UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS MÉDICAS

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS E IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS DE RIESGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL CON POSITIVIDAD A ANTICUERPOS ASOCIADOS A ESCLEROSIS SISTÉMICA

MODALIDAD DE GRADUACIÓN POR TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
KARLA LORENA CHACÓN ABRIL

TUTOR PRINCIPAL:
DR. JORGE ROJAS-SERRANO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DR. ROGELIO PEREZ-PADILLA
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DR. ESPIRIDIÓN RAMOS-MARTÍNEZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Ciudad Universitaria, CD.MX., OCTUBRE DEL 2024

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

A Dios, el dueño de mi vida
A mis padres por su apoyo incondicional
A mi esposo por su amor y lealtad
Al Dr. Rojas por enseñarme que no se debe ser
"*ajonjolí de todos los moles"* y marcar siempre la diferencia.

Tabla de contenido

Resumen 1

Antecedentes 5

Planteamiento del problema 15

Justificación 17

Objetivos 18

Hipótesis alterna 20

Metodología 21

Resultados 27

Conclusiones 36

Referencias 37

Tablas 47

Anexos 64

Resumen

Introducción: La Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) es una patología compleja, cuyo abordaje debe incluir la búsqueda de autoinmunidad subyacente ,ya que esto mejora su pronóstico. Este trabajo tiene por intención describir las manifestaciones clínicas y pulmonares de una cohorte de sujetos con EPID y postivos a anticuerpos de esclerosis sistémica, además de estimar la mortalidad e incidencia de la enfermedad pulmonar fibrosante progresiva (EPFP) e identificar las variantes HLA-DRB asociadas de una cohorte de pacientes con EPID y anticuerpos positivos para ES.

Métodos: Estudio de cohorte en la que se incluyeron sujetos con EPID diagnosticada por TACAR o biopsia, y positivos a anticuerpos de ES. Los pacientes fueron atendidos por un equipo multidisciplinario conformado por neumólogos y reumatólogos. A todos se les realizó dos pruebas de función respiratoria por año (espirometría y DLCO) o de acuerdo con su evolución clínica. Se evaluó la extensión de la fibrosis e inflamación en la TACAR basal usando el puntaje de Goh. Los pacientes recibieron tratamiento de acuerdo con el criterio del médico a su cargo, con inmunosupresores y/o antifibrosantes. Para el análisis de supervivencia se usó un desenlace compuesto: muerte y/o progresión pulmonar (caída absoluta de la CVF≥5% y/o DLCO≥10%). El estudio fue aprobado por el comité de ética local (C07-23).

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes con EPID y anticuerpos positivos para ES. Solo 32.5% cumplieron criterios de clasificación para ES ACR/EULAR y 43.21% criterios para IPAF ERS/ATS. Treinta y nueve de 72 pacientes (54.16%) cumplieron el desenlace compuesto, de los cuales 35 con EPFP y cuatro con EPFP y muerte. El patrón tomográfico más frecuente

fue la NINE y no hubo diferencia en la progresión entre los pacientes que cumplieron criterios de clasificación para ES y los que no. HLA-DRB1*07 se encontró protector para cumplir criterios de clasificación para ES y progresión, mientras que HLA-DRB*11 mostró tendencia a la significancia para riesgo de progresión en el análisis de supervivencia.

Conclusiones: Los pacientes con EPID positivos a anticuerpos de ES tienen un comportamiento clínico y curso de la enfermedad que no es diferente de los pacientes que sí cumplen los criterios para ES ACR/EULAR 2013, por lo que la presencia de anticuerpos de ES en el contexto de IPAF debe ser considerado como un estrato similar a ES. En cuanto a las variables genéticas este estudio confirma la asociación protectora de HLA-DRB1*07 para cumplir los criterios de clasificación para Esclerosis Sistémica.

Abstract

Introduction: Diffuse Interstitial Lung Disease (ILD) is a complex pathology, and its management should include the search for underlying autoimmunity as this improves prognosis. This study aims to describe the clinical and pulmonary manifestations of a cohort of subjects with ILD and positive antibodies for systemic sclerosis. Additionally, it aims to estimate mortality and incidence of progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) and identify the associated HLA-DRB variants in a cohort of patients with ILD and positive antibodies for systemic sclerosis (SS).

Methods: A cohort study was conducted, including subjects with ILD diagnosed by HRCT or biopsy and positive antibodies for systemic sclerosis. The patients were treated by a multidisciplinary team of pulmonologists and rheumatologists. All patients underwent two respiratory function tests per year (spirometry and DLCO) or based on their clinical evolution. The extent of fibrosis and inflammation was evaluated in the baseline HRCT using the Goh score. Patients received treatment according to their attending physician's criteria, with immunosuppressants and/or antifibrotics. For survival analysis, a composite outcome was used: death and/or pulmonary progression (absolute drop in CVF ≥5% and/or DLCO ≥10%). The study was approved by the local ethics committee (C07-23).

Results: 80 patients with ILD and positive antibodies for SS were included. Only 32.5% met the classification criteria for SS ACR/EULAR, and 43.21% met the criteria for IPAF ERS/ATS. Thirty-nine out of 72 patients (54.16%) met the composite outcome, 35 with PF-ILD and four with both PF-ILD and death. The most frequent radiographic pattern was NSIP, and

there was no difference in progression between patients who met the classification criteria for SS and those who did not. HLA-DRB107 was found to be protective against meeting the classification criteria for SS and progression, while HLA-DRB11 showed a trend towards significance for risk of progression in the survival analysis.

Conclusions: Patients with ILD who are positive for SS antibodies have a clinical behavior and disease course like those who meet the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis. Therefore, SS antibodies in the context of IPAF should be considered a similar stratum to systemic sclerosis. Regarding genetic variables, this study confirms the protective association of HLA-DRB1*07 against meeting the classification criteria for systemic sclerosis.

Antecedentes

Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa y autoinmunidad

El término de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) se refiere a un conjunto heterogéneo de enfermedades del parénquima pulmonar que se caracterizan por la presencia de grados variables de inflamación y/o fibrosis en el intersticio pulmonar. La EPID se puede clasificar de acuerdo con sus características clínicas, serológicas, radiográficas e histopatológicas en cinco grandes grupos: 1) EPID relacionada a enfermedad primaria (p. ej. Sarcoidosis, neumonía eosinofílica, proteinosis alveolar, etc.), 2) la relacionada a exposición ambiental por sustancias inorgánicas como las neumoconiosis o por partículas orgánicas como las neumonitis por hipersensibilidad, 3) la inducida por fármacos, drogas o radiación, 4) la asociada a Enfermedades Autoinmunes del Tejido Conectivo (EATC) incluyendo la Esclerosis Sistémica (ES) (4) y 5) las idiopáticas (p. ej. Fibrosis Pulmonar idiopática, FPI) (1) (2).

La evaluación del paciente con EPID debe ser multidisciplinaria con la participación del neumólogo, reumatólogo, radiólogo y patólogo, incluyendo los datos de una historia clínica y exploración física detalladas, pruebas de función respiratoria, tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) y biopsia pulmonar cuando esté indicada. El principal objetivo del enfoque multidisciplinario es establecer el diagnóstico más preciso y distinguir una EPID idiopática de una EPID con una causa identificable, como las secundarias a autoinmunidad(3).

Los pacientes con EPID-EATC tienen menor mortalidad y un pronóstico más favorable. En una cohorte coreana, los pacientes con EPID-EATC tuvieron mayor supervivencia comparados contra los idiopáticos (mediana de supervivencia de 131 meses *Vs* 80.5 meses, ($p < 0.0001$) y esta mayor supervivencia fue independiente de una mayor prevalencia de patrón de Neumonía Intersticial No Especifica (NINE) en el grupo de EPID-EATC (4). Otros estudios de cohorte han descrito resultados similares, con mediana de supervivencia de 6.5 años en el grupo de sujetos con EPID-EATC comparados contra una mediana de supervivencia de 3.1 años ($p = 0.0043$) en los pacientes con FPI (5). La evidencia actual sugiere que en general, los pacientes con un trasfondo de autoinmunidad tienen mejor pronóstico que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial idiopática.

Las clínicas especializadas en EPID identifican EATC en el 30% de los pacientes evaluados por primera vez (3); esta cifra aumenta un 20 a 50% más, si se consideran también los sujetos que, aunque no cumplen los criterios de clasificación para una EATC bien definida, tienen características de autoinmunidad ya sea clínica o serológica. Esto se replicó de manera consistente en diversos centros (6) (7) (8); resaltando la necesidad de unificar la definición para EPID-EATC.

Por esto, en el 2015, a través de un trabajo conjunto de la ERS/ATS (European Respiratory Society/American Thoracic Society se propusieron los criterios de Neumonía Intersticial con Rasgos de Autoinmunidad (NIRA) para clasificar a los pacientes con EPID y además, manifestaciones clínicas extrapulmonares de autoinmunidad y/o anticuerpos específicos positivos (9). Esta clasificación permite la definición operacional de estos pacientes en áreas de investigación; sin embargo, incluye sujetos con manifestaciones clínicas y/o serológicas

de enfermedades muy diferentes entre sí como Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerosis Sistémica (ES), Síndrome de Sjögren (SSj), Dermatomiositis/Polimiositis (DM/PM), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), Síndrome Anti-sintetasa (SAS) y Artritis Reumatoide (AR). Otra de sus limitaciones es la exclusión del grupo de pacientes con positividad a ANCA, cuya prevalencia en pacientes con reciente diagnóstico de EPID es de 4-36% y que se asocia a un peor pronóstico (10).

Otro obstáculo para reconocer autoinmunidad subyacente en EPID, es la factibilidad para titular anticuerpos en la práctica clínica, debido a los complejos procedimientos técnicos requeridos para la inmunoprecipitación (IP) que, durante mucho tiempo fue la única técnica disponible y se le considera el estándar de oro. De manera reciente, se encuentran disponibles kits comerciales de inmunoblot (IB), que evalúan de manera simultánea múltiples autoanticuerpos. Esta técnica laboratorial ha sido comparada con respecto a su sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud, contra el estándar de oro (inmunoprecipitación), en estos estudios, se ha demostrado una buena especificidad, menor sensibilidad y una excelente razón de verosimilitud positiva (11) (12).

Los criterios de NIRA tienen la desventaja de incluir sujetos clínica, serológica y morfológicamente muy heterogéneos bajo la misma definición; por ejemplo, sujetos con anticuerpos positivos para ES y con un patrón de NINE que no cumplan criterios de clasificación para ES, pueden ser clasificados como NIRA de la misma manera que un sujeto con una Neumonía Organizada (NO) y anticuerpos positivos para Síndrome Anti-sintetasa, que no cumplan criterios de clasificación para una Miopatía Inflamatoria. El problema de esto es que estos sujetos tienen un pronóstico y tratamientos diferentes: mientras en el

sujeto con la NO esperamos una mejoría de la función pulmonar en el 80% de los casos, en los sujetos de fenotipo NINE con serología para ES, esperamos que alrededor de un 67% se comporte como una enfermedad pulmonar fibrosante progresiva (EPFP) (13) (14) (15).

Esclerosis Sistémica, anticuerpos de Esclerosis Sistémica y Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

La ES es una enfermedad autoinmune compleja y heterogénea caracterizada por vasculopatía y disfunción de los fibroblastos, que lleva al depósito incrementado de matriz extracelular con fibrosis del tejido. La prevalencia de esta enfermedad es baja; pero se le considera la enfermedad reumatológica de mayor mortalidad derivada de sus complicaciones cardiopulmonares (16).

La EPID se ha estimado entre el 65 al 91% de los pacientes con ES, de acuerdo con el método de detección (17) (18). El patrón tomográfico más común en EPID-ES es de NINE (80%) patrón tomográfico caracterizado por la presencia de opacidades en vidrio esmerilado de distribución predominantemente peribroncovascular sin compromiso subpleural. La NINE es fibrótica cuando además existe reticulación, bronquiectasias y bronquioloectasias de tracción con la misma distribución (19). El patrón NIU se observa en <10% de los pacientes. Otros hallazgos sugerentes de ES en la tomografía son: esófago dilatado, incluso con nivel hidroaéreo, cambios asociados con microaspiración crónica y arteria pulmonar dilatada y/o hipertrofia ventricular derecha (16) (20). Los pacientes con EPID asociada a Esclerosis Sistémica tienen un comportamiento con alta incidencia de EPFP, en la cohorte EUSTAR 30%

experimentaron progresión al año y 67% en algún momento durante 5 años de seguimiento (21) (15).

Los anticuerpos específicos en la ES son detectables en el 80-90% de los sujetos y se reconoce su utilidad como biomarcadores para determinar diferentes grupos clínicos, estratificar a los pacientes en grupos más homogéneos y están fuertemente asociados con las manifestaciones clínicas y el pronóstico (22).

