



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGIA

**Importancia del fenotipo de la Esclerosis Sistémica y los
nuevos criterios de Neumonía Intersticial con Características
Autoinmunes en el pronóstico de los pacientes afectados por
la Enfermedad Pulmonar Intersticial**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGIA

PRESENTA

DRA. LISSETTE PAULINA QUINTANA ARROYO

TUTOR Y ASESOR:

DR. HEIDEGGER NOTBERTO MATEOS TOLEDO

CO-TUTORES

DRA. MAYRA MEJÍA ÁVILA

DRA. ANDREA ESTRADA

DR. JORGE ROJAS SERRANO

DR. JONATHAN CASTILLO PEDROZA

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO A 15 DE AGOSTO DE 2016





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.

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DR. HEIDEGGER NOTBERTO MATEOS TOLEDO
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA
MEDICO ADSCRITO A LA CLINICA DE ENFERMEDADES INTERTICIALES

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de este trayecto, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A mis padres por su gran apoyo en todo momento, por su gran ejemplo de vida, por los valores que me han inculcado y sus enseñanzas y sobre todo por enseñarme a no rendirme nunca ante cualquier adversidad.

A mis hermanos por ser parte importante de mi vida, en especial a Karen por ser mi apoyo y mi mejor amiga y por llenar mi vida de alegrías.

A mi amor Alex por haberme apoyado en las buenas y en las malas, por su paciencia y amor incondicional cuando más lo he necesitado.

Le agradezco la confianza, apoyo y dedicación a todos mis profesores, en especial al Dr. Heidegger Mateos y la Dra. Mayra Mejía, por haber compartido conmigo sus conocimientos, su amistad y por la oportunidad brindada para el desarrollo de esta tesis.

A mi familia y mis amigos por confiar y creer en mí, por haber hecho de esta etapa un trayecto mucho más llevadero y confortable y por todos los consejos y apoyo recibido en los momentos difíciles.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por ser una gran institución y brindarme la oportunidad de convertirme en especialista en Neumología.

¡Gracias!

INDICE

1. Introducción.....	5
2. Planteamiento del problema	6
3. Justificación.....	6
4. Pregunta de Investigación.....	7
5. Hipótesis.....	7
6. Objetivos.....	7
7. Material y métodos.....	8
a. Diseño del estudio.....	8
b. Población en estudio.....	8
c. Metodología, procesamiento y análisis estadístico.....	9
8. Definición de variables.....	10
9. Implicaciones éticas.....	11
10. Resultados.....	12
11. Discusión.....	14
12. Conclusiones.....	15
13. Referencias Bibliográficas.....	16
14. Anexos.....	17

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo caracterizada por disfunción endotelial secundaria a un proceso autoinmune, el cual resulta en vasculopatía de vasos pequeños, disfunción fibroblástica, excesiva producción de colágeno y fibrosis tisular de piel y órganos ocasionando deterioro crónico en la calidad de vida e incremento en la mortalidad. ^(1,2,3)

La prevalencia e incidencia mundial de la ES no es del todo conocida debido a variaciones geográficas, étnicas, raciales, factores ambientales y factores genéticos, sin embargo la prevalencia reportada en Estados Unidos es de 242 casos por millón de habitantes por año con una incidencia 19.3 casos por cada millón de habitantes por año con una relación mujer/hombre: 4.6/1. ⁽¹⁾

Existe una gran variabilidad de manifestaciones de la ES a nivel del sistema respiratorio, sin embargo las dos más comunes son la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y la hipertensión pulmonar (HP) las cuales representan el 60% de las muertes en este grupo de pacientes. ⁽⁴⁾

El involucro del parénquima pulmonar a menudo aparece poco después del diagnóstico de ES observándose en un 25% de los pacientes dentro de los tres años posterior al diagnóstico, el 90% de los pacientes tienen anomalías intersticiales en la tomografía de alta resolución y del 40 al 75% presentan cambios en las pruebas de función respiratoria. ^(5,6)

Los fenotipos de la ES tienen diferentes mecanismos fisiopatológicos con diferentes factores pronósticos sobre el desarrollo de EPID y el curso de la enfermedad. El fenotipo cutáneo difuso (EScd) es el fenotipo más frecuente con una prevalencia de más del 50% de la EPID reportada en la literatura, el fenotipo limitado cutáneo (EScl) podría tener un riesgo de protección para desarrollar EPID debido a su baja prevalencia. ^(5,6,7) Sin embargo existe un grupo de pacientes con EPID con auto anticuerpos y características clínicas sutiles asociadas a ES que no reúnen los criterios de clasificación propuestos por la EULAR/ACR 2013⁽⁸⁾ para su definición. Este grupo de pacientes desde el punto de vista reumatológico

