

Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado

“Análisis descriptivo del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica atendidos en consulta externa de Reumatología de los hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela, de la Caja Costarricense del Seguro Social, del 1° enero del 2013 al 31 de marzo del 2019.”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Reumatología para optar al grado y título de Especialista en Reumatología

Ivis José Rodríguez Orellana

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

## **Dedicatoria**

A Dios, por brindarme salud, inspiración y sabiduría para poder llevar a cabo este estudio de investigación.

A Eduardo y Marta, mis padres, pues con su ejemplo pude comprender desde niño el significado de sacrificio, dedicación, amor a la familia y espíritu de superación.

A Xiomara, mi bella esposa: gracias por tu comprensión y por acompañarme en este camino, eres parte importante de este sueño.

A Santi y Victoria, mis lindos hijos, quienes son una fuente inagotable de amor, son el motor impulsor que me permite seguir adelante.

A Merlín, Martín, Edmond y Karla, mis hermanos, con ustedes cada momento juntos es una dosis de energía y felicidad para seguir adelante, los admiro grandemente a cada uno.

## **Agradecimientos**

A mi tutor Dr. Raul Alpízar Campos, por su apoyo, sabiduría y por compartir conmigo el reto de este trabajo de investigación.

A mis profesores del posgrado de Reumatología – UCR, en mi opinión, uno de los mejores posgrados, con altísimo nivel científico. Gracias a cada uno de ustedes.

Al personal de archivo de los hospitales Max Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela, quienes fueron extraordinariamente eficientes y, sobre todo, muy amables.

A la Dra. Nancy Zúñiga Montero por su incalculable ayuda en el análisis y procesamiento de toda la documentación estadística.

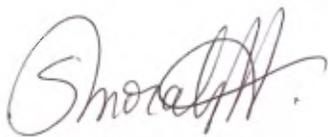
Un agradecimiento especial a la memoria de mi querido amigo Dr. Martín De la Cruz Malavassi, quien me apoyó siempre para lograr este anhelado sueño. Mi admiración perdurará por la eternidad.

San José, 5 de julio de 2019

Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica  
Presente

Estimados (as) señores (as)

Reciban un cordial saludo. La presente es para comunicarle que yo, Saray Morales Garay, de cédula 1-1096-0795, miembro de la Asociación Costarricense de Filólogos (ACFIL), concluí la revisión de estilo de la tesis *“Análisis descriptivo del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica atendidos en consulta externa de Reumatología de los hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela, de la Caja Costarricense del Seguro Social, del 1° enero del 2013 al 31 de marzo del 2019,* del estudiante Ivis José Rodríguez Orellana, del Posgrado en Reumatología para optar al grado y título de Especialista en Reumatología de la Universidad de Costa Rica.



Sin más por el momento, se despide

Saray Morales Garay  
Cédula: 1-1096-0795

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Reumatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Reumatología.



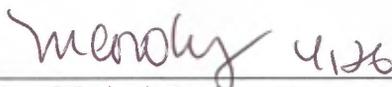
---

Dr. Raúl Alpízar Campos  
Director de tesis



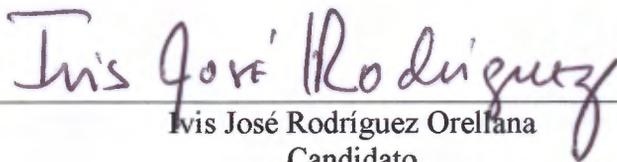
---

Dr. Javier Badilla Umaña  
Director Nacional  
Programa de Posgrado en Reumatología



---

Dra. Marisol Cordero Vega  
Lector de tesis



---

Iris José Rodríguez Orellana  
Candidato

## Tabla de contenidos

Página	
Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Aprobación por filóloga	iv
Hoja de aprobación por el tribunal examinador	v
Tabla de contenidos	vi
Resumen ejecutivo	viii
Abstract	ix
Lista de cuadros	x
Lista de abreviaturas	xi
Capítulo I: Introducción	1
Capítulo II: Consideraciones teóricas y metodológicas	3
Capítulo III: Resultados	18
Capítulo IV Discusión	25
Capítulo V Conclusiones	29
Capítulo VI Recomendaciones	30
Bibliografía	31
Anexo 1: Hoja de recolección de datos	35
Anexo 2: Nota de aprobación por el Comité Local de Bioética	37
Anexo 3: Gráfico de pastel con los pacientes que presentan esclerosis sistémica según género	38
Anexo 4: Gráfico de barras con los pacientes que presentan esclerosis sistémica según edad al diagnóstico	39
Anexo 5: Gráfico de barras con los pacientes que presentan esclerosis sistémica según tiempo de evolución de su enfermedad	40
Anexo 6: Gráfico de pastel con los pacientes que presentan esclerosis sistémica. según variable clínica	41