Los criterios de clasificación para ES fueron revisados en el año 2013 por ACR/EULAR (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism),* estos criterios tienen una sensibilidad del 91% y especificidad del 92% para el diagnóstico de ES. Sin embargo, cuando se analizaron en la práctica clínica, su sensibilidad disminuyó al 56.3% cuando la ES fue leve/temprana, ya que las manifestaciones predominantes en estos pacientes fueron el fenómeno de Raynaud, la presencia de autoanticuerpos específicos y patrón esclerodermiforme en la capilaroscopia (23), por lo que quizá estos criterios sean de menor utilidad en la evolución de pacientes con formas incipientes de la enfermedad (24).

Los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2013 incluyen tres anticuerpos séricos: anti-topoisomerasa I (anti-Topo I), anti-centrómero (ACA) y anti-ARN polimerasa III (antiRNAP3) (24); por otra parte, la clasificación de NIRA de la ERS/ATS, incluye en el dominio serológico: ANA patrón centromérico y ANA patrón nucleolar a cualquier título, anti-Topo I y anti-Pm-Scl (9). Cada vez con más fuerza otros autoanticuerpos han sido descritos y asociados a EPID como: Anti-Th/To, Anti-Pm/Scl, Anti-Nor90 o Anti-U3RNP (16); ninguno de estos sistemas

de clasificación incluye pacientes con positividad para otros anticuerpos específicos de ES como anti-Th/To, anti-U3 RNP y anti-Nor90.

Anti-Topoisomerasa I (ATA)

ATA es un anticuerpos específico de ES que se dirige contra la topoisomerasa de ADN de tipo I que es una proteína nuclear de 70-100 kD; su frecuencia varía según la variante cutánea, siendo positivo en el 30% de pacientes con ES difusa (ESd) y en el 13% de los pacientes con ES limitada (ESl) (25). ATA está asociado con compromiso cutáneo difuso con puntajes de Rodnan más altos, úlceras digitales y una progresión más rápida de EPID (11); en la cohorte GENISOS de 266 pacientes la presencia de ATA estuvo asociada con niveles más bajos de CVF *($p<0.001$)* y una tasa de disminución acelerada de la CVF dentro de los primeros tres años del diagnóstico *($p=002$) (26).*

Anti-Centrómero (ACA)

ACA es un anticuerpo encontrado en 2% de los pacientes con ESd y 38% de los pacientes con ESl (25). El anticuerpo está dirigido contra tres proteínas del centrómero CENP-A, B y C. CENP-B es el epítopo mayor y está localizado en la parte central del cinetocoro. Clínicamente está asociado con compromiso cutáneo limitado, fenómeno de Raynaud de larga duración, úlceras digitales, calcinosis, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias. En cuanto a los desenlaces cardiopulmonares, ACA está fuertemente relacionado con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que es la principal causa de muerte en este subgrupo de pacientes (11). La incidencia de EPID es significativamente diferente según el subgrupo de pacientes 15% para ESd con ACA+ vs. 3% para ESl con ACA+ (27).

Anti-ARN polimerasa III (antiRNAP3)

Anti-ARN polimerasa III (antiRNAP3) es un anticuerpo específico de ES que se presenta con una frecuencia variable dependiendo de la zona geográfica 8% (11-14%) (28), se dirige contra dos diferentes subunidades: RP-155 que es el epítopo inmunodominante de mayor tamaño y RP-11. Aunque los anticuerpos dirigidos contra la subunidad RP-11 tienen una especificidad del 100% son menos sensibles (S= 5.2%) que aquellos contra RP-155 (S=5.7%) por lo que no parecen mejorar la utilidad diagnóstica de anti RP-155 (29).

Las asociaciones clínicas de la positividad de antiRNAP3 han sido consistentes con compromiso cutáneo difuso, crisis renal, contracturas articulares, malignidad y ectasia vascular del antro gástrico (GAVE) (25) (30) (31) (32); sin embargo el rol de antiRNAP3 en EPID no ha sido completamente explorado y los resultados publicados al respecto son contradictorios. Algunos estudios han descrito una asociación negativa entre la positividad de antiRNAP3 y la presencia de EPID (25) (33); sin embargo, otros han encontrado una prevalencia de hasta 41% de EPID en este grupo de pacientes (34).

Anti-U3RNP

También llamado Anti-Fibrilarina, es detectado en el 5-15% de los pacientes con ES; este anticuerpo se dirige contra la proteína de 34 kDa de la U3 del complejo macromolecular de ribonucleoproteínas nucleolares. Su presencia se asocia con un fenotipo caracterizado por: sexo masculino, ascendencia afroamericana, jóvenes al diagnóstico y un elevado riesgo de compromiso gastrointestinal o HAP (11). En un estudio que incluyó 55 pacientes positivos para Anti-U3RNP (42 con ES y 13 sin ES), cuando se compararon solo los pacientes con ES:

42 Anti-U3RNP + vs. 83 Anti-U3RNP – , la prevalencia de EPID fue mayor en el primer grupo (47.4% vs. 29.1%, p = 0.0526) (35).

Anti-Th/To

Son anticuerpos dirigidos contra componentes proteicos del complejo RMRP (RNA Component of Mitochondrial RNA processing Endoribonuclease), que son autoantígenos localizados en el nucleolo, los autoantígeno mayores descritos son Rpp25, Rpp38 y hPop1; Anti-Th/To reconoce específicamente dos endoribonucleasas: la ribonucleoproteína 7-2/MRP-RNP (Th) y la ribonucleasa 8-2/RNP (To) (36) (37). La prevalencia de este anticuerpo varía entre el 1 al 13% y se caracterizan por un fenotipo cutáneo limitado y la presencia de HAP y/o EPID (38).

Anti-Nor90

Anti-Nor90 (Nucleolar Organize Regions) es un anticuerpo dirigido contra hUBF4 (Human Upstream-binding Factor 4) que es un factor de transcripción del ARN ribosomal, su prevalencia es baja (aproximadamente 5%) y tienen una asociación clínica con un fenotipo cuatáneo limitado, puntaje de Rodnan modificado bajo y protección frente a manifestaciones gastrointestinales (39). Un estudio griego reportó asociación entre la positividad de Anti-Nor90 y EPID (6/8 pacientes , p = 0.013) (40).

Anti-Pm/Scl 75 y Anti-Pm/Scl 100

Son anticuerpos dirigidos contra un complejo macromolecular crucial en la regulación del ARN denominado exosoma humano y son anticuerpos no específicos ya que pueden encontrarse en pacientes con ES, pero también (DM/PM) y en la superposición

Escleromiositis. Su prevalencia del 4% fue reportada en la base de datos de EUSTAR y clínicamente se asocia con una mayor frecuencia de miositis, EPID, calcinosis y manifestaciones cutáneas de DM comparado con otros pacientes con ES (41) (42) (43).

Variantes HLA, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa y anticuerpos de Esclerosis Sistémica

La inmunogenética permite a través de la interacción de la genética, la inmunología y la biología molecular identificar los factores genéticos que modulan la respuesta inmune e impactan el riesgo y progresión de la enfermedad. Los genes involucrados pueden ser jerárquicamente categorizados como: regiones de genes asociados a HLA, regiones de genes no asociados a HLA, genes involucrados en las regulación de la síntesis de citocinas y genes involucrados en la regulación de las vías de señalización (44).

El efecto genético predominante para ES dentro de la región del antígeno leucocítico humano (HLA) está bien descrito); los estudios por asociación de genoma completo (GWAS) han confirmado que es el loci de susceptibilidad más importante. El locus responsable de codificar para el HLA está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 en la banda 6p21.3 y existen tres subregiones principales: clase I, II y III.

Los genes de clase I codifican la cadena polipeptídica α de la molécula de HLA clase I, y su cadena β es codificada fuera de la región por un gen en el cromosoma 15; el HLA de clase I es expresado por la mayoría de las células y su nivel de expresión varía dependiendo del tejido. El HLA de clase II;< en cambio, se expresa principalmente en la superficie de las células inmunocompetentes como células presentadoras de antígeno, células dendríticas,

linfocitos B, linfocitos T y macrófagos. La función principal del HLA es presentar los péptidos antigénicos en la superficie celular para que sean reconocidos por clonas reactivas de linfocitos T (45).

Las asociaciones de la región del HLA corresponden a subgrupos de pacientes con un tipo de anticuerpo en específico; así, en relación con la positividad de anti-Topo I se ha descrito HLA-DRB1*11 independientemente del grupo étnico estudiado (hispano, afroamericanos y blancos), pero también existen diferencias según la etnia y positividad a anti-Topo I: en blancos y afroamericanos HLA-DRB1*1101 y en hispanos HLA-DRB1*1104 y HLA-DQB1*0402. En el mismo estudio ACA fue asociado con HLA-DRB1*01, HLA-DRB1 y HLA-DQB1*0501 en blancos e hispanos (22) (46).

Existen varios alelos de HLA que han sido asociados con EPID-ES como HLA-DRB1*11 reportado en población proveniente del Reino Unido, España y Sudáfrica (47) (48) (49), HLA-DRB5*0105 en japoneses (50) y HLA-DRB1*0301 en chinos (51). En mexicanos se ha descrito a HLA-DRB1*11:04 y HLA-DRB1*01 como variantes de susceptibilidad para desarrollar ES; sin embargo, en este estudio no hubieron diferencias significativas entre la presencia o no de EPID (52).

Planteamiento del problema

La identificación de la autoinmunidad en el contexto de la EPID es relevante, ya que el grupo de sujetos con autoinmunidad tienen mejor pronóstico al compararse con las EPID idiopáticas. La evaluación de la autoinmunidad, sin embargo, no es sencilla ya que muchos de los sujetos con características autoinmunes no cumplen criterios de clasificación para enfermedades bien definidas por criterios de clasificación. Por otra parte, en los últimos 10 años, se dispone de nuevas tecnologías que permiten evaluar para la presencia de autoanticuerpos que anteriormente no era posible medirlos más que en unos cuantos centros en el mundo. De esta manera, la identificación de procesos de autoinmunidad en los pacientes con EPID sigue siendo un proceso en evolución, que va desde conocer si anticuerpos asociados con esclerosis sistémica como Th/To, Nor90, anti fibrilarina, anti RNA polimerasa, además de los que tradicionalmente se asociación con EPID como el anti topoisomerasa I y anti centrómero, están presentes en los pacientes con EPID, si su presencia se asocia a que cumplan criterios de clasificación de ES o IPAF, si se asocian a un patrón de tomografía de alta resolución de tórax, y si tienen un peso en el pronóstico. Además, es relevante desde el punto de vista fisiopatológico conocer si existe una asociación entre la presencia de estos anticuerpos y los genes del sistema HLA región DRB.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores de pronóstico y las variantes genéticas de riesgo para muerte y Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva en pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa con positividad a anticuerpos asociados a Esclerosis Sistémica?

Justificación

La EPID-ES representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con esta enfermedad autoinmune. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la EPID sigue siendo una condición con alta probabilidad de progresión y mortalidad, lo que subraya la necesidad urgente de mejorar la comprensión de su fisiopatología y sus correlaciones clínicas. Actualmente, nos encontramos en una fase predominantemente descriptiva en el estudio de esta patología, donde la caracterización detallada de las manifestaciones clínicas y su evolución es crucial para establecer un pronóstico más preciso.

El conocimiento de los patrones clínicos y de progresión de la EPID en pacientes con anticuerpos específicos para ES en el contexto de EPID nos permitirá identificar marcadores de pronóstico para optimizar el manejo clínico de estos pacientes y formular asociaciones entre las características clínicas, la fisiopatología subyacente y los perfiles genéticos asociados.

Dado el impacto significativo de la EPID en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, este estudio tiene la potencialidad de contribuir a predecir el curso de la enfermedad. Al avanzar en el entendimiento de esta condición, se abrirán nuevas vías para el desarrollo de estrategias de tratamiento en esta población de alto riesgo.

Objetivos

Objetivo general:

Describir los factores pronósticos y caracterizar las variantes genéticas de riesgo para Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva en pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa con positividad a anticuerpos asociados a Esclerosis Sistémica.

Objetivos específicos:

1. Describir las características clínicas, serológicas, fisiológicas y tomográficas de los sujetos con EPID y positividad a anticuerpos asociados a ES.
2. Estimar la mortalidad e incidencia de Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva en los sujetos con EPID y la positividad a anticuerpos asociados a ES.
3. Comparar los factores pronósticos para Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva entre grupos, según cumplan o no criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para ES.
4. Identificar las variantes genéticas de riesgo para Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva entre grupos, según cumplan o no criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para ES.

Hipótesis nula

1: No existen diferencias en la incidencia de Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa y positivos a anticuerpos asociados a ES, entre los sujetos que cumplen Criterios de Clasificación para Esclerosis Sistémica ACR/EULAR 2013 y los sujetos que no cumplen estos criterios.