puede ser clasificado como ES sin escleroderma (ESse) o bien desde el punto de vista neumológico pueden ser clasificados con la propuesta reciente de la ERS/ATS 2015 como Neumonía intersticial con rasgos de autoinmunidad (IPAF por su siglas en inglés: Interstitial pneumonia with autoimmune features)⁽⁸⁾ (IPAF-ESse).⁽⁹⁾ Este grupo de pacientes es poco comprendido y se desconoce si la presencia de auto anticuerpos asociados y los rasgos clínicos sutiles tiene implicaciones de pronóstico diferentes a los fenotipos de ES con afección cutánea bien establecidos, en este proyecto se decidió referir a este último grupo como IPAF-ESse.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe un grupo de pacientes con EPID con auto anticuerpos asociados a ES y datos clínicos sutiles no suficientes para ser clasificados como ES. Se desconoce si este grupo es un verdadero fenotipo de la ES, sin embargo la presencia de auto anticuerpos asociados tiene implicaciones fisiopatológicas con mecanismo claros de autoinmunidad subyacentes. En la práctica clínica estos pacientes pueden ser tratados como Neumonía intersticial Idiopática por ejemplo Fibrosis Pulmonar Idiopática o pueden ser tratados como enfermedad autoinmune en forma sub óptima teniendo como consecuencia implicaciones pronosticas no favorables. Hasta este momento no existen estudios que comparen el grupo de pacientes afectados por EPID y auto anticuerpos asociados a ES con rasgos clínicos sutiles no suficientes para ser definidos a tener ES (IPAF-ESse) con los diferentes fenotipos con afección cutánea, tampoco se ha descrito el comportamiento de la EPID en los diferentes fenotipos.

3. JUSTIFICACION

En la actualidad no existen estudios que comparen el grupo de pacientes con EPID y auto anticuerpos asociados a ES (IPAF-ESse) con los diferentes fenotipos de la ES (difusa y limitada). El conocer las características clínicas y pronósticas de este grupo de pacientes permitirá establecer pautas de tratamiento, en especial medicamentos inmunomoduladores, ya que actualmente estos pacientes son tratados erróneamente como neumopatía intersticial idiopática al no cumplir con los criterios de clasificación del ACR/EULAR 2013.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la importancia del fenotipo de la ES incluyendo el grupo de pacientes con IPAF-ESse en la progresión de la EPID y la supervivencia de los pacientes afectados por enfermedad pulmonar intersticial difusa?

5. HIPÓTESIS

El fenotipo IPAF-ESse tiene una mayor progresión de la EPID y menor supervivencia que aquellos con fenotipos de ES con afectación cutánea (EScd y EScl).

6. OBJETIVOS

a. GENERAL

1. Comparar la progresión de la EPID y la supervivencia entre los diferentes fenotipos de la ES incluyendo el grupo de pacientes IPAF-ESse.

b. ESPECIFICOS

2. Comparar las diferencias clínicas entre los diferentes fenotipos de la ES incluyendo el grupo de pacientes IPAF-ESse.

2. Comparar las diferencias radiológicas entre los diferentes fenotipos de la ES incluyendo el grupo de pacientes IPAF-ESse.

3. Comparar las diferencias funcionales entre los diferentes fenotipos de la ES incluyendo el grupo de pacientes IPAF-ESse.

7. MATERIAL Y METODOS:

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte, observacional, de investigación clínica, analítico, retrospectivo

c. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población del estudio consistió en pacientes tratados en la clínica de enfermedades intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedad Respiratorias que figuraron en los registros consecutivos con el diagnóstico de EPID y ES basados en los criterios de clasificación de la ACR/EULAR 2013⁽⁸⁾ y pacientes con EPID e IPAF-ESse basados en la propuesta de clasificación de la ATS/ERS 2015⁽⁹⁾ evaluados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias a partir de enero 2006 hasta julio 2014.

1. Criterios de inclusión

- Pacientes con ES y EPID clasificados de acuerdo con los criterios de clasificación ACR / EULAR 2013⁽⁸⁾.
- Pacientes IPAF-ESse con auto anticuerpos asociados ES de acuerdo con criterios de clasificación ATS / ERS 2015⁽⁹⁾
- Pacientes con espirometría basal al diagnóstico de la EPID y de seguimiento hasta su última visita.
- Pacientes con tomografía de alta resolución (TCAR) de tórax basal en el momento del diagnóstico de EPID.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes con ES que superponen con otras enfermedades del tejido conectivo
- Pacientes con exacerbación aguda o inestabilidad hemodinámica en el momento del diagnóstico EPID.

c. METODOLOGIA

1. Procesamiento, presentación y análisis estadístico

De los pacientes incluidos se revisó el expediente clínico, pruebas funcionales y los estudios de tomografía del tórax basal. Un reumatólogo experimentado (JRS) validó los casos de ES y asignó dos grupos en relación al fenotipo de EScd y EScl basado en la propuesta de Leroy⁽⁷⁾. Un tercer grupo fue establecido con los pacientes afectados por EPID y auto anticuerpos asociados con ES y rasgos clínicos sutiles no suficientes para ser clasificados como ES (IPAF-ESse). Un neumólogo experimentado (HMT) reviso los estudios de tomografía basal para confirmar el diagnóstico de EPID, evaluar la extensión de la fibrosis y vidrios despulido finalmente clasifico el patrón de afección de la EPID.

2. Diseño estadístico

Se realizó una comparación de las características clínicas, funcionales y tomográficas entre los tres grupos del estudio (EScd, EScl e IPAF-ESse).

Las variables categóricas se compararon con la prueba de X² o la prueba exacta de Fisher según correspondió, mientras que las variables continuas con la prueba de ANOVA o la prueba de Kurskal-Wallis para muestras independientes acorde con la distribución de la variable.

Para definir progresión de la EPID consideramos un descenso irreversible en la FVC mayor del 10% en el tiempo de seguimiento hasta el momento del estudio. Para conocer el estado de supervivencia de los pacientes se asigno la ultima fecha de visita cercana al momento del estudio, los pacientes faltantes fueron buscados en la sección de defunciones del archivo del INER o bien se les contacto vía telefónica.