Anexo 7: Gráfico de pastel con los pacientes de esclerosis sistémica que presentan enfermedad pulmonar intersticial	42
Anexo 8: Gráfico de barras con los pacientes que presentan esclerosis sistémica con compromiso pulmonar intersticial según variable clínica	43
Anexo 9: Gráfico de barras de los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según variable clínica y tiempo de evolución al diagnóstico	44
Anexo 10: Gráfico de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según capacidad vital forzada	45
Anexo 11: Gráfico de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según capacidad de difusión pulmonar	46
Anexo 12: Gráfico de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según patrón imagenológico y grado de afectación pulmonar	47
Anexo 13: Gráfico de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según perfil de anticuerpos y tiempo de evolución de la esclerosis sistémica al diagnóstico	48
Anexo 14: Gráfico de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según síntomas y signos asociados	49

## Resumen ejecutivo

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica autoinmune, multiorgánica, poco frecuente, caracterizada por la inflamación y fibrosis principalmente cutánea, concomitante al daño endotelial y afección inflamatoria de vasos sanguíneos, tejidos osteomusculares y órganos internos. Se estima una incidencia en los Estados Unidos de 19 casos por 1.000.000 de habitantes/año y su prevalencia es de hasta 242 casos por 1.000.000 de adultos.

Según la extensión del compromiso cutáneo, se puede clasificar la ES en difusa (ESD) o ES limitada (ESL). La primera se caracteriza por el endurecimiento generalizado de la piel, compromiso frecuente de órganos internos y presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70), la que la convierte en la presentación clínica con peor pronóstico. La ESL se caracteriza por el endurecimiento de la piel a nivel distal en extremidades, cara y cuello, menor compromiso de órganos internos, presencia de anticuerpos anticentrómero y mejor pronóstico comparada con la ESD.

El compromiso pulmonar intersticial se puede observar hasta en el 75% de los pacientes con esclerosis sistémica y sabemos que esta constituye la principal causa de muerte. Es necesario describir las características de nuestra población afectada.

Para diagnosticar la enfermedad pulmonar intersticial es de gran importancia tener datos clínicos, perfil de anticuerpos asociados a la ES, imágenes obtenidas principalmente en TACAR de tórax y datos espirométricos como disminución en la CVF y DLCO.

Se analizaron los datos de 109 pacientes con esclerosis sistémica con una edad media de 48 años. El 85,33% de los pacientes presentó ESL y 14,67% se asoció a ESD. Se determinó EPI en el 24% de los pacientes, los cuales presentaron un perfil de anticuerpos ACA y antiSCL 70 de 69,23% y 30,77%, respectivamente. Los pacientes con antiSCL 70 presentaron EPI en el 50% de los enfermos y, además, el compromiso pulmonar se observó en el 75% de ellos en los primeros 5 años. Se advirtió un patrón NINE en el 69,30% en la TACAR de tórax con EPI. La mayoría de los pacientes con EPID mostraron alteraciones en la espirometría con afectación de CVF en el 88,46%.

La mayoría de los pacientes con EPI estuvieron sintomáticos, pues 92,30% de ellos presentó disnea, además tos en el 69,23%. Todos estos datos son comparables con los datos epidemiológicos actuales.

## Abstract

Systemic sclerosis is a chronic autoimmune, multiorganic, rare disease, characterized by inflammation and mainly cutaneous fibrosis, associated with endothelial damage and inflammatory affection of blood vessels, osteomuscular tissues and internal organs. In addition an incidence of 19 cases per every 1,000,000 inhabitants is estimated in the United States with 19 cases per 1,000,000 inhabitants / year and its prevalence is up to 242 cases per 1,000,000 adults.

According to the extent of skin involvement, SSc can be classified as diffuse (DSSc) or limited SSc (LSSc). The first is characterized by the generalized hardening of the skin, with frequent involvement of internal organs and the presence of antitopoisomerase I (Scl-70) antibodies, which makes it the clinical presentation with the worst prognosis. SScL is characterized by toughening of the skin at distal level of extremities, such as face and neck, less involvement of damage in internal organs and presence of anticentromere antibodies with better prognosis compared with DSSc.

Interstitial lung involvement can be observed in up to 75% of patients with systemic sclerosis and it's known to be the main cause of death. Therefore, it is necessary to describe the characteristics of our affected population.