2: No existen diferencias en las variantes genéticas de riesgo para Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa con positividad a anticuerpos asociados a Esclerosis Sistémica.

Hipótesis alterna

1: Existen diferencias en la incidencia de Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa positivos a anticuerpos de ES entre los sujetos que cumplen Criterios de Clasificación para Esclerosis Sistémica ACR/EULAR 2013 y los sujetos que no cumplen estos criterios.

2: Existen diferencias en las variantes genéticas de riesgo para Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa con positividad a anticuerpos asociados a Esclerosis Sistémica.

Metodología

Etapa 1. Cohorte de estudio y variables clínicas

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo

Población:

Se valoraron a los pacientes atendidos en el INER en abordaje para EPID diagnosticados por TACAR o biopsia por un equipo multidisciplinario conformado por reumatólogos y neumólogos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que acudan a consulta externa en la clínica de Reumatología del INER con diagnóstico de EPID por biopsia o TACAR
- Positividad a anticuerpos de ES Anti-Topo I, ACA, Anti-RNAP3, Anti-Nor90, Anti-Th/To, Anti-U3RNP, Anti-Pm-Scl 75/100, anti-PDGFR medidos por Inmunoblot con intensidad ≥15
- Sujetos de 18 años o más

Criterios de exclusión:

- Embarazo o lactancia
- Infecciones sistémicas activas
- Datos incompletos

Procedimientos

Se captaron pacientes en consulta externa citas de primera vez y subsecuentes de la Clínica de Reumatología, si los sujetos cumplían los criterios de inclusión y exclusión para formar parte del estudio, se les explicó el protocolo a realizar y se obtuvo la firma de consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el comité de ética local del INER (C07-23) (Anexo 1). Se registraron de manera sistemática variables clínicas, de laboratorio e imagen.

Variables clínicas:

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de una entrevista con el paciente y se registraron en un cuestionario (Anexo 2), otros datos se obtuvieron del expediente electrónico.

El puntaje de Rodnan modificado que es la medición del engrosamiento cutáneo en 17 áreas del cuerpo usando una escala de 0-3 y es utilizado en los ensayos clínicos de ES como un marcador subrogado de actividad, gravedad y mortalidad asociada a la enfermedad fue determinado por una sola persona (la estudiante) y registrado en un formato impreso (Anexo 3).

Evaluación de la EPID:

Las pruebas de función respiratoria registradas correspondieron a las últimas dos visitas de seguimiento y se realizaron en el laboratorio de fisiología e investigación del INER. El peso y la talla fueron medidos a través de una escala digital (Modelos 206 y 76, Seca). La capacidad vital forzada (CVF) se obtuvo por espirometría y la difusión de monóxido de

carbono (DLCO) usando el equipo comercial EasyOne Pro y EasyOne Pro Lab (Ndd Medzinitchnik AG). Los valores predichos de acuerdo con sexo, edad y talla fueron obtenidos a través del estudio PLATINO y las tablas de la US National Health and Nutrition Examination Survey. Las pruebas de función respiratoria cumplieron criterios de aceptabilidad y reproducibilidad (ATS/ERS 2005).

La caminata de 6 minutos (saturación basal, saturación final, número de metros recorridos); se registraron las últimas tres pruebas registradas en el expediente

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) basal se realizó con un grosor de 1.0-1.5 mm en intervalos de 10 mm y reconstruida con un algoritmo de frecuencia espacial. Las imágenes fueron revisadas por MM neumóloga experta en EPI y clasificadas de acuerdo con ATS/ERS. La extensión de la fibrosis o inflamación en TACAR, definida como la presencia de opacidades reticulares o vidrio esmerilado, respectivamente fue evaluada según el puntaje de Goh. MM tiene una buena concordancia intraobservador (coeficiente de correlación intraclase 0.90; CI: 0.84-0.94).

Definición de progresión: se evaluaron a los pacientes que tuvieron espirometría de seguimiento y se consideró un comportamiento fibrosante progresivo (CFP) cuando la caída absoluta de la CVF% predicha fue ≥5%; también se consideraron progresores a los pacientes con una caída absoluta de la DLCO% predicha ajustada ≥10%.

Índice compuesto: para el análisis de progresión se elaboró un índice compuesto que consideró progresores a los pacientes que tuvieron un CFP o muerte.

Medición de autoanticuerpos:

Los anticuerpos antinucleares fueron determinados por inmunofluorescencia indirecta ANA-Mosaik 1A EUROPattern de la marca EUROIMMUN. Los RNAP fueron determinados por EUROLINE perfil de esclerosis sistémica (nucléolos) (IgG) de la marca EUROIMMUN y se consideraron positivos si la intensidad fue ≥15 unidades. Este ensayo sirve para la determinación cualitativa in vitro de autoanticuerpos humanos de la clase de IgG contra 13 antígenos diferentes: Topo I, CENP A, CENP B, RP11 y RP155 (subunidades de ARN polimerasa III), U3RNP, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) y Ro-52 en suero o plasma.

Análisis estadístico:

Las variables categóricas fueron descritas con frecuencias y porcentajes, las variables numéricas con media ± DS o medianas y rangos intercuartílicos. Para comparar la CVF con la CVF de seguimiento se usaron T pareada o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Las curvas de supervivencia fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank se usó para comparar la supervivencia entre grupos. La asociación de los factores de riesgo posiblemente asociados con la supervivencia se estimó mediante Hazard Ratio (HR). Los datos fueron analizados con STATA BE versión 18. Todos los análisis son de dos lados; la significancia se estableció en el 5%.

Etapa 2. Determinación de alelos HLA

Procedimientos:

La tipificación de los alelos HLA-DRB se realizó mediante el kit de PCR-SSP de la marca Thermo Fisher Scientific (One Lambda) en varias etapas que se detallan a continuación:

1. Extracción de ADN: El ADN se extrajo de muestras de sangre que fueron tomadas el día de la entrevista con el paciente usando el estuche comercial BD tract DNA isolation kit.
2. Preparación de la mezcla de PCR: Se preparó una mezcla de reacción que incluyó tampones, ADN polimerasa Taq, e iniciadores específicos para los alelos HLA-DRB. Los kits comerciales, como los de One Lambda Micro SSP™, vinieron con los cebadores pre-aliquotados en pocillos de una placa de 96 pocillos.
3. Amplificación por PCR: El ADN extraído se añadió a la placa con los iniciadores pre-dosificados y la mezcla de la PCR. La placa se coloca en un termociclador donde se sometió a ciclos de desnaturalización, alineamiento y extensión para amplificar las secuencias específicas de los alelos HLA-DRB.
4. Electroforesis en gel: Los productos de la PCR se cargaron en un gel de agarosa y se sometieron a un corrimiento electroforético para separar los fragmentos amplificados. Cada banda en el gel correspondió a un alelo específico.
5. Resultados: Las bandas observadas en el gel se compararon con un control y con un patrón de bandas conocido para identificar los alelos presentes. Los patrones de

bandas específicos permiten determinar la presencia o ausencia de los diferentes alelos HLA-DRB.

Análisis estadístico:

Los alelos HLA fueron codificados como variables categóricas, cada alelo específico se codificó como ausente (0) o presente (1) en cada individuo. Luego se reportaron las frecuencias de cada alelo en número y porcentaje. Para comparar las frecuencias de alelos entre grupos se usó la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher. Y finalmente, para el análisis de supervivencia se estimaron las curvas a través del método de Kaplan y Meier y la diferencia de mortalidad entre grupos a través de la prueba de Log-Rank.

Resultados

Se incluyeron ochenta pacientes con EPID y positividad para anticuerpos de ES, 61 (76.25%) fueron mujeres y tuvieron una edad media de 62.81±11.54 años (Tabla 1). Cincuenta y nueve (83.75%) pacientes tuvieron ANA *(anticuerpos antinucleares)* positivos y los patrones por Inmunofluorescencia Indirecta en orden de frecuencia fueron: moteado fino (21.25%), homogéneo (16.25%), centromérico (13.75%) y nucleolar (11.25%).

Los anticuerpos más prevalentes fueron Anti-Th/To (26.25%), Anti-RNAP3 155kDa (25%), Anti-RNAP3 11kDa (20%) y Anti-Nor90 (17.5%) (Tabla 1). Solamente 26 (32.5%) pacientes cumplieron criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para Esclerosis Sistémica, mientras 35 (43.21%) cumplieron los criterios de ERS/ATS 2015 para IPAF (Tabla 1).

En la tabla 2 se observa la distribución de multipositividades en la cohorte. La combinación más frecuentemente encontrada fue Anti-RNAP3 junto con Anti-Th/To en 9 pacientes (11.25%). La tabla 3 muestra la distribución de las manifestaciones clínicas y variables de laboratorio en toda la cohorte. Únicamente 29 pacientes presentaron compromiso cutáneo y la media del puntaje de Rodnan modificado fue 11.78±9.82 puntos (calculado para 19 pacientes).

Es importante señalar que se encontraron diferencias significativas en la presentación de manifestaciones clínicas asociadas a la Esclerosis Sistémica; fueron más frecuentes el fenómeno de Raynaud *($p<0.05$),* el edema de manos *($p= 0.001$),* la esclerodactilia (p=<0.05), las telangiectasias *($p= 0.03$)* y las úlceras digitales *($p= 0.006$)* en los pacientes que si cumplieron los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 comparado con los pacientes con

EPID y positividad para anticuerpos para ES (Tabla 5). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al patrón tomográfico ya que en ambos grupos el más frecuente fue la NINE (p=0.27), tampoco hubo diferencias en relación con el puntaje de Goh para extensión de la enfermedad pulmonar intersticial, vidrio despulido o fibrosis *(p = 0.13, p = 0.53, p = 0.71).* La dilatación del esófago y de la arteria pulmonar se presentó en iguales proporciones en los dos grupos, aunque el grupo que sí cumplió criterios de clasificación tuvo un diámetro medio mayor del esófago (19.72±9.05) comparado con el grupo que no cumplió criterios (14.30±6.73) *(p= 0.01)* (Tabla 5).

Todos los pacientes recibieron terapia inmunosupresora, principalmente micofenolato de mofetilo con dosis bajas de prednisona. Treinta y un pacientes (41.33%) estuvieron bajo tratamiento con nintedanib y 8 (11.11%) con pirfenidona (Tabla 5).

Cuatro pacientes (5%) murieron durante el seguimiento (mediana de seguimiento= 283 días, tiempo en riesgo 39,655 días), 3 murieron por insuficiencia respiratoria a causa de progresión o exacerbación de la enfermedad.

Manifestaciones pulmonares y progresión

En total 39/72 (54.92%) de los pacientes progresaron con una mediana de progresión de 2.99 años (Tabla 6 y 10) (Figura 1). En el grupo de pacientes con Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva la media de pérdida de la CVF fue 6.73% *(p = 0.01),* no se encontró una diferencia significativa para la variable DLCO. Por otro lado, el grupo de pacientes que no desarrolló Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva tuvo una ganancia media de la CVF de 7.2% (Tabla 10).

Variantes de HLA-DRB1

En la tabla 12 se describe la frecuencia de las variantes HLA-DRB1 de 78 sujetos de la cohorte (n= 156); los alelos más frecuentes en esta muestra fueron HLA-DRB1*04 (26.58%) y HLA-DRB*08 (18.98%). Se comparó la frecuencia de haplotipos en el grupo de ES vs. EPID con anticuerpos positivos para ES y se encontró una asociación protectora para cumplir los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2013 estadísticamente significativa para HLA-DRB1*07 (OR = 0.12, IC 95%: 0.002-0.97) (Tabla 13).

También se compararon los pacientes con Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva y los no progresores (Tabla 14) y de manera interesante se encontró una asociación una asociación protectora para HLA-DRB1*07 (OR = 0.0004, IC 95% 0.001-0.41) (Tabla 14).

Factores asociados a la progresión

Como lo muestra la figura 2, no se encontró diferencia significativa en cuanto a la probabilidad de progresión cuando se comparó el grupo de pacientes con diagnóstico de ES *vs.* los pacientes con EPID con anticuerpos positivos para ES que no cumplieron los criterios de clasificación (HR = 0.79, IC 95%: 0.40-1.58). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto las manifestaciones clínicas, positividad de anticuerpos, patrón o extensión de la EPID por tomografía (Tabla 8 y 9). Se encontró una tendencia hacia la significancia para la presencia de HLA-DRB1*11 y el riesgo de progresión (HR = 2.01, IC 95%: 0.96-4.22) (Tabla 11).