Se realizaron dos análisis de supervivencia, el primero para comparar la progresión de la EPID entre los tres grupos, el tiempo 0 se estableció con la fecha del diagnóstico de la EPID el tiempo de desenlace se estableció con la fecha en que se detectó progresión de la EPID basados en el descenso irreversible de la FVC mayor del 10%. El segundo para comparar la supervivencia entre los tres grupos, el tiempo 0 se estableció con la fecha de

diagnóstico de la EPID, el tiempo de desenlace se estableció con la fecha de la última visita o bien la fecha de defunción. Para el análisis de progresión de la EPID y la supervivencia entre los diferentes grupos se utilizó el método de Kaplan-Meier, la diferencia entre la media de supervivencia de los grupos se estimó a través de la prueba de Log Rank Test. Para estimar el hazard ratio (HR) se realizó un análisis univariado a través de la Regresión de Cox.

En todos los casos una diferencia estadísticamente significativa se consideró una $p < 0.05$.

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

a. Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Tabaquismo
- Diagnóstico de esclerosis sistémica cutánea difusa y esclerosis sistémica cutánea limitada, definida por LeRoy's.
- Diagnóstico neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF) con auto anticuerpos asociados a la ES, definida por ERS/ATS.
- Tiempo de síntomas previo al diagnóstico de EPID: Meses transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de diagnóstico de EPID.
- Anticuerpos antinucleares.
- Tratamiento utilizado durante la evolución de la EPID (Prednisona, Azatioprina, Micofenolato de Mofetilo, Ciclofosfamida).
- FEV1/FVC: Proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada.
- FVC: Capacidad vital forzada.
- DLCO: Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbón.
- PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial.
- SaO₂: Saturación arterial de oxígeno.
- PSAP: Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar.

- Extensión de la fibrosis: porcentaje de extensión del parénquima pulmonar total con presencia de imágenes reticulares intra e interlobulillares, áreas de panalización y quistes subpleurales en la TCAR.
- Índice de vidrio deslustrado: Áreas de incremento de la densidad del parénquima pulmonar con preservación de la vía aérea y márgenes de vasos.
- NINE: Neumopatía Intersticial No Específica.
- NIU: Neumopatía Intersticial Usual.
- BR-EPID: Bronquiolitis Respiratoria asociada a EPID.

b. Variables dependientes

- Progresión de la enfermedad pulmonar intersticial: caída irreversible en la FVC% mayor que el 10% del valor basal durante el seguimiento.
- Supervivencia: Vivo o defunción

9. IMPLICACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó de acuerdo con las BPC según se describen en las normas de la FDA (21 CFR partes 50, 54, 56 y 312) y en el documento “Directrices para las Buenas Prácticas Clínicas, E6 (R1)” de la ICH, del 10 de junio de 1996. Estas prácticas guardan coherencia con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (versión actual con el aval de la Agencia Europea de Medicamentos y la FDA de EE.UU.).

Debido al carácter retrospectivo y de revisión de expedientes clínicos no fue necesario un Consentimiento Informado

Declaración de confidencialidad

La información médica del paciente obtenida como resultado de este estudio se considera confidencial, y queda prohibida su divulgación a terceros. La confidencialidad del paciente se asegurará mediante el uso de números codificados para identificar al paciente.

10. RESULTADOS

Características generales

Se revisaron en total 83 expedientes de pacientes con EPID asociada a ES que cumplieron los criterios de clasificación de la ACR/EULAR 2013 y de IPAF/ES propuestos por la ATS/ERS 2015, de estos casos revisados 67 cumplieron con criterios de inclusión, 16 expedientes fueron eliminados por no contar con PFRs y seguimiento quedando un total de 51 pacientes los cuáles se distribuyeron de la siguiente manera: 13 pacientes en el grupo de EScd, 17 en EScl y 21 en IPAF-ESse. **Figura 1.**

La mayoría de las pacientes resultaron ser mujeres en todos los grupos de estudio (76% EScd, 82% EScl y 76% IPAF-ESse) con una mediana de edad similar entre los tres grupos de 59₊₉ para EScd, 62₊₁₄ y 61₊₁₁ para EScl e IPAF-ESse respectivamente. El tiempo de inicio de los síntomas respiratorios previo al diagnóstico de EPID fue discretamente mayor en el grupo de EScl con 30m (SD 12-48) y el título de ANAs mayor en el grupo EScd 1:2560 (SD 1280-2560) sin una diferencia estadística significativa. En cuanto al tratamiento farmacológico con inmunosupresores utilizados desde el momento diagnóstico de la EPID, el grupo IPAF-ESse fue el que registró mayor número de pacientes con uso de prednisona en un 95% con un valor estadísticamente significativo p 0.017, no se encontró diferencia entre los grupos con otros tratamiento inmunomoduladores como Micofenolato de Mofetilo, Azatioprina y Ciclofosfamida. **Cuadro 1**

Función pulmonar

En las pruebas de función pulmonar no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos en las variables; relación FEV1/FVC, FVC %, DLCO2 %, PaO2 y sO2. Todos ellos presentaron un patrón de restricción pulmonar moderadamente grave y un trastorno moderado de difusión de gases. La PSAP resulto mayor en el grupo de EScl sin diferencia estadística significativa entre los grupos. **Cuadro 2.**

Tomografía del Tórax

En el análisis tomográfico el patrón de afección intersticial más frecuente fue Neumonía Intersticial no Específica (NINE) encontrándose en un 100% de los casos de ESse, 77% en EScd y 76% en EScl. Seguido del patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU) en un 23% de los casos de EScd y 12% EScl. Se encontraron dos casos de Bronquiolitis respiratoria enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR-EPID) en el grupo de EScl. **Cuadro 3**