In order to diagnose interstitial lung disease, it is very important to have clinical data, the profile of antibodies associated with SSc, images obtained mainly by HRCT of thorax, and spirometric data for instance the decrease in FVC and DLCO.

Data of 109 patients with systemic sclerosis has been analysed with an average age of 48 years. The 85.33% of the patients presented LSSc and the other 14.67% was associated with SScD. ILD was determined in 24% of the patients, who presented an ACA and antiSCL 70 antibody profile of 69.23% and 30.77%, respectively.

Patients with antiSCL70 presented ILD in 50% of the sick patients and, besides, pulmonary involvement was observed in 75% of them in the first 5 years. A NSIP pattern was observed in 69.30% in the HRCT of thorax with ILD. The majority of patients with ILD showed alterations in spirometry with involvement of FVC in 88.46%.

The majority of patients with ILD were symptomatic, since 92.30% of them presented dyspnea; also cough in 69.23%. All this data is comparable with the current epidemiological data.

## Lista de cuadros

Cuadro	Pág.
Cuadro 1: Total de pacientes, según género, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	18
Cuadro 2: Total de pacientes con esclerosis sistémica, según edad al diagnóstico , atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	18
Cuadro 3: Total de pacientes con esclerosis sistémica, según tiempo de evolucion de su enfermedad, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	19
Cuadro 4: Total de pacientes con esclerosis sistémica, según variable clínica, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	19
Cuadro 5: Total de pacientes con esclerosis sistémica que presentan enfermedad pulmonar intersticial, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	20
Cuadro 6: Total de pacientes con esclerosis sistémica, según variable clínica y presencia de enfermedad pulmonar intersticial, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	20
Cuadro 7: Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según variable clínica y tiempo de evolución al diagnóstico, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	21
Cuadro 8: Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según capacidad vital forzada, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	22
Cuadro 9: Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según capacidad de difusión pulmonar, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019	22
Cuadro 10: Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según patrón imagenológico y grado de afectación , atendidos en reumatología en hospitales	23

Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

Cuadro 11: Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según perfil de anticuerpos y tiempo de evolución al diagnóstico, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019 23

Cuadro 12: Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según síntomas y signos asociados al momento del diagnóstico, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019 24

## Lista de abreviaturas

- ACA: Anticuerpo anticentrómero  
Anti SCL 70: Anticuerpo antitopoisomerasa I  
CVF: capacidad vital forzada  
DLCO: capacidad de difusión pulmonar  
DMC: difusión del monóxido de carbono  
ES: esclerosis sistémica  
ESL: esclerosis sistémica limitada  
ESD: esclerosis sistémica difusa  
EPI: enfermedad pulmonar intersticial  
FR: fenómeno de Raynaud  
GWAS: estudios de genoma ampliado  
HLA: sistema del antígeno leucocitario humano  
HPT: hipertensión pulmonar  
IRF: factor regulador del interferón  
IL: interleuquinas  
NINE: neumonía intersticial no específica  
NIU: neumonía intersticial usual  
TACAR: tomografía computarizada de alta resolución

## Capítulo I

### Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad del tejido conectivo de origen desconocido, caracterizada por cambios inflamatorios, vasculares y fibróticos que afectan la piel y los órganos internos, sobre todo pulmones, riñones, corazón y aparato gastrointestinal; aunque también pueden afectarse las vías respiratorias y la pleura, y predomina la afectación del intersticio pulmonar <sup>(1,2)</sup>

En la literatura universal, es conocida la alta incidencia y prevalencia de la neumopatía intersticial en estrecha relación con alta morbilidad <sup>(3,4,5)</sup>. Según estudios modernos bien diseñados, la incidencia en Estados Unidos es de 18 a 20 sujetos por cada millón al año. La esclerosis sistémica se encuentra en todas las zonas geográficas y grupos raciales, todos los grupos de edad pueden afectarse, pero el comienzo de la enfermedad es más frecuente entre los 30 y 50 años <sup>(6)</sup>.

La neumopatía intersticial es la más común de las manifestaciones pulmonares sin correlación con el grado ni la gravedad de la afectación cutánea. Se observa más frecuentemente en los pacientes con forma clínica difusa y es asociada con anticuerpos SCL-70. Sin embargo, en el caso de los pacientes con forma limitada de la enfermedad se presenta la alveolitis <sup>(7,8)</sup> en su lugar.