Discusión

En esta cohorte de pacientes con EPID y anticuerpos positivos para ES, unicamente el 32.5% cumplió los criterios de clasificación para ES ACR/EULAR y 43.21% los criterios para IPAF ERS/ATS. El patrón tomográfico más frecuente en toda la cohorte fue la NINE (86.25%) y cerca del 55% de los pacientes (39/72) tuvieron un comportamiento fibrosante progresivo. De manera interesante, aunque las manifestaciones extrapulmonares y características de la ES (fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, úlceras, telangiectasias, edema de dedos y telangiectasias) fueron diferentes en el grupo de pacientes que sí cumplieron los Criterios de Clasificación ACR/EULAR paa ES vs. el grupo de pacientes con EPID con anticuerpos positivos para ES, no se encontraron diferencias en cuanto a las manifestaciones pulmonares: extensión de la enfermedad por tomografía medido por el índice de Goh, gravedad en las pruebas de función respiratoria, presencia de dilatación esofágica ni en la probabilidad de progresión que fue la misma para ambos grupos. En cuanto a las variantes genéticas se encontró que HLA-DRB1*07 fue protector para las manifestaciones extrapulmonares que forman parte de los criterios de clasificación para ES y para progresión.

Los criterios de clasificación para ES ACR/EULAR 2013 incluyen características que otorgan más peso a las manifestaciones relacionados con el engrosamiento cutáneo; por ejemplo, se considera criterio suficiente y se otorga 9 puntos al engrosamiento cutáneo proximal a las articulaciones metacarpofalángicas, pero un paciente con EPID patrón tomográfico NINE, HAP y anti Th/To positivo no alcanza los criterios suficientes con dos puntos para su clasificación.

Tradicionalmente la enfermedad se ha clasificado según el grado de compromiso fibrótico de la piel en subgrupos: limitada, difusa y *sine scleroderma,* considerando esta última una entidad rara y poco caracterizada. Es importante reconocer que son las manifestaciones cardiopulmonares las que en última instancia determinarán el pronóstico de este grupo de pacientes (53); por lo que es relevante reconocer a los pacientes con EPID y positividad para anticuerpos específicos para Esclerosis Sistémica, como aquellos que representan a la verdadera *scleroderma sine scleroderma.*

La prevalencia de NINE como el patrón tomográfico predominante fue el mismo en los dos grupos: ES vs EPID con anticuerpos positivos para ES y coincide con el ~80% reportado de manera consistente en diferentes cohorte de pacientes en ES bien establecida (20) (54). Otro hallazgo característico en la imagen tomográfica de los pacientes con ES y que sirve para diferenciarla de la FPI es la mayor proporción de atenuación en vidrio esmerilado; la media en ambos grupos utilizando el puntaje de Goh no difirió y fue 56.87 ± 20.35 y 59.33 ± 14.30 para el grupo con ES y EPID con anticuerpos positivos para ES, respectivamente, esto coincide con el trabajo de Desai que reportó una mediana de 49.9% de opacidades en vidrio despulido en 225 pacientes con ES bien establecida, significativamente mayor a la mediana reportada en los pacientes con FPI (20).

Otro dato relevante en la evaluación tomográfica en el abordaje de EPID y fuertemente asociado a ES, es la presencia de dilatación del esófago y/o una apariencia abierta o engrosada con cambios asociados con aspiración crónica. Este hallazgo se ha replicado por varios autores como Bhalla y cols. que reportaron 80% de sus pacientes con esófago

dilatado (medición por debajo del arco aórtico fue >10 mm u ocupación por aire y/o fluido) (55); otro trabajo como el de Pandey reportó dilatación esofágica en 58% de sus pacientes (diámetro coronal luminal infra-aórtico fue ≥ 9 mm); estos autores además encontaron una asociación independiente con menor DLCO más baja y mayor presión de la arteria pulmonar por ecocardiograma transtorácico (ECOTT) ($p = 0.042$ y $p = 0.045$) (56). En la presente cohorte cerca del 77% de los pacientes con ES presentaron dilatación esofágica coincidiendo con las cohortes de pacientes con ES bien establecida y señalando la utilidad de este hallazgo tomográfico para distinguir a la EPID-ES.

En esta cohorte la CVF% predicho fue notablemente más baja (64.58 ± 23.13) que la media reportada por Hoffmann-Vold (94% ± 20.9%) en 815 pacientes con ES bien establecida, de hecho alrededor del 42% de los pacientes tuvieron una CVF >100%; esto puede deberse a que los pacientes de nuestra cohorte fueron atendidos en el contexto de abordaje de EPID y presentaron una elevada prevalencia de síntomas respiratorios: 80% para disnea y 76.25% para tos, señalando una forma evolucionada de la enfermedad.

La definición de progresión en los pacientes con EPID-ES carecía de una definición consensuada, hasta los recientes criterios publicados en 2022, definida por la presencia de al menos dos de tres criterios: empeoramiento de los síntomas, progresión radiológica y/o fisiológica (19), por esta razón la incidencia de progresión en EPID-ES encontrada en la literatura es variable según la definición utilizada por cada estudio.

El análisis de la base de datos EUSTAR incluyó 826 pacientes con EPID-ES clasificó a los pacientes en cuatro grupos de progresión basados únicamente en los cambios absolutos de

la CVF% medidos del basal al año ± 3 meses (progresión significativa: disminución >10%, progresión moderada: disminución 5-10%, estable: disminución o mejoría <5% y mejoría: incremento ≥5%); en esta cohorte se observó que 219 (27%) pacientes progresaron durante un período de 1 año (15). En cambio otro trabajo que incluyó un análisis post-hoc de datos prospectivos de cohortes provenientes de Zurich y Oslo definió progresión según criterios funcionales (disminución de la CVF ≥10% o disminución de la CVF de 5-9% en asociación con disminución de la DLCO ≥15%) y 51.3% mostraron progresión durante el seguimiento (23). Finalmente en un tercer estudio en Australia se analizaron 428/2124 (20.2%) casos incidentes de EPID-ES y se demostró que 38.8% (180/428) pacientes cumplieron los criterios de progresión establecidos en 2022 por la ARS (61).

En el presente trabajo 39/72 (54.92%) de los pacientes cumplieron el desenlace compuesto para progresión; esta elevada proporción podría estar en relación a las características basales de la cohorte que tuvo una CVF% promedio (64.58±23.13) notablemente más baja que en los trabajos anteriormente analizados (87%±21.1% (15), 92.3%±20.7% (23) y 80% (69-92) (61)). Esto es consistente con lo que ya se he puesto en evidencia previamente indicando que existe una relación inversa entre el riesgo de mortalidad y la CVF% basal (59).

Varios estudios han analizado cuales son los factores más importantes para predecir la progresión en la EPID-ES y algunos han mostrado asociación consistente como el sexo masculino, compromiso difuso de la piel, presencia de ATA, PCR elevada, valores reducidos en las PFR durante la evaluación basal y mayor extensión de la EPID en la TACAR (62). En

esta cohorte el análisis univariado de los parámetros asociados con progresión no mostró ninguna asociación estadísticamente significativa quizá en relación con el tamaño de la muestra.

El aspecto más relevante de este trabajo fue poner en evidencia que el grupo de pacientes que cumplió criterios de clasificación para ES vs. los pacientes que tuvieron EPID y anticuerpos positivos para ES tuvieron la misma incidencia de Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva, por lo que se deben considerar parte de un mismo estrato. Además que, aunque el compromiso cutáneo difuso ha sido históricamente el patrón de piel predictor de EPID, incluso cuando esta manifestación está ausente, los pacientes tienen una elevada probabilidad de progresión.

Por otro lado; cuando se analiza como el tipo de EATC influye en el desarrollo de Enfermedad Pulmonar Fibrosante Progresiva las diferencias son claras; por ejemplo, una cohorte europea multicéntrica de 125/253 pacientes con miopatías idiopáticas inflamatorias y EPID reportó EPFP en solo 18% de los pacientes (63). Otra cohorte en Japón de pacients con Síndrome Anti-Sintentasa (SAS) mostró que el 65% de los pacinentes mejoraron (64), reforzando la idea de que los criterios actuales de IPAF incluyen grupos muy heterogéneos de pacientes en cuanto a la probabilidad de progresión y pronóstico.

Los factores genéticos juntamente con factores ambientales contribuyen al riesgo de ES; los genes HLA se han reportado como el factor genético más fuerte, estos alelos tienen un efecto incluso más fuerte cuando se estudian los subgrupos de anticuerpos específicos.

El mecanismo por el cual los HLA contribuyen a la susceptibilidad es a través de la codificación de variantes en los sitios de unión al antígeno, esto determina su afinidad de unión para antígenos específicos presentados a las células T helper. La presentación aberrante de péptidos propios a través de las moléculas HLA de clase II en las células presentadoras de antígeno (CPA) conduce a activación de células T helper autorreactivas, que activan linfocitos B, formación de autoanticuerpos que inducen autoinmunidad (65).

El estudio de Gourh y cols. mostró que en la población afroamericana (AA) los alelos predominantes HLA-DRB1*08:04 y HLA-DRB1*11-02 se asociaron con el riesgo global de ES, en este mismo grupo el alelo HLA-DRB1*08:04 estuvo fuertemente asociado con el subgrupo Anti-U3RNP positivo (OR = 7.4). En contraste, en la población euroamericana los alelos HLA-DPB1*13:01 y HLA-DRB1*07:01 estuvieron fuertemente asociados con ATA y ACA, respectivamente más que con el riego global de ES (65).

Otro trabajo de Acosta-Herrera estudió a 9095 pacientes y confirmó las asociaciones previamente reportadas con HLA-DRB1*11:04 (OR = 2.11, IC 95% 1.92 – 2.31, p = 2.52 x 10^{-56}) y HLA-DRB1*13:01 (OR= 0.68, IC 95% 0.62 – 0.75, p = 2.1 x 10^{-16}). Cuando se analizaron los subfenotipos serológicos

El haplotipo HLA-DRB1*07 fue protector para las manifestaciones criterio de ES y para progresión; esta variante ha sido ampliamente descrita en cohortes europeas como asociado a la positividad de ACA y protector para ES (66) (65), sin embargo una observación interesante es que nuestra cohorte no se trató únicamente de pacientes con positividad a ACA sino otros anticuerpos para ES.

Conclusiones

El estudio revela que la mayoría de los pacientes con EPID y anticuerpos de esclerosis sistémica (ES) son mujeres con una edad media de 62.81 años. La positividad para los anticuerpos anti-Th/To y anti-RNAP3 fue la asociación más frecuente. Solo una tercera parte cumple con los criterios de clasificación ACR/EULAR para ES, mientras que casi la mitad cumple con los criterios IPAF. Las manifestaciones clínicas como el fenómeno de Raynaud y esclerodactilia son más frecuentes en quienes cumplen los criterios de clasificación pero en cuanto a las manifestaciones pulmonares ambos grupos se comportaron igual. La progresión de la enfermedad fue notable y se presentó en 54.92% de los pacientes. Los haplotipos HLA-DRB1*07 y HLA-DRB1*11 muestran asociaciones protectoras y de riesgo, respectivamente, en la progresión de la enfermedad. Estos hallazgos subrayan la importancia de la genética y los criterios de clasificación en la evaluación clínica y el manejo de la EPID.

Referencias

1. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features [Internet]. [citado 24 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1513/AnnalsATS.201808-565CME?role=tab

2. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, editor. N Engl J Med. 3 de septiembre de 2020;383(10):958-68.

3. Graney BA, Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. Ann Am Thorac Soc. mayo de 2019;16(5):525-33.

4. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia: Idiopathic versus Collagen Vascular Disease–related Subtypes. Am J Respir Crit Care Med. 1 de abril de 2007;175(7):705-11.

5. Navaratnam V, Ali N, Smith CJP, McKeever T, Fogarty A, Hubbard RB. Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis? Respir Med. diciembre de 2011;105(12):1925-30.

6. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Lung Manifestation of Undifferentiated Connective Tissue Disease? Am J Respir Crit Care Med. 1 de octubre de 2007;176(7):691-7.

7. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J. 1 de marzo de 2012;39(3):661-8.

8. Assayag D, Kim EJ, Elicker BM, Jones KD, Golden JA, King TE, et al. Survival in interstitial pneumonia with features of autoimmune disease: A comparison of proposed

criteria. Respir Med. octubre de 2015;109(10):1326-31.

9. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. octubre de 2015;46(4):976-87.

10. Kadura S, Raghu G. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: a review. Eur Respir Rev. 31 de diciembre de 2021;30(162):210123.

11. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. Clin Rev Allergy Immunol. 18 de junio de 2022;64(3):412-30.

12. Loganathan A, Zanframundo G, Yoshida A, Faghihi-Kashani S, Bauer Ventura I, Dourado E, et al. Agreement between local and central anti-synthetase antibodies detection: results from the Classification Criteria of Anti-Synthetase Syndrome project biobank. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 14 de marzo de 2024 [citado 2 de octubre de 2024]; Disponible en: https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=20522

13. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. junio de 2016;47(6):1767-75.