Progresión de la EPID

La frecuencia de progresión de la EPID en el grupo de EScd resulto en 5 pacientes (38%), en el grupo EScl 4 pacientes (23%) y en el grupo IPAF-ESse 10 pacientes (47%) sin diferencia estadística significativa $p = 0.308$. Sin embargo, la media de tiempo hasta la progresión de la EPID resulto menor en el grupo de IPAF-ESse 35 meses (IC 95% 46-82 meses) con respecto al grupo de EScd y EScl, 64 meses (IC 95% 46-82 meses) y 64 meses (IC 95% 54-75 meses) respectivamente, Log Rank 0.008. El hazard ratio (HR) para el grupo IPAF-ESse comparado contra los otros grupos resulto en 10.20 (IC 95% 1.224 a 85) $p = 0.032$. **(Figura 2 y cuadro 4)**

Mortalidad

Del grupo total de pacientes, 7 fallecieron para una mortalidad general del 13%, con una supervivencia media de 98 meses (IC 95% 88 a 108 meses). En el grupo IPAF-ESse se observo 6 defunciones, en el grupo EScl 1 defunción y no se observó defunciones en el grupo de EScd. La supervivencia media entre los grupos resulto con una diferencia estadísticamente significativa Log Rank 0.027. **(Figura 3, cuadro 5)** En el análisis univariado las variables que resultaron asociadas a mortalidad fueron: el fenotipo IPAF-ESse HR 10.20 (IC 95% 1.22 a 85) $p = 0.032$, la FVC (%B/Ref) basal 0.93 (IC 95% 0.89 a 0.97) $p = 0.002$, la extensión de la EPID en el estudio de TCAR basal HR 1.04 (IC 95% 1.00 a 1.08) $p = 0.042$ y la proporción de fibrosis en el estudio de TCAR basal HR 1.09 (IC 95% 1.02 a 1.17) $p = 0.009$. **(Cuadro 6)**. Debido al tamaño de la muestra no se realizó un análisis multivariado.

11. DISCUSIÓN

En la actualidad la EPID es la principal causa de mortalidad en pacientes con ES, durante algunos años han sido tema de estudio las características físicas y fisiopatológicas de la enfermedad en los fenotipos con afección cutánea e incluso se ha propuesto que quizá en el grupo con afección cutáneo limitado exista un papel protector importante en el desarrollo de la EPID. Recientemente se ha detectado un tercer fenotipo, aquel que tiene desarrollo de EPID con características clínicas sutiles de ES y auto anticuerpos positivos sin que cumplan con los criterios establecidos por la ACR/EULAR 2013 para la definición de ES pudiendo ser clasificado como IPAF acorde con la nueva propuesta de la ATS/ERS 2015 (IPAF-ESse).

En este trabajo nosotros hemos estudiado un grupo de pacientes de difícil diagnóstico (IPAF-ESse) con rasgos fuertes de autoinmunidad, por ejemplo el género femenino predominante, el patrón tomográfico de NINE y la positividad de anticuerpos antinucleares a títulos altos. Además, el patrón de inmunofluorescencia del tipo nucleolar y la presencia de autoanticuerpos específicos como son anti scl-70 y anticentrómero apoyan los mecanismo fisiopatológicos observados en pacientes con ES, datos consistentes con observaciones reportadas en la literatura reumatológica denominados como ESse y coinciden con las observaciones de Fisher y col. en pacientes con EPID ESse ⁽⁹⁾.

Este estudio es un análisis detallado sobre las características clínicas, funcionales y tomográficas de la ES en sus tres diferentes fenotipos (EScl, EScd e IPAF-ESse), se evaluó la progresión de la fibrosis mediante el seguimiento por PFRs y el riesgo de mortalidad en una cohorte prospectiva de 51 pacientes con diagnóstico de EPID y ES. Las principales conclusiones fueron; (A) No existen diferencias clínicas en cuanto a edad, género, antecedente de tabaquismo y tiempo de evolución de los síntomas respiratorios previo al diagnóstico de EPID en los tres fenotipos de ES. (B) El tratamiento inmunosupresor mas utilizado en el fenotipo IPAF-ESse fue la prednisona, probablemente debido a que previo al diagnóstico de ES en este grupo se administró el tratamiento con esteroides erróneamente ya que fueron tratados como Neumonía Intersticial de etiología desconocida al no cumplir con criterios definitorios para ES. (C) Las características funcionales basales y durante el seguimiento tanto en mecánica respiratoria como en intercambio gaseoso fueron similares en los tres grupos de estudio, a excepción una mayor

hipoxemia observada en el grupo que no presenta afección cutánea. (D) La extensión de la EPID y el % de fibrosis por TCAR los pacientes con IPAF-ESse resultó ser mas alto con respecto a los fenotipos con afección cutánea, si bien, no hubo una diferencia estadísticamente significativa atribuible al tamaño de la muestra, en el análisis de supervivencia la proporción de fibrosis en la TCAR resultó un factor pronóstico asociado a mortalidad. El patrón tomográfico que mas se presenta es el de Neumopatía Intersticial no Específica en los tres grupos. (E) De los 51 pacientes que se estudiaron, 19 presentaron progresión de la enfermedad, correspondiendo 45% al grupo IPAF-ESse, 6 de las 10 muertes registradas durante el seguimiento pertenece al grupo IPAF-ESse lo que corresponde al 60% del total traduciendo un riesgo mucho mas elevado de mortalidad a los que presentan este fenotipo. Este hallazgo resulta interesante dado que el tiempo de inicio de los síntomas respiratorios fue similar, por lo que creemos que diferentes mecanismo fisiopatológicos pueden estar implícitos.