Aproximadamente entre el 40 y el 60% de los pacientes desarrolla una neumopatía restrictiva de moderada a severa, donde la mayor declinación de la función pulmonar ocurre en los primeros 4 años de iniciados los síntomas <sup>(7,9)</sup>. En estudios de necropsia, se reportan desde el 70 al 100% de los pacientes con una fibrosis pulmonar y la forma histológica más frecuente es la neumonía intersticial no específica <sup>(10,11)</sup>. En la actualidad, la neumonía intersticial no específica constituye la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica. La neumopatía puede ser asintomática inicialmente, cuando es potencialmente reversible (alveolitis), pero ocasiona síntomas cuando el proceso está muy avanzado (fibrosis pulmonar) y es irreversible, lo cual origina una neumopatía en etapa terminal <sup>(6,10)</sup>. La tomografía computarizada de alta resolución y la prueba funcional respiratoria (PFR) son los medios fundamentales para el diagnóstico

temprano de la neumonía intersticial. Lo usual en estos pacientes es encontrar disminución de los volúmenes pulmonares y fibrosis del parénquima pulmonar, con engrosamiento intersticial reticular que es mayor en las bases pulmonares.

Teniendo en cuenta que el compromiso pulmonar está estrechamente en relación con la morbilidad y mortalidad, es importante poder describir el compromiso pulmonar intersticial en una población de pacientes con esclerosis sistémica, así como hacer una caracterización clínica, imagenológica e inmunológica de este trastorno.

## Capítulo II

### Consideraciones teóricas y metodológicas

#### Marco teórico

La Esclerosis Sistémica (ES), también llamada escleroderma (skleros [duro] y derma [piel]), es una enfermedad autoinmune multisistémica de etiología desconocida, caracterizada por tres procesos patológicos distintos: fibrosis, autoinmunidad celular / humoral y cambios vasculares específicos que conllevan a microvasculopatía, activación de fibroblastos y fibrosis de la piel y de los órganos internos <sup>(12)</sup>. La ES es una enfermedad compleja y heterogénea, comprende dos formas predominantes de acuerdo con la extensión del compromiso cutáneo: forma cutánea limitada, que se caracteriza por el compromiso cutáneo de cara, cuello, proximal a rodillas y codos; y la forma cutánea difusa con fibrosis extensa de la piel de la cara, tórax y afectación de la piel distal a codos y rodillas. Además de los cambios en piel, el compromiso vasculopático es una de las más importantes complicaciones de la enfermedad y principal causa de morbilidad en estos pacientes. Como proceso autoinmune, en la ES se identifica presencia de autoanticuerpos en más del 95% de los pacientes (13). Se han encontrado varias asociaciones entre los diferentes autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La epidemiología de la ES no ha sido definida completamente en parte a la baja frecuencia de la enfermedad en las diferentes poblaciones, la dificultad en el diagnóstico y su heterogeneidad. Sin embargo, en Estados Unidos se estima que la incidencia de ES es cerca de 20 casos por millón de habitantes al año y la prevalencia es más de 250 pacientes por millón de habitantes (14). Se presenta predominantemente en mujeres en una proporción que va desde 3:1 a 8:1 respecto a los hombres, con un pico de incidencia entre los 45 y 64 años. Afecta todo los grupos raciales con una mayor frecuencia en población afrodescendiente y en los indios nativos americanos Choctaw en el sureste de Oklahoma (15). Los mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad son el daño endotelial, la respuesta inmune y la acumulación excesiva de componentes del tejido conectivo por la activación de fibroblastos en casi todos los tejidos. La respuesta inmune innata y adaptativa están activadas en áreas perivasculares con liberación de mediadores inmunológicos tales como citoquinas y factores de crecimiento, en donde el más importante hasta ahora

estudiado es el factor de crecimiento transformante  $-\beta$ , pero también se ha identificado el factor derivado de las plaquetas y de la endotelina-1 (16).

La expresión de la enfermedad también varía de acuerdo con el grupo racial. En caucásicos se observa más frecuentemente la variedad limitada de la enfermedad, mientras que en afroamericanos se manifiesta en su variedad difusa con más severo compromiso pulmonar. Por otra parte, además del componente étnico, también se ha observado una mayor frecuencia de la enfermedad en ciertas regiones específicas, lo que sugiere una distribución no aleatoria de la enfermedad en la población, lo que plantea una posible agrupación espacio-temporal de casos en regiones particulares probablemente secundaria a factores genéticos y/o exposicionales (17).

Varias asociaciones genéticas se han descrito para el desarrollo de la ES. Los estudios poblacionales han demostrado que el riesgo de desarrollar ES aumenta entre 15-19 veces si se tiene un hermano con la enfermedad, con un riesgo relativo de 1.6 comparado con 0.026 en la población general para el desarrollo