14. González-Pérez MI, Mejía-Hurtado JG, Pérez-Román DI, Buendía-Roldán I, Mejía M, Falfán-Valencia R, et al. Evolution of Pulmonary Function in a Cohort of Patients with Interstitial Lung Disease and Positive for Antisynthetase Antibodies. J Rheumatol. marzo de 2020;47(3):415-23.

15. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. Ann Rheum Dis. febrero de 2021;80(2):219-27.

16. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med. marzo de 2020;8(3):304-20.

17. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, The Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Care Res. abril de 2012;64(4):519-24.

18. schurawitzki1990.pdf.

19. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 1 de mayo de 2022;205(9):e18-47.

20. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopolou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia. Radiology. agosto de 2004;232(2):560-7.

21. Liakouli V, Ciancio A, Del Galdo F, Giacomelli R, Ciccia F. Systemic sclerosis interstitial lung disease: unmet needs and potential solutions. Nat Rev Rheumatol. enero de 2024;20(1):21-32.

22. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. Arthritis

Res Ther. 2003;5(2):80.

23. Scheidegger M, Boubaya M, Garaiman A, Barua I, Becker M, Bjørkekjær HJ, et al. Characteristics and disease course of untreated patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a real-life two-centre cohort. RMD Open. enero de 2024;10(1):e003658.

24. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. noviembre de 2013;72(11):1747-55.

25. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. Semin Arthritis Rheum. agosto de 2005;35(1):35-42.

26. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, McNearney TA, Estrada-Y-Martin RM, Draeger HT, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. Arthritis Res Ther. 2010;12(5):R166.

27. Caetano J, Nihtyanova SI, Harvey J, Denton CP, Ong VH. Distinctive clinical phenotype of anti-centromere antibody-positive diffuse systemic sclerosis. Rheumatol Adv Pract. 1 de enero de 2018;2(1):rky002.

28. Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, Lambert M, Morell-Dubois S, Sy T, et al. Prevalence of Anti–RNA Polymerase III Antibodies in Systemic Sclerosis: New Data From a French Cohort and a Systematic Review and Meta-Analysis. Arthritis Rheumatol. febrero de 2014;66(2):407-17.

29. Almaabdi K, Ahmad Z, Johnson SR. Advanced Autoantibody Testing in Systemic

Sclerosis. Diagnostics. 23 de febrero de 2023;13(5):851.

30. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. Arthritis Res Ther. 2011;13(6):R211.

31. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger TA. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Anti–RNA polymerase III antibody: Analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. agosto de 2005;52(8):2425-32.

32. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. Arthritis Rheum. septiembre de 2010;62(9):2787-95.

33. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Komura K, Kaji K, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis: ANA in Japanese SSc. Br J Dermatol. 17 de enero de 2008;158(3):487-95.

34. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Tennøe AH, Garen T, Lund MB, Aaløkken TM, et al. Cardiopulmonary Disease Development in Anti-RNA Polymerase III-positive Systemic Sclerosis: Comparative Analyses from an Unselected, Prospective Patient Cohort. J Rheumatol. abril de 2017;44(4):459-65.

35. Benyamine A, Bertin D, Resseguier N, Heim X, Bermudez J, Launay D, et al. Quantification of Antifibrillarin (anti-U3 RNP) Antibodies: A New Insight for Patients with Systemic Sclerosis. Diagnostics. 9 de junio de 2021;11(6):1064.

36. Mahler M, Gascon C, Patel S, Ceribelli A, Fritzler MJ, Swart A, et al. Rpp25 is a major target of autoantibodies to the Th/To complex as measured by a novel chemiluminescent assay. Arthritis Res Ther. 2013;15(2):R50.

37. Van Eenennaam H, Vogelzangs JHP, Lugtenberg D, Van Den Hoogen FHJ, Van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Identity of the RNase MRP– and RNase P–associated Th/To autoantigen. Arthritis Rheum. 2002;46(12):3266-72.

38. Muller R, Benyamine A, Bertin D, Harlé JR, Kaplanski G, Mazodier K, et al. Characteristics of Systemic Sclerosis patients with positive anti-Th/To antibodies: About 6 patients and literature review. Rev Médecine Interne. julio de 2020;41(7):440-5.

39. Dima A, Vonk M, Garaiman A, Kersten B, Becvar R, Tomcik M, et al. Clinical significance of the anti-Nucleolar Organizer Region 90 antibodies (NOR90) in systemic sclerosis: Analysis of the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort and a systematic literature review. Eur J Intern Med. julio de 2024;125:104-10.

40. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M, Efthymiou G, Scheper T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. Autoimmunity. 3 de octubre de 2017;50(7):414-21.

41. Ii RWK, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Jr TAM. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis.

42. Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V, Alonso-Vila S, Reverte-Vinaixa MM, Muñoz X, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. Semin Arthritis Rheum. diciembre de 2014;44(3):331-7.

43. Lazzaroni MG, Marasco E, Campochiaro C, DeVries-Bouwstra J, Gonzalez-Perez MI, Rojas-Serrano J, et al. The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/Scl antibodies: results from the EUSTAR cohort. Rheumatology. 3 de noviembre de 2021;60(11):5028-41.

44. Gumkowska-Sroka O, Kotyla K, Kotyla P. Immunogenetics of Systemic Sclerosis. Genes. mayo de 2024;15(5):586.

45. Neefjes J, Jongsma MLM, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. Nat Rev Immunol. diciembre de 2011;11(12):823-36.

46. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: A comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. Semin Arthritis Rheum. abril de 2001;30(5):332-46.

47. Fanning GC, Welsh KI, Bunn C, Du Bois R, Black CM. HLA associations in three mutually exclusive autoantibody subgroups in UK systemic sclerosis patients. Rheumatology. 1 de febrero de 1998;37(2):201-7.

48. Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, Palou E, Selva A, Solans R, et al. Association of HLA Class II Genes with Systemic Sclerosis in Spanish Patients. J Rheumatol. diciembre de 2009;36(12):2733-6.

49. Tikly M, Rands A, McHugh N, Wordsworth P, Welsh K. Human leukocyte antigen class II associations with systemic sclerosis in South Africans. Tissue Antigens. 2004;63(5):487-90.

50. Odani T, Yasuda S, Ota Y, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, et al. Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease. Rheumatology. 1 de octubre de 2012;51(10):1765-74.

51. He D, Wang J, Yi L, Guo X, Guo S, Guo G, et al. Association of the HLA-DRB1 with Scleroderma in Chinese Population. Kuwana M, editor. PLoS ONE. 3 de septiembre de 2014;9(9):e106939.

52. Rodriguez-Reyna TS, Mercado-Velázquez P, Yu N, Alosco S, Ohashi M, Lebedeva T, et al. HLA Class I and II Blocks Are Associated to Susceptibility, Clinical Subtypes and Autoantibodies in Mexican Systemic Sclerosis (SSc) Patients. Feghali-Bostwick C, editor. PLOS ONE. 20 de mayo de 2015;10(5):e0126727.

53. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. noviembre de 2017;76(11):1897-905.

54. Daimon T, Johkoh T, Honda O, Sumikawa H, Ichikado K, Kondoh Y, et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia Associated with Collagen Vascular Disease: Analysis of CT Features to Distinguish the Various Types. Intern Med. 2009;48(10):753-61.

55. Bhalla M, Silver RM, Shepard JA, McLoud TC. Chest CT in patients with scleroderma: prevalence of asymptomatic esophageal dilatation and mediastinal lymphadenopathy. Am J Roentgenol. agosto de 1993;161(2):269-72.

56. Pandey AK, Wilcox P, Mayo JR, Moss R, Ellis J, Brown J, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution CT chest in systemic sclerosis: What does it signify?:

Oesophageal dilatation in scleroderma. J Med Imaging Radiat Oncol. diciembre de 2011;55(6):551-5.

57. Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O, Nelson R, Varga J, et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. Semin Arthritis Rheum. agosto de 2016;46(1):109-14.

58. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol. diciembre de 2015;67(12):3256-61.

59. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 15 de noviembre de 2019;200(10):1258-66.

60. Vonk MC, Walker UA, Volkmann ER, Kreuter M, Johnson SR, Allanore Y. Natural variability in the disease course of SSc-ILD: implications for treatment. Eur Respir Rev. 31 de marzo de 2021;30(159):200340.

61. Morrisroe K, Hansen D, Stevens W, Ross L, Sahhar J, Ngian GS, et al. Progressive pulmonary fibrosis and its impact on survival in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. Rheumatology. 1 de julio de 2024;63(7):1874-81.

62. Martín-López M, Carreira PE. The Impact of Progressive Pulmonary Fibrosis in Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. J Clin Med. 23 de octubre de 2023;12(20):6680.

63. Zanatta E, Cocconcelli E, Castelli G, Giraudo C, Fraia AS, De Zorzi E, et al. Interstitial

lung disease with and without progressive fibrosing phenotype in patients with idiopathic inflammatory myopathies: data from a large multicentric cohort. RMD Open. agosto de 2023;9(3):e003121.

64. Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Iwasawa T, Otoshi R, Aiko N, et al. Predictive Factors for the Long-Term Deterioration of Pulmonary Function in Interstitial Lung Disease Associated with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies. Respiration. 2018;96(3):210-21.

65. Gourh P, Safran SA, Alexander T, Boyden SE, Morgan ND, Shah AA, et al. *HLA* and autoantibodies define scleroderma subtypes and risk in African and European Americans and suggest a role for molecular mimicry. Proc Natl Acad Sci. 7 de enero de 2020;117(1):552-62.

66. Acosta-Herrera M, Kerick M, Lopéz-Isac E, Assassi S, Beretta L, Simeón-Aznar CP, et al. Comprehensive analysis of the major histocompatibility complex in systemic sclerosis identifies differential HLA associations by clinical and serological subtypes. Ann Rheum Dis. agosto de 2021;80(8):1040-7.

67. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the Modified Rodnan Skin Score for Use in Clinical Trials of Systemic Sclerosis. J Scleroderma Relat Disord. enero de 2017;2(1):11-8.

Tablas

Tabla 1. Descripción de los pacientes incluidos en la cohorte

Variable	Cohorte n=80
Mujeres	61 (76.25)
Edad (mean (SD))	62.81 (11.54)
Anticuerpos positivos dentro de la cohorte (%)	
ANA	59 (83.75)
Moteado fino	17 (21.25)
Homogéneo	13 (16.25)
Nucleolar	9 (11.25)
Centromérico	11 (13.75)
Anti-Topoisomerasa I	11 (13.75)
Anti-Centrómero A	11 (13.75)
Anti-Centrómero B	11 (13.75)
Anti-ARN pol III- 11 kDa	16 (20)
Anti-ARN pol III-155 kDa	20 (25)
Anti-PM/SCL75	7 (8.75)
Anti-PM/SCL100	4 (5)
Anti-U3RNP	7 (8.75)
Anti-Nor 90	14 (17.5)
Anti Th/To	21 (26.25)
Anti-Ro52	15 (18.75)
Anti-Ku	12 (15)
Clasificación clínica y patrón tomográfico (%)	
Pacientes clasificados como ES según los criterios ACR/EULAR 2013	26 (32.5)
Pacientes clasificados como IPAF según ERS/ATS 2015	35 (43.21)
Patrón tomográfico	
Neumonía Intersticial No Específica	69 (86.25)
Neumonía Intersticial Usual	11 (13.75)
Puntaje Goh por TACAR %	
Extensión de la enfermedad pulmonar (media (DS))	67.56 (21.09)
Extensión del vidrio despulido (media (DS))	58.53 (16.42)
Extensión de la fibrosis (media (DS))	15.49 (10.89)
Dilatación del esófago	59 (73.75)
Diámetro mayor del esófago mm (media (DS))	16.05 (7.90)
Dilatación de la arteria pulmonar	31 (38.75)
Relación aorta/pulmonar (media (DS))	1.16 (0.14)

Tabla 2. Multipositividad de anticuerpos en la cohorte n= 80.