Hasta el momento se desconocen los cambios fisiopatológicos relacionados al desarrollo de la EPID en los diferentes fenotipos, probablemente son multifactoriales y pueden implicar la patología en el desarrollo de la fibrosis. El conocimiento detallado sobre el curso y la evolución de la EPID en la ES es de crucial importancia para la detección temprana y el enfoque terapéutico. Poco se sabe sobre el desarrollo de anomalías estructurales, sin embargo este estudio demuestra que la progresión de la fibrosis se produjo de una manera mas acelerada en pacientes con poca o nula afección cutánea, independientemente de la duración de la enfermedad.

12. CONCLUSIONES:

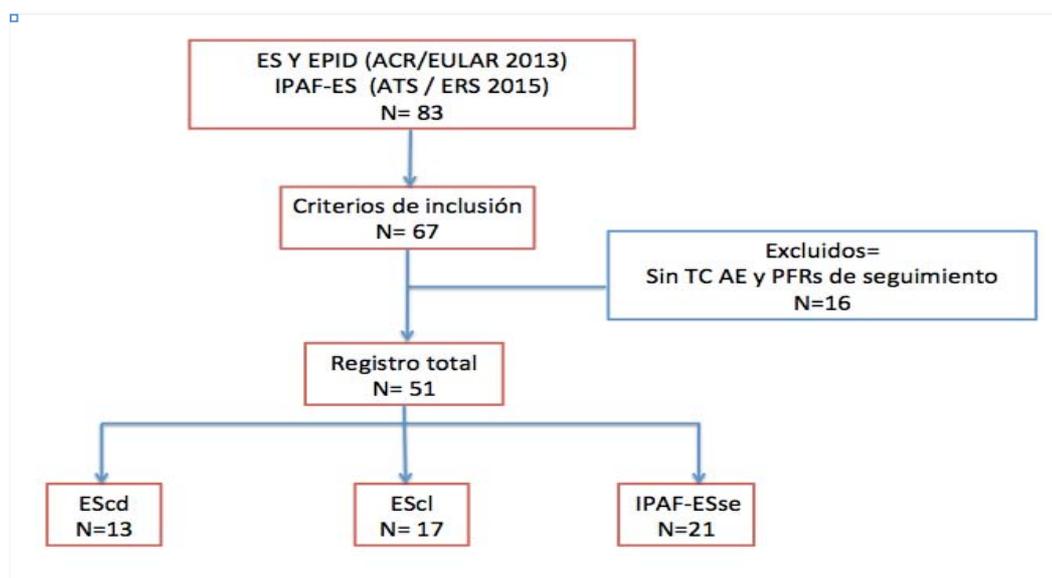
El fenotipo de ES juega un rol importante en el pronóstico de pacientes con EPI. Los pacientes con IPAF-ESse y autoanticuerpos asociados a ES tienen una mayor progresión de la EPI y mayor mortalidad, comparada con los fenotipos EScd y EScl. Las principales variables asociadas a mortalidad fueron el fenotipo IPAF, la FVC, la extensión total de la EPI y la extensión de la fibrosis.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Solomon J, Olson A, Fischer A. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013; 22:127, 6-19.
2. Hochberg, M. (2003). *Rheumatology*. California: Mosby
3. Michelle L. Harrisa and Antony Rosen: Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003, 15:778–784.
4. Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):940-4
5. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews.* 2011;10: 248-255.
6. Castelino FV, Varga J: Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):213
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5
8. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: an American College of Rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1747-55
9. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):976-87.

14. ANEXOS

FIGURA 1



ES= Esclerosis Sistémica, EPID= Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa, ACR= American College of Rheumatology, EULAR= European League Against Rheumatism, IPAF= Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features, ATS= American Thoracic Society, ERS= European Respiratory Society, EScd= Esclerosis sistémica cutáneo difusa, EScl= Esclerosis sistémica cutáneo limitada.

CUADRO 1

Características generales, n = 51				
	<i>EScd</i> (n = 13)	<i>EScl</i> (n = 17)	<i>IPAF-ESse</i> (n = 21)	<i>P</i>
Edad, años	54 ± 9	62 ± 14	61 ± 11	0.125
Género, F/M	10/3	14/3	16/5	0.914
Tabaquismo, n (%)	2 (15%)	4 (24%)	4 (19%)	0.909
Tiempo previo al diagnóstico de EPID, m (IR)	24 (6-36)	30 (12-48)	24 (10-48)	0.553
Títulos de ANA	2560 (1280-2560)	1280 (640-1280)	1260 (320-1280)	0.084
Linfocitos% en LBA, m (IR)	10 (8-14)	18 (15-23)	22 (8-44)	0.483
Prednisona, n (%)	7 (54%)	13 (76%)	20 (95%)	0.017
Azatioprina, n (%)	5 (39%)	12 (71%)	11 (52%)	0.206
Micofenolato de mofetilo, n (%)	12 (92%)	11 (65%)	17 (81%)	0.178
Ciclofosfamida, n (%)	6 (46%)	1 (6%)	2 (10%)	0.015
Progresión de la EPID, n (%)*	5 (38%)	4 (23%)	10 (47%)	0.308
Muertes, n (%)	0	1 (6%)	6 (29%)	0.042

EPID= Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa, ANA= Anticuerpos anti nucleares, LBA= Lavado bronquiolo alveolar

