	875,463	1957,92	.481	.481	-.332	.481	.000 <sup>c</sup>
PCR	117	16.7142	39,7973	.339	.299	-.339	.339	.000 <sup>c</sup>
VSG	103	20.7252	17,7179	.165	.165	-.129	.165	.000 <sup>c</sup>
TACAR	87	2019.32	3.021	.182	.119	-.182	.182	.000 <sup>c</sup>
Ecocardiograma	96	2018.36	3.546	.178	.132	-.178	.178	.000 <sup>c</sup>
Último año de seguimiento	122	2019.70	4.199	.282	.216	-.282	.282	.000 <sup>c</sup>

- a. La distribución de prueba es normal.
- b. Se calcula a partir de datos.
- c. Corrección de significación de Lilliefors.



## Cronograma de actividades

<b>Actividad</b>	<b>Dic 2022</b>	<b>Ene 2023</b>	<b>Feb 2023</b>	<b>Mar 2023</b>	<b>Abr 2023</b>	<b>May 2023</b>	<b>Jun 2023</b>	<b>Jul 2023</b>	<b>Ago 2023</b>
Revisión de la literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Identificar el problema a estudiar	X								
Elaboración del protocolo	X	X	X	X	X				
Revisión de expedientes			X	X	X				
Recolección de datos			X	X	X				
Análisis de información						X	X		
Presentación final									X
Publicación de resultados									X