	ANA	Anti-Topo I	Anti-CenpA	Anti-CenpB	Anti-Rp11	Anti-Rp155	Anti-Pm/Scl75	Anti-Pm/Scl 100	Anti-U3RNP	Anti-Nor90	Anti-Th/To	Anti-Ro52	Anti-Ku
ANA	**59 (83.75)**												
Anti-Topo I	9 (11.25)	**11 (13.75)**											
Anti-CenpA	10 (12.5)	1 (1.25)	**11 (13.75)**										
Anti-CenpB	11 (13.75)	1 (1.25)	8 (10)	**11 (13.75)**									
Anti-Rp11	14 (17.5)	0	2 (2.5)	3 (3.75)	**16 (20)**								
Anti-Rp155	15 (18.75)	1 (1.25)	2 (2.5)	2 (2.5)	7 (8.75)	**20 (25)**							
Anti-Pm/Scl75	4 (5)	0	1 (1.25)	0	0	2 (2.5)	**7 (8.75)**						
Anti-Pm/Scl 100	3 (3.75)	0	0	0	0	0	1 (1.25)	**4 (5)**					
Anti-U3RNP	4 (5)	1 (1.25)	0	0	1 (1.25)	2 (2.5)	0	1 (1.25)	**7 (8.75)**				
Anti-Nor90	11 (13.75)	0	3 (3.75)	2 (2.5)	3 (3.75)	4 (5)	2 (2.5)	1 (1.25)	1 (1.25)	**14 (17.5)**			
Anti-Th/To	14 (17.5)	5 (6.25)	1 (1.25)	1 (1.25)	4 (5)	6 (7.5)	1 (1.25)	0	4 (5)	2 (2.5)	**21 (26.25)**		
Anti-Ro52	13 (16.25)	0	4 (5)	3 (3.75)	4 (5)	6 (7.5)	1 (1.25)	2 (2.5)	1 (1.25)	4 (5)	1 (1.25)	**15 (18.75)**	
Anti-Ku	9 (11.25)	0	2 (2.5)	1 (1.25)	0	2 (2.5)	0	1 (1.25)	1 (1.25)	2 (2.5)	2 (2.5)	5 (6.25)	**12 (15)**

Tabla 3. Descripción de las manifestaciones clínicas, tabaquismo y laboratorio en los pacientes incluidos en la cohorte

Variable	Cohorte n=80
Tabaquismo	26 (32.91)
Disnea	64 (80)
Tos	61 (76.25)
Compromiso cutáneo	29 (36.25)
Esclerodactilia	17 (21.25)
Puntaje de Rodnan Modificado n= 19	11.78 (9.82)
Fenómeno de Raynaud	26 (32.50)
Artritis	18 (22.09)
Edema de dedos	16 (20)
Telangiectasias	51 (63.75)
Úlceras digitales	6 (7.69)
Síndrome seco (xerostomia/xeroftalmia)	53 (66.25)
Reflujo gastroesofágico	27 (3.75)
Acropaquias	33 (41.25)
Laboratorio	
Proteína C reactiva (PCR) (mediana (Q1-Q3))	0.52 (0.25-1.13)
Deshidrogenasa láctica (DHL) (mediana (Q1-Q3))	192 (166-237)

Tabla 4. Descripción de los pacientes incluidos en la cohorte según cumplan los Criterios de Clasificación para Esclerosis Sistémica ACR/EULAR 2013

Variable	Esclerosis Sistémica n= 26	Anticuerpos Esclerosis Sistémica positivos n= 54	p
Mujeres	20 (76.92)	41 (75.93)	0.92
Edad (mean (SD))	59.61 (10.06)	64.35 (11.97)	0.08
Anticuerpos positivos dentro de la cohorte (%)			
ANA	23 (88.46)	36 (66.67)	**0.038**
Anti-Topoisomerasa I	8 (30.77)	3 (5.56)	**0.002**
Anti-Centrómero A	4 (15.38)	7 (12.96)	0.76
Anti-Centrómero B	5 (19.23)	6 (11.11)	0.32
Anti-ARN pol III- 11 kDa	3 (11.54)	13 (24.07)	0.18
Anti-ARN pol III-155 kDa	4 (15.38)	16 (29.63)	0.16
Anti-PM/SCL75	1 (3.85)	6 (11.11)	0.28
Anti-PM/SCL100	1 (3.85)	3 (5.56)	0.74
Anti-U3RNP	2 (7.69)	5 (9.26)	0.81
Anti-Nor 90	5 (19.23)	9 (16.67)	0.77
Anti Th/To	5 (19.23)	16 (29.63)	0.32
Anti-Ro52	6 (23.08)	9 (16.67)	0.49
Anti-Ku	3 (11.54)	9 (16.67)	0.54
Patrón tomográfico			0.27
Neumonía Intersticial No Específica	24 (92.31)	45 (83.33)	
Neumonía Intersticial Usual	2 (7.69)	9 (16.67)	
Puntaje Goh por TACAR %			
Extensión de la enfermedad pulmonar (media ± DS)	62.42 ± 25.35	70.03 ± 18.45	0.13
Extensión del vidrio despulido (media ± DS)	56.87 ± 20.35	59.33 ± 14.30	0.53
Extensión de la fibrosis (media ± DS)	16.14 ±12.51	15.18 ± 10.13	0.71
Dilatación del esófago	19 (73.08)	40 (74.07)	0.92
Diámetro mayor del esófago mm (media ± DS)	19.72 ± 9.05)	14.30 ± 6.7	**0.01**
Dilatación de la arteria pulmonar	12 (46.15)	18 (33.33)	0.26
Relación aorta/pulmonar (media ± DS)	1.17 ± 0.12	1.15 ± 0.15	0.70

Tabla 5. Descripción de las manifestaciones clínicas, tabaquismo y laboratorio en los pacientes incluidos en la cohorte según cumplan los Criterios de Clasificación para Esclerosis Sistémica ACR/EULAR 2013

Variable	Esclerosis Sistémica n= 26	Anticuerpos Esclerosis Sistémica positivos n= 54	p
Tabaquismo	10 (38.36)	16 (29.63)	0.62
Disnea	21 (80.77)	43 (79.63)	0.90
Tos	20 (76.92)	41 (75.93)	0.92
Fenómeno de Raynaud	20 (76.92)	5 (9.26)	**<0.05**
Artritis	6 (23.08)	12 (22.22)	0.93
Edema de dedos	8 (30.77)	2 (3.70)	**0.001**
Esclerodactilia	15 (57.69)	2 (3.70)	**<0.05**
Telangiectasias	20 (76.92)	28 (51.85)	**0.03**
Úlceras digitales	5 (19.23)	1 (1.89)	**0.006**
Síndrome seco (xerostomía/xeroftalmia)	20 (76.92)	33 (61.11)	0.16
Reflujo gastroesofágico	9 (34.62)	18 (33.33)	0.91
Acropaquias	12 (46.15)	21 (38.89)	0.53
Laboratorio			
Proteína C reactiva (PCR) (mediana (Q1-Q3))	0.45 (0.22-1.17)	0.52 (0.28-1.12)	0.519
Deshidrogenasa láctica (DHL) (mediana (Q1-Q3))	199 (167-240)	191 (166-214)	0.768
Antifibrosante			
Nintedanib	14 (53.85)	17 (34.69)	0.10
Pirfenidona	3 (12)	5 (10.64)	0.86

Tabla 6. Capacidad Vital Forzada, DLCO y distancia de la Caminata de 6 Minutos. Mediana de seguimiento de 205 días.

Variables	Basal n=77	Seguimiento n=71
% de Capacidad Vital Forzada esperada (media ± DS)	64.58 (23.13)	65.00 (22.21)
	Basal n=67	**Seguimiento n=57**
% de Difusión de Monóxido de Carbono esperada (media ± DS)	47.29 (25.70)	51.09 (25.24)
	Basal n= 57	**Seguimiento n=55**
Distancia de la caminata de 6 minutos	331.08 (151.36)	369.4 (122.57)

Tabla 7. Capacidad Vital Forzada, DLCO y distancia de la Caminata de 6 Minutos. Mediana de seguimiento de 205 días. Prueba de t pareada.

	Esclerosis Sistémica n= 26		**p**	**Anticuerpos Esclerosis Sistémica positivos n= 54**		**p**
Variables	Basal n= 22	Seguimiento n= 22		Basal n= 48	Seguimiento n= 48	
% de Capacidad Vital Forzada esperada (media ± DS)	65.87 ± 18.87	67 ± 18.34	0.72	64.54 ± 25.27	63.92 ± 24.08	0.77
	Basal n= 15	Basal n= 15		Seguimiento n= 36	Seguimiento = 36	p
% de Difusión de Monóxido de Carbono esperada (media ± DS)	44.06 ± 6.09	48.8 ± 18.80	0.32	48.90 ± 25.60	53.21 ± 29.17	0.29
	Basal n= 12	Seguimiento n= 12		Seguimiento n= 30	Seguimiento = 30	p
Distancia de la caminata de 6 minutos	341.58 ± 138.94	332.66 ± 96.37	0.78	378.2 ± 122.10	399.36 ± 115.51	0.39

Tabla 8. Descripción de los pacientes incluidos en la cohorte según progresión definido como muerte o comportamiento fibrosante progresivo (pérdida absoluta ≥%5% CVF predicho o ≥10% DLCO predicho). Mediana de seguimiento 283 días. n = 72

Variable	Progresión n= 39	No progresión n= 33	p
Mujeres	31 (79.49)	26 (78.79)	0.94
Edad (media ± DS)	62.87 ± 11.29	62.33 ± 10.46	0.58
Anticuerpos positivos dentro de la cohorte n (%)			
ANA	26 (66.67)	26 (78.79)	0.25
Anti-Topoisomerasa I	5 (12.82)	3 (9.09)	0.61
Anti-Centrómero A	6 (15.38)	4 (12.12)	0.69
Anti-Centrómero B	6 (15.38)	5 (15.15)	0.97
Anti-ARN pol III- 11 kDa	6 (15.38)	9 (27.27)	0.21
Anti-ARN pol III-155 kDa	6 (15.38)	13 (39.39)	**0.02**
Anti-PM/SCL75	6 (15.38)	1 (3.03)	0.07
Anti-PM/SCL100	3 (7.69)	1 (3.03)	0.39
Anti-U3RNP	4 (10.26)	3 (9.09)	0.86
Anti-Nor 90	7 (17.95)	6 (18.18)	0.98
Anti Th/To	11 (28.21)	7 (21.21)	0.49
Anti-Ro52	7 (17.95)	6 (18.18)	0.98
Anti-Ku	8 (20.51)	3 (9.09)	0.18
Patrón tomográfico			0.39
Neumonía Intersticial No Específica n (%)	35 (89.74)	28 (84.85)	
Neumonía Intersticial Usual n (%)	4 (10.26)	5 (15.15)	
Puntaje Goh por TACAR %			
Extensión de la enfermedad pulmonar (media ± DS)	68.64 ± 21.78	66.90 ± 21.35	0.73
Extensión del vidrio despulido (media ± DS)	60.87 ± 11.24	55.57 ± 21.81	0.18
Extensión de la fibrosis (media ± DS)	16.67 ± 10.91	13.73 ± 10.91	0.26
Dilatación del esófago n (%)	30 (76.92)	22 (66.67)	0.33
Diámetro mayor del esófago mm (media ± DS)	14.68 ± 8.58	17.75 ± 6.18	0.15
Dilatación de la arteria pulmonar n (%)	15 (38.46)	12 (36.36)	0.85
Relación aorta/pulmonar (media ± DS)	1.00 ± 0.19	0.19 ± 0.15	0.68

Tabla 9. Descripción de las manifestaciones clínicas, tabaquismo y laboratorio en los pacientes incluidos en la cohorte según progresión definido como muerte o comportamiento fibrosante progresivo (pérdida absoluta ≥%5% CVF predicho o ≥10% DLCO predicho). Mediana de seguimiento 283 días. n = 72

Variable n (%)	Progresión n= 39	No progresión n= 33	p
Tabaquismo	12 (30.77)	9 (27.27)	0.74
Disnea	33 (84.62)	23 (69.70)	0.12
Tos	31 (79.49)	25 (75.76)	0.70
Fenómeno de Raynaud	14 (35.90)	7 (21.21)	0.17
Artritis	9 (23.08)	9 (27.27)	0.68
Edema de dedos	3 (7.69)	7 (21.21)	0.09
Esclerodactilia	7 (17.95)	9 (27.27)	0.34
Telangiectasias	27 (69.23)	21 (63.64)	0.61
Úlceras digitales	1 (2.56)	3 (9.09)	0.24
Síndrome seco (xerostomia/xeroftalmia)	25 (64.10)	25 (75.76)	0.28
Reflujo gastroesofágico	14 (35.90)	12 (36.36)	0.96
Acropaquias	15 (38.46)	14 (42.42)	0.73
Pacientes clasificados como ES según los criterios ACR/EULAR 2013	12 (30.77)	11 (33.33)	0.81
Pacientes clasificados como IPAF según ERS/ATS 2015	19 (48.72)	14 (42.42)	0.59
Laboratorio			
Proteína C reactiva (PCR) (mediana (Q1-Q3))	0.62 (0.29-1.15)	0.38 (0.22-0.86)	0.16
Deshidrogenasa láctica (DHL) (mediana (Q1-Q3))	204 (175.5-256)	188 (164-207)	0.12
Antifibrosante n (%)			
Nintedanib	17 (44.74)	10 (32.26)	0.32
Pirfenidona	4 (10.53)	4 (13.33)	0.72