CUADRO 2

Características funcionales, n = 51				
	<i>EScd</i> (n = 13)	<i>EScl</i> (n = 17)	<i>IPAF (ESse)</i> (n = 21)	<i>P</i>
FVC/FEV1, %m (IR)	87 (84 a 89)	82 (75 a 88)	86 (83 a 92)	0.231
FVC, (% B/Ref)	69 ± 15	71 ± 18	66 ± 26	0.706
DL_{CO}, (% B/Ref)	43 ± 22	49 ± 20	46 ± 24	0.809
PaO₂ mmHg	55 ± 8	54 ± 6	48 ± 10	0.068
SO₂, %	89 (85 a 89)	85 (84 a 87)	87 (74 a 89)	0.359
PSAP, mmHg	41 (32 a 56)	50 (39 a 65)	41 (38 a 50)	0.343

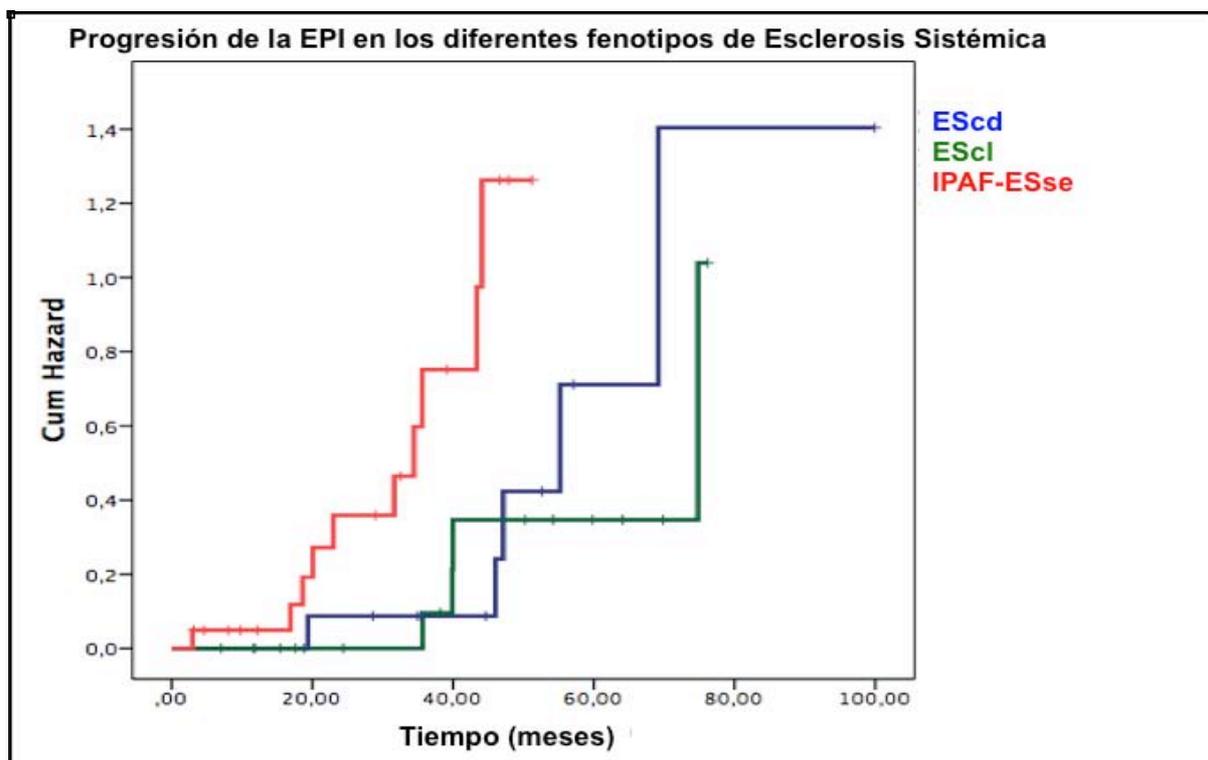
FVC= Capacidad vital forzada, FEV1= volumen espiratorio forzado al primer segundo, DLCO= Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbón, PaO₂= Presión parcial de oxígeno arterial, SaO₂= Saturación arterial de oxígeno, PSAP= Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar.

CUADRO 3

Características tomográficas, n = 51				
	<i>EScd</i> (n = 13)	<i>EScl</i> (n = 17)	<i>IPAF (ESse)</i> (n = 21)	<i>P</i>
Extensión fibrosis%	50 ± 23	55 ± 29	66 ± 18	0.130
Índice de vidrio deslustrado	35 ± 24	39 ± 24	46 ± 15	0.315
Índice de fibrosis	15 ± 14	16 ± 13	20 ± 8	0.370
Patrón				
NINE	10(77%)	13 (76%)	21 (100%)	0.027
NIU	3 (23%)	2 (12%)	0	0.053
BR-EPID	0	2 (12%)	0	0.168

NINE= Neumopatía Intersticial No Específica, NIU= Neumopatía Intersticial Usual, BR-EPID= Bronquiolitis Respiratoria asociada a EPID