Tabla 10. Capacidad Vital Forzada, DLCO y distancia de la Caminata de 6 Minutos según según progresión definido como comportamiento fibrosante progresivo (pérdida absoluta ≥%5% CVF predicho o ≥10% DLCO predicho). Mediana de seguimiento 283 días. n = 71 Prueba t pareada

	Progresión n = 39		**Diferencia de medias**	**p**	**No progresión n = 33**		**Diferencia de medias**	**p**
Variables	n = 38				n = 33			
% de Capacidad Vital Forzada esperada (media ± DS)	67.66 ± 25.10	60.93 ± 20.90	-6.73 ± 15.58	**0.01**	62.49 ± 21.06	69.69 ± 23.06	7.20 ± 9.93	**0.0002**
	n = 19				n = 33			
% de Difusión de Monóxido de Carbono esperada (media ± DS)	53 ± 22.16	47.82 ± 27.95	-5.17 ± 25.50	0.38	44.38 ± 25.76	54.09 ± 25.26	9.70 ± 18.49	**0.005**
	n= 17				n = 26			
Distancia de la caminata de 6 minutos	343.90 ± 129.75	329.70 ± 102.97	-4.47 ± 137.63	0.89	377.84 ± 135.61	410.53 ± 108.77	32.69 ± 127.37	0.20

Tabla 12. Frecuencia de alelos HLA-DRB1 en la cohorte n= 78

	Alelo	n=158	Frecuencia Acumulada (%)
1	DRB1*04	42	26.582
2	DRB1*08	30	18.987
3	DRB1*11	12	7.595
4	DRB1*07	13	8.228
5	DRB1*03	10	6.329
6	DRB1*15	15	9.494
7	DRB1*13	9	5.696
8	DRB1*14	9	5.696
9	DRB1*01	7	4.430
10	DRB1*10	5	3.165
11	DRB1*09	3	1.899
12	DRB1*12	1	0.633
13	DRB1*16	2	1.266
		158	100.00

Tabla 13. Frecuencia de alelos HLA-DRB1 en la cohorte n= 78 según cumplan los Criterios de Clasificación para Esclerosis Sistémica ACR/EULAR. Diferencia de proporciones.

Alelo	Esclerosis Sistémica n= 25	Anticuerpos Positivos n= 53	p	OR (IC 95%)
DRB1*01	1	5	0.40	0.4 (0.008-3.90)
DRB1*03	2	7	0.50	0.57 (0.054-3.35)
DRB1*04	17	25	0.08	2.38 (0.79-7.47)
DRB1*07	1	13	**0.02**	**0.12 (0.002-0.97)**
DRB1*08	12	18	0.23	1.79 (0.60-5.26)
DRB1*09	2	1	0.19	4.52 (0.22-271.74)
DRB1*10	0	4	-	NC
DRB1*11	5	6	0.30	1.95 (0.41-8.65)
DRB1*12	0	1	0.78	0.63 (0.024-16.12)
DRB1*13	1	8	0.15	0.23 (0.005-1.95)
DRB1*14	1	9	0.48	0.20 (0.004-1.65)
DRB1*15	6	9	0.46	1.54 (0.39-5.66)
DRB1*16	2	0	0.12	11.38 (0.52-246.41)

NC = no calculable

Tabla 14. Frecuencia de alelos HLA-DRB1 en la cohorte n= 72 según según progresión definido como muerte o comportamiento fibrosante progresivo (pérdida absoluta ≥%5% CVF predicho o ≥10% DLCO predicho). Mediana de seguimiento 283 días. n = 70

Alelo	Progresión n= 38	No progresión n= 32	p	OR (IC 95%)
DRB1*01	3	2	0.79	1.28 (0.13-3.16.29)
DRB1*03	7	1	**0.04**	7 (0.80-325.39)
DRB1*04	23	16	0.37	1.53 (0.53-4.41)
DRB1*07	1	11	**0.0004**	**0.05 (0.001-0.41)**
DRB1*08	12	14	0.29	0.59 (0.19-1.76)
DRB1*09	2	1	0.65	1.72 (0.08-104.82)
DRB1*10	2	2	0.85	0.83 (0.057-12.16)
DRB1*11	10	0	**-**	**NC**
DRB1*12	0	1	0.43	0.27 (0.01-6.92)
DRB1*13	2	6	0.07	0.24 (0.022-1.51)
DRB1*14	5	3	0.62	1.46 (0.25-10.20)
DRB1*15	9	5	0.40	1.67 (0.43-7.15)
DRB1*16	0	2	-	**NC**

NC: no calculable

Tabla 11. Análisis de progresión de la cohorte. La variable dependiente es un desenlace compuesto: muerte o pérdida absoluta ≥%5% CVF predicho o ≥10% DLCO predicho). Mediana de seguimiento 205 días.

		Análisis univariado	
Variables		**HR (IC 95%)**	**p**
Edad (años)	≥65/<65	1.20 (0.63-2.27)	0.57
Sexo	Hombres/Mujeres	1.12 (0.51-2.47)	0.76
Tabaquismo	No fumador/fumador	0.93 (0.46-1.85)	0.84
Criterios de Clasificación ACR/EULAR 2013	Si/No	0.79 (0.40-1.58)	0.51
Antifibrosante	Ninguno/Pirfenidona o Nintedanib	0.86 (0.45-1.64)	0.66
CVF%	% predicho basal	1.01 (0.99-1.02)	0.097
Índice de Goh total	%	1 (0.98-1.01)	0.83
Índice de Goh vidrio despulido	%	**1.02 (1.00 – 1.04)**	**0.03**
Índice de Goh fibrosis	%	0.99 (0.96 – 1.02)	0.85
Anti-Topo I	Si/No	1.02 (0.39-2.65)	0.95
Anti-Centrómero	Si/No	1.10 (0.50-2.42)	0.80
Anti-RNAP3	Si/No	0.79 (0.39-1.61)	0.52
Anti-Pm/Scl	Si/No	1.66 (0.72-3.82)	0.23
Anti-U3RNP	Si/No	0.98 (0.34-2.80)	0.97
Anti-Nor90	Si/No	1.40 (0.60-3.25)	0.42
Anti Th/To	Si/No	1.11 (0.54-2.26)	0.76
HLA-DRB1*11	Si/No	2.01 (0.96-4.22)	0.06
HLA-DRB1*07	Si/No	0.19 (0.02-1.45)	0.11

Figuras

Figura 1. Curva Kaplan-Meier: Tiempo hasta el fallo definido como muerte o comportamiento fibrosante progresivo (pérdida absoluta ≥%5% CVF predicho o ≥10% DLCO predicho). Mediana de seguimiento 283 días. n = 72

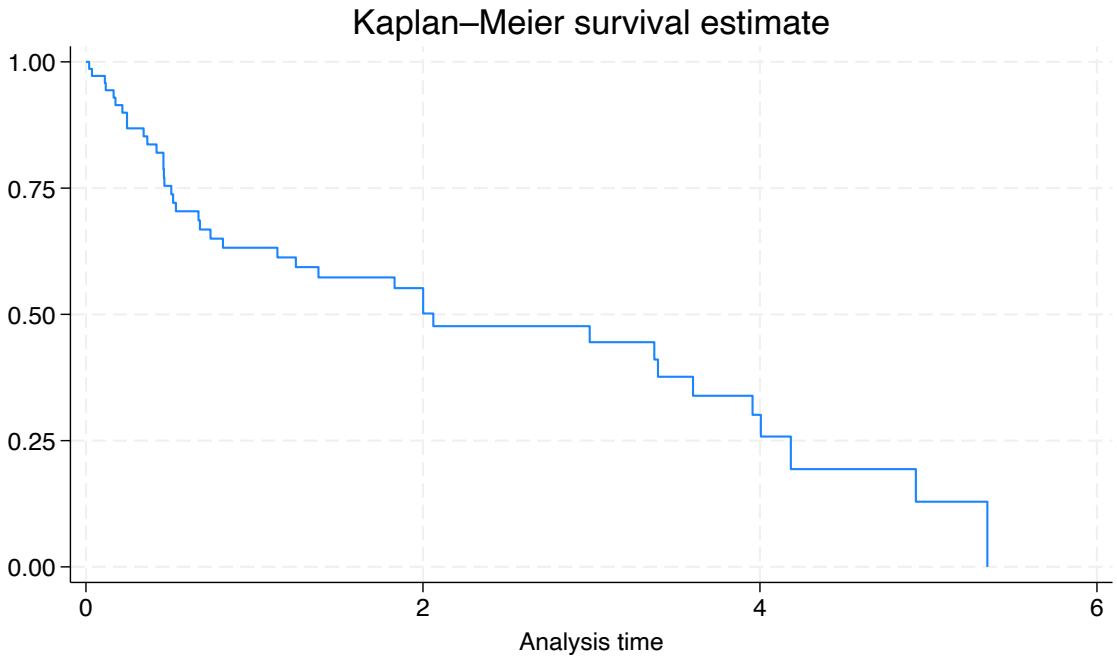
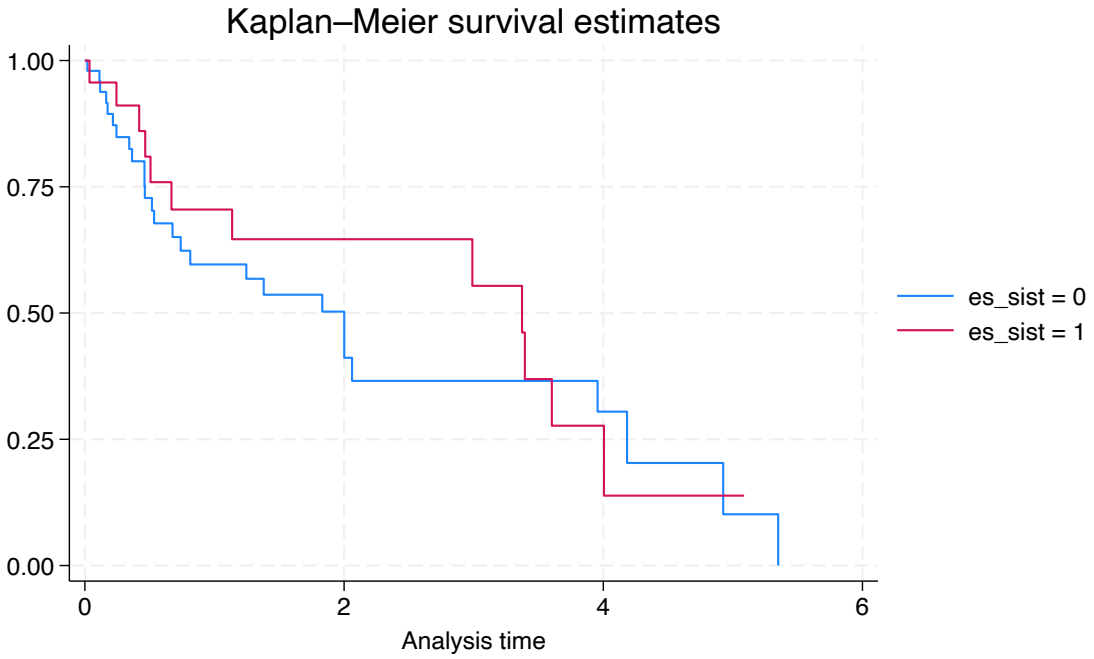


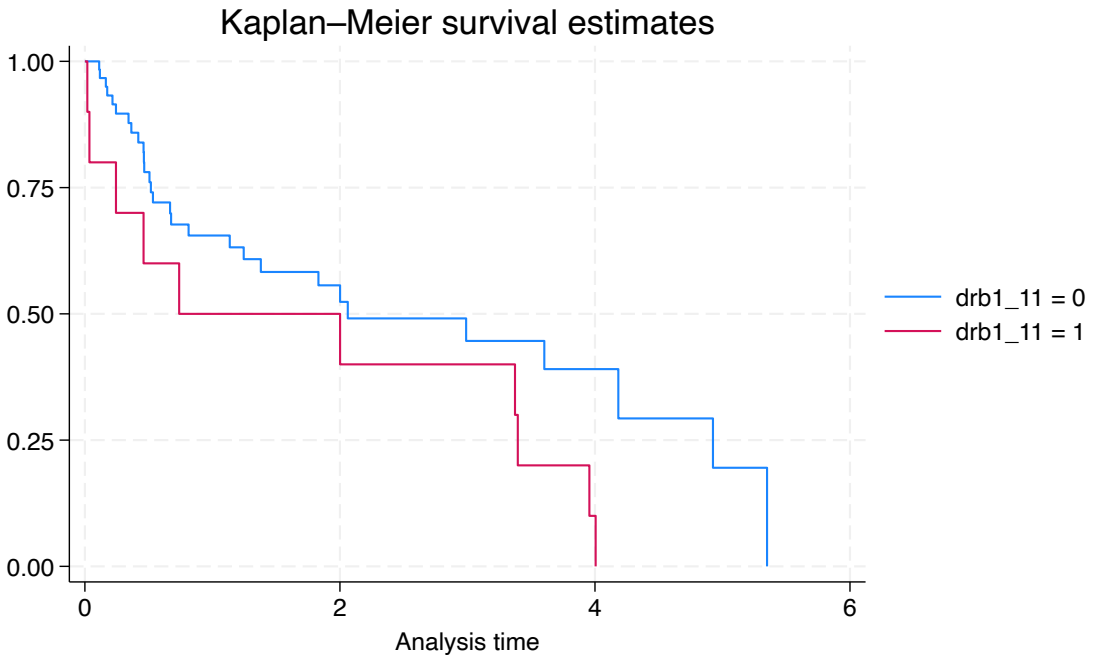
Figura 2. Curva Kaplan-Meier: Tiempo hasta la progresión definido como muerte o comportamiento fibrosante progresivo (pérdida absoluta ≥%5% CVF predicho o ≥10% DLCO predicho) en pacientes que cumplen Criterios de Clasificación ACR/EULAR 2013 o EPID con anticuerpos para ES positivos. Mediana de seguimiento 283 días. n = 72