FIGURA 1



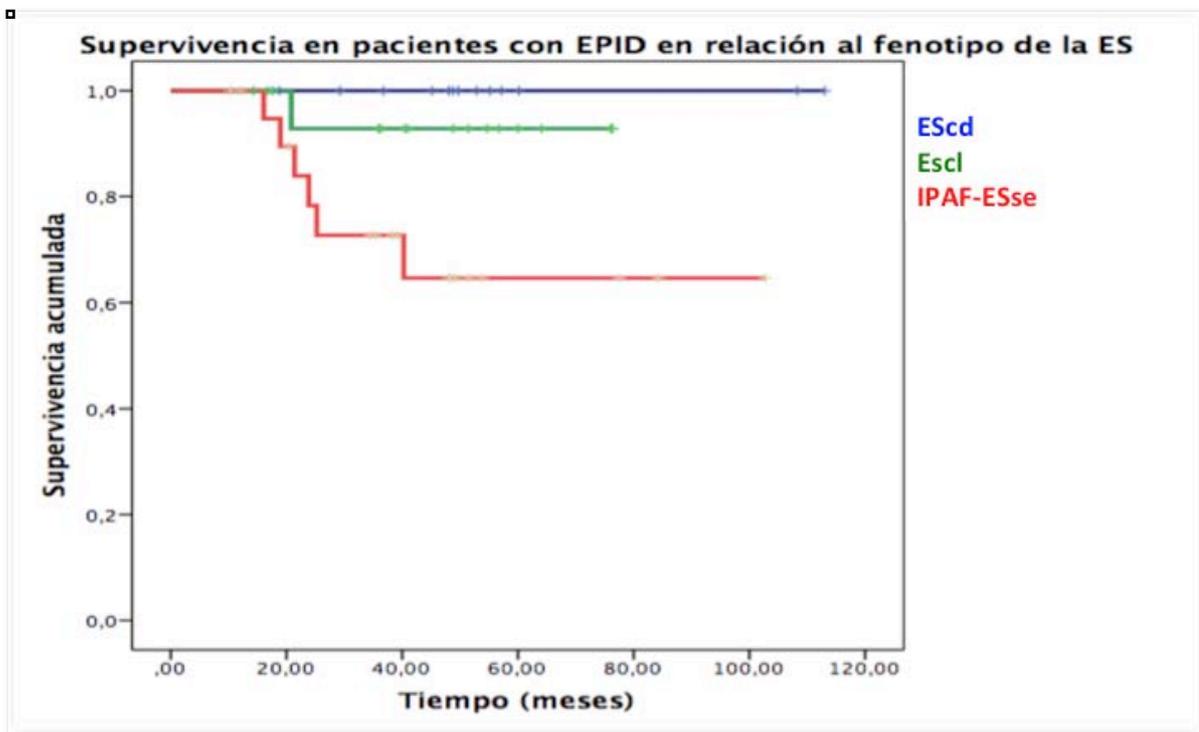
EScd= Esclerosis sistémica cutáneo difusa, EScl= Esclerosis sistémica cutáneo limitada, IPAF-ES= Interstitial pneumonia with autoimmune features- Escleroderma sin escleroderma

TABLA 4

Riesgo de progresión en los diferentes fenotipos de ES, n= 51				
Fenotipo	HR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
EScd	0.673	0.449	0.242	1.875
EScl	0.376	0.088	0.122	1.158
IPAF-ESse	4.15	0.007	1.483	11.616

EScd= Esclerosis sistémica cutáneo difusa, EScl= Esclerosis sistémica cutáneo limitada, IPAF-ES= Interstitial pneumonia with autoimmune features- Escleroderma sin escleroderma

FIGURA 2



EScd= Esclerosis sistémica cutáneo difusa, EScl= Esclerosis sistémica cutáneo limitada, IPAF-ES= Interstitial pneumonia with autoimmune features- Escleroderma sin escleroderma

TABLA 5

Riesgo de muerte en pacientes con EPID en los diferentes fenotipos de ES					
Fenotipo	HR	P	IC 95%		
			Inferior	Superior	
EScd	0.029	0.309	0	27.103	
EScl	0.334	0.311	0.040	2.779	
IPAF (ESse)	10.201	0.032	1.224	85.000	

EScd= Esclerosis sistémica cutáneo difusa, EScl= Esclerosis sistémica cutáneo limitada, IPAF-ES= Interstitial pneumonia with autoimmune features- Escleroderma sin escleroderma

CUADRO 6

Análisis univariado				
Variables asociadas a mortalidad				
			CI 95%	
Fenotipo	HR	P	Inferior	Superior
IPAF-ESse	10.201	0.032	1.224	85.000
FVC, (%B/Ref)	0.931	0.002	0.890	0.975
Extensión, %	1.043	0.042	1.002	1.087
Índice de fibrosis, %	1.096	0.009	1.023	1.173

IPAF-ES= Interstitial pneumonia with autoimmune features-Escleroderma sin escleroderma, FVC= Capacidad vital forzada

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"
Clínica de enfermedades intersticiales del pulmón

NUMERO DE PACIENTE: _____

Nombre: _____
 Generó: Masculino Femenino
 Edad (años) _____
 Expediente: _____
 Domicilio: _____
 Fecha de nacimiento: _____
 Teléfono (lada): _____
 Teléfono 2: _____
 Teléfono 3: _____
 Lugar de Residencia _____
 Ocupación: _____

Tabaquismo:

Actual: Si No
 Exfumador Si No Meses/años ____/____
 Nunca fumador Si No
 Índice tabáquico ((Número de cigarros por día x número de años de consumo)/20): _____

Enfermedad autoinmune: Si No cual _____ fecha de diagnóstico _____ fecha de ultima cita _____
 Subtipo: SScD SScL SScSE SScND

Comorbilidad		
Comorbilidad	Fecha de diagnóstico	Controlada
		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

4) Padecimiento Actual

Tiempo de inicio de síntomas y signos respiratorios previos al diagnóstico:

LSíntoma	Fecha de inicio	Curso
Tos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Expectoración	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Lipotimia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Sincope	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Edema de msps	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Disnea	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Acropaquias	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
E. Crepitantes	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Puntaje Rodnan		

Síntomas sistémicos (búsqueda de Enfermedad del tejido conjuntivo)			
Síntoma		Fecha de inicio	Curso
Poliartralgias	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Artritis	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Rigidez matutina >30 min.	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Fenómeno de raynaud	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Alopecia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Pérdida de peso	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Xerostomía	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Xeroftalmia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Fotosensibilidad	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Ulceras orales	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Rash	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Eritema malar	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Gotrón	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Manos de mecánico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Esclerodactilia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Edema de manos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Debilidad muscular proximal	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Regurgitación (ERGE)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Epigastralgia (ERGE)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Pirosis (ERGE)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Disfagia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Fiebre	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Datos de neuropatía periférica	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>
Telangiectasias	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		intermitente <input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/>

5) Pruebas de autoinmunidad y de laboratorio importantes

		Patrón	Título / valor	Fecha
ANA(1)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
ANA(2)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
ANCA	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti-MPO	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti-PR3	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti-MBG	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti-CCP	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti-RO	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti-La	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
FR	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti scl 70	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti-U1-RNP	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti-SM	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti DNA dc	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti Ro	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti La	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Anti JO 1	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
VSG	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
PCR	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Ag Aviario (DO)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Albumina	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Globulinas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
IgG	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
IgM	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
IgE	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
IgA	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
CPK	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
DHL	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Linfocitos suero	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Eosinofilos suero	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Sistema nucleolar	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Perfil de miopatías	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			

4) Pruebas de función pulmonar y hemodinamia

	DATOS FUNCIONALES	<i>Fecha</i>						
Mecánica pulmonar	FVC (L)							
	FVC % (pred):							
	FEV1 (L)							
	FEV1 % (pred):							
	FV1/FVC %:							
Pruebas de difusión de gases	DLCO (valor absoluto)							
	DLCO % (pred)							
	DLCOadj(valor absoluto)							
	DLCOadj % (pred)							
	pCO2 mmHg							
	paO2 mmHg							
	EB							
	Bicarbonato							
	SO2%							
	G (A-a)							
Caminata de 6 minutos	sO2 basal							
	sO2 final							
	Distancia recorrida metros							
Ecocardiograma TT	PSAP							
	TAPSE							

Tiempo (meses) entre basal y ultimas PFRs: _____

5) Estudios de patología

Lavado bronquiolo alveolar Si No fecha del estudio _____ Número de lavado ___

Celularidad	Porcentaje
Células contadas	
Epiteliales	
Macrófagos	
Neutrófilos	
Eosinófilos	
Linfocitos	

Biopsia pulmonar quirúrgica Si No Numero de biopsia _____

Hallazgos: _____

Capilaroscopia Si No

Dilatación de asas capilares Si No

Destrucción de asas capilares Si No

6) Tomografía de alta resolución inicial

Fecha de estudio basal: _____

Fecha de estudio última: _____

Fechas de estudios seguimiento: _____

Tiempo (meses) entre basal y última TAC: _____

Patrón tomográfico predominante: _____

Patrón tomográfico secundario: _____

9) Evolución

Exacerbaciones y fecha/ año: _____

Exacerbaciones totales: _____

Causa de exacerbación: _____

Hospitalización y fecha: _____

ESTABLES:

MEJOR:

PEOR:

10) Tratamiento

Fármacos especializados (corticoesteroides sistémicos, inmunosupresores y/o antifibrosantes)				
Fármaco	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Tiempo total de duración	Respuesta
				Progresión <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/>
				Progresión <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/>
				Progresión <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/>
				Progresión <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/>
				Progresión <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/>
				Progresión <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/>
				Progresión <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/>

11) **Vivo** Si No

Defunción Si No

Defunción relacionada a SSc: Si No

Fecha de defunción: _____

Causa de defunción: _____

11) Reporte de Tomografía de Alta Resolución

Fecha del estudio	
Patrón predominante	
Patrón secundario	
<i>Datos asociados a fibrosis pulmonar</i>	
Panalización	
Engrosamiento septal irregular	
Engrosamiento intralobulillar irregular	
Bronquiectasias por tracción	
Bronquioloectasias por tracción	
Perdida del volumen pulmonar	
Engrosamiento del intersticio axial (peribronco-vascular)	
<i>Datos asociados a inflamación pulmonar</i>	
Vidrio despulido	
Consolidación	
Nódulos centrolobulilares mal definidos	
Engrosamiento septal regular	
Nódulos pulmonares bien definidos	
<i>Datos asociados a afección de la vía aérea</i>	
Árbol en gemación	
Atenuación en mosaico en la espiración	
Aumento del volumen pulmonar	
<i>Extensión y distribución</i>	
Predomina en región superior	
Predomina en región inferior	
Difuso (superior e inferior)	
Predomina pulmón derecho	
Predomina pulmón izquierdo	
Difuso (ambos lados)	
Central	
Periférica	
Difusa (central y periférica)	
% Extensión	
Score Goh	

12) Extensión de la fibrosis. Índice de Gho

	Afección total %	Vidrio Despulido %	Fibrosis %
A			
B			
C			
D			
E			
Total			

A) A nivel del nacimiento de los grandes vasos, B) A nivel de la carina principal, C) a nivel de la confluencia de las venas pulmonares, D) entre C y E, E) Inmediato a las cúpula diafragmática.