HR (IC 95%) = 0.79 (0.40-1.58)

Log-rank P = 0.51

Figura 3. Curva Kaplan-Meier: Tiempo hasta la progresión definido como muerte o comportamiento fibrosante progresivo (pérdida absoluta ≥%5% CVF predicho o ≥10% DLCO predicho) según positividad a HLA-DRB1*11. Mediana de seguimiento 283 días. n = 72



HR (IC 95%) = 2.01 (0.96-4.22)

Log-rank P = 0.0

Anexos

1. Hoja de recolección

AFECCIÓN PULMONAR EN PACIENTES POSITIVOS A ANTICUERPOS ASOCIADOS CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias ''Ismael Cosío VIllegas ''

Clínica de Reumatología

Nombre: _____
Género: Masculino □ Femenino □
Edad (años): _____ Lugar de residencia: _____
Número de expediente: _____ Escolaridad en años: ___ ___
Fecha de nacimiento: (dd/mm/aaaa): _____
Teléfono: _____ _____
Seguridad social: Sin seguridad social: _____Seguridad social: _____

1. **COVID-19**

Vacunación: Sí □ No □ Número de dosis: _____
Cursó con COVID-19: Sí □ No □ Fecha: _____
Hospitalización: Sí □ No □
Oxígeno suplementario (si previamente no lo usaba): Sí □ No □
Intubación endotraqueal: Sí □ No □

2. **EPID**

Fecha de Dx. EPID: (dd/mm/aaaa) ___/___/_____
Tomografía compatible con EPID: Sí □ No □
PFR compatibles con patrón restricitivo: Sí □ No □
Fecha de primera evaluación: (dd/mm/aaaa): ___/___/_____
Fecha de última evaluación: (dd/mm/aaaa): ___/___/_____
Muerte: Sí □ No □ Fecha de muerte: (dd/mm/aaaa): ___/___/_____

3. **Anticuerpos positivos para Esclerosis Sistémica**

Anticuerpos antinucleares: Sí □ No □ Patrón: _____ Dilución: _____

Fecha:						
	Intensidad	**Cruces**	**Intensidad**	**Cruces**	**Intensidad**	**Cruces**
Anti-Ro52						
Anti-Ku						
Anti-PM-Scl-70						
Anti-PM-Scl-100						
Anti-Scl-70						
Anti-CENP A						
Anti-CENP B						
Anti-RP11						
Anti-RP155						
Anti-Fibrilarina						
Anti-Nor90						
Anti-Th/To						

Anti-PDGFR						
Anti-Ro60						
Anti-RNP-Sm						
Anti-Sm						

4. Criterios diagnósticos para Esclerosis Sistémica

Criterios diagnósticos Esclerosis Sistémica ACR/EULAR 2013		
Ítem	**Sub-ítem**	**Puntaje**
Engrosamiento de la piel en dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones MCF	-	9
Engrosamiento de la piel de los dedos	- Edema - Esclerodactilia (distal a la articulación MCF pero proximal a las articulaciones IF)	2 4
Lesiones en puntas de los dedos	- Úlceras en pulpejos - Infartos digitales	2 3
Telangiectasias	-	2
Anormalidades capilares en el lecho ungueal	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial	- HAP - EPI	2 2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos	- Anticentrómero - Anti-topoisomerasa I - Anti-ARN polimerasa III	3
TOTAL		

≥ 9 ítems hacen el diagnóstico de Esclerosis Sistémica Sí □ No □

5. Antecedentes de tabaquismo

Actual: Sí □ No □
Exfumador: Sí □ No □ Meses/años: ___/____
Nunca fumador: Sí □ No □
Índice tabáquico (número de cigarros por día x numero de años de consumo/20): ___ ___

6. Signos y síntomas sistémicos

Síntoma	**Fecha**		**Fecha**		**Fecha**	
Tos	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □
Expectoración	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □
Lipotimia	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □
Síncope	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □
Edema de msps	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □
Disnea	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □
Acropaquias	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □
E. crepitantes	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □	Sí □ No □	Int □ Cont □
Puntaje de Rodnan						

En caso de disnea use lo siguiente:

Escala de disnea (mMRC MODIFICADA)	Grado	Grado	Grado
Fecha:	0		
Ausencia de disnea, excepto al realizar ejercicio intenso	1		
Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada	2		
La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso	3		
La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano	4		
La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse	5		

Enfermedad del tejido conectivo			
Síntoma	Fecha	Fecha	Fecha
Poliartralgias	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Artritis	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Rigidez matutina >30 minutos	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Fenómeno de Raynaud	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Alopecia	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Pérdida de peso	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Xerostomía	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Xeroftalmia	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Fotosensibilidad	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Úlceras orales	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Rash	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Eritema malar	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Gottron	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Manos de mecánico	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Esclerodactilia	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Edema de manos	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Debilidad muscular proximal	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Regurgitación (ERGE)	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Epigastralgia (ERGE)	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Pirosis (ERGE)	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Disfagia	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Fiebre	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Datos de neuropatía periférica	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Telangiectasias	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □
Lesiones en sal y pimienta	Sí □ No □	Sí □ No □	Sí □ No □

Úlceras o pitting digital	**Sí □ No □**	**Sí □ No □**	**Sí □ No □**

7. Pruebas de función pulmonar

	Datos funcionales	**Primera prueba**	**Segunda prueba**	**Tercera prueba**
		(dd/mm/aaaa): ___/___/____	**(dd/mm/aaaa): ___/___/____**	**(dd/mm/aaaa): ___/___/____**
Mecánica pulmonar	**CVF (L)**			
	CVF % (pred)			
	FEV1 (L)			
	FEV1 % (pred):			
	FV1/CVF %:			
	TLC (L):			
	TLC % (pred):L			
	RV (L)			
	R.V % (pred):			
	RV/TLC			
Pruebas de difusión	**DLCO (valor absoluto)**			
	DLCO % (pred)			
Caminata de 6 minutos	**SO2 basal**			
	SO2 final			
	Distancia recorrida en metros			
ECOTT	**PSAP**			
	TAPSE			
	Pared libre del VD mm			

8. Estudios de patología

Lavado bronquilo alveolar: Sí □ No □ Fecha del estudio (dd/mm/aaaa): ___/___/_____
Número de lavado: _____

Celularidad	**Porcentaje**
Células contadas	
Epiteliales	
Macrófagos	
Neutrófilos	
Eosinófilos	
Linfocitos	

Biopsia pulmonar quirúrgica: Sí □ No □ Número de biopsia: _____
Hallazgos: _____

9. Capilaroscopía Sí □ No □
Dilatación de asas capilares Sí □ No □
Destrucción de asas capilares Sí □ No □

10. TACAR:

Fecha del estudio:			
Patrón predominante:			
Patrón secundario:			
Datos asociados a fibrosis pulmonar			
Panalización			
Engrosamiento septal irregular			
Engrosamiento intralobulillar irregular			
Bronquiectasias por tracción			
Bronquioloectasias por tracción			
Pérdida del volumen pulmonar			
Engrosamiento del intersticio axial (peribronco-vascular)			
Datos asociados a inflamación pulmonar			
Vidrio despulido			
Consolidación			
Nódulos centrolobulillares mal definidos			
Engrosamiento septal regular			
Nódulos pulmonares bien definidos			
Datos asociados a afección de la vía aérea			
Árbol en gemación			
Atenuación en mosaico en la espiración			
Aumento del volumen pulmonar			
Datos adicionales importantes			
Dilatación esofágica			
Mayor diámetro esofágico (mm)			
Áreas de engrosamiento pleural			
Adenomegalias mediastinales			
Relación AP/AO			
Extensión y distribución			
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)			

Índice de H-Kazerooni

Tomografía 1:

(dd/mm/aaaa) ___/___/_____

Kazerooni Fecha:					Consolidación
FIbrosis		Inflamación			Reticulación
					Quistes
					Mosaico
					Atrapamiento aéreo
E: ___/6: ___		E: ___/6:___			Diámetro esofágico
					Nódulos
					Daño pleural
				Patrón	

Tomografía 2:

(dd/mm/aaaa) ___/___/_____

Kazerooni Fecha:					Consolidación
FIbrosis		Inflamación			Reticulación
					Quistes
					Mosaico
					Atrapamiento aéreo
E: ___/6: ___		E: ___/6:___			Diámetro esofágico
					Nódulos
					Daño pleural
				Patrón	

Tomografía 3:

(dd/mm/aaaa) ___/___/_____

Kazerooni Fecha:					Consolidación
FIbrosis		Inflamación			Reticulación
					Quistes
					Mosaico
					Atrapamiento aéreo
E: ___/6: ___		E: ___/6:___			Diámetro esofágico

			Nódulos
			Daño pleural
		Patrón	

Índice de Gho (esclerodermia)

Tomografía 1

(dd/mm/aaaa) ___/___/_____

Corte	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 la cúpula diafragmática			

Tomografía 2

(dd/mm/aaaa) ___/___/_____

Corte	Afección total %	Vidrio despulido %	Fibrosis %
A			
B			
C			
D			
E			
Total			
B) 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 la cúpula diafragmática			

Tomografía 3

(dd/mm/aaaa) ___/___/_____

Corte	Afección total %	Vidrio despulido %	Fibrosis %
A			
B			
C			
D			
E			
Total			
C) 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 la cúpula diafragmática			

2. Aprobación comité de ética

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

INER
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Comité de Investigación
19 CI 09 012 013
Comité de Ética en Investigación
CONBIOÉTICA-09-CEI-003-20160427

Comité de Bioseguridad
17 CB 09 012 120

Ciudad de México a 14 de febrero de 2023
INER/CI/054/2023
INER/CEI/059/2023
INER/CB/PI/3122/2022

Dr. Jorge Rojas Serrano
Investigador Principal

Asunto: DICTAMEN APROBACIÓN.

Título del Proyecto: EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS E IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS DE RIESGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL CON POSITIVIDAD A ANTICUERPOS ASOCIADOS A ESCLEROSIS SISTÉMICA.

Código asignado por el Comité: **C07-23**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	No. y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, febrero 2023	APROBADO
Consentimiento Informado	Versión 1, febrero 2023	APROBADO

Este protocolo tiene vigencia de febrero 2023 a febrero 2025.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

Atentamente

Dra. en C. Blanca Margarita Bazán Perkins
Presidente del Comité de Investigación

Dra. en C. Laura Elena Carreto Binaghi
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Edgar Enrique Sevilla Reyes, PhD.
Presidente del Comité de Bioseguridad

Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
Tel: (55) 5487 1700 www.iner.salud.gob.mx

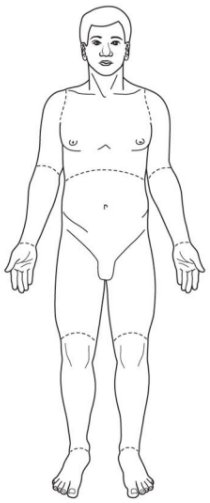
2023 Francisco VILLA

3. Puntaje de Rodnan modificado (67).

Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document

Subject ID: _____

Date of Examination: _____



	Right				Left			
Fingers	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Hands	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Forearms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Upper Arms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Face			0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐		
Anterior Chest			0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐		
Abdomen			0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐		
Thighs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Legs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Feet	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Column Totals								
Total:								

Key: *0 – No Thickening* *1 – Mild Thickening* *2 – Moderate Thickening* *3 – Severe Thickening*

Notes:

Examiner:

Printed Name: _____

Signature: _____ Date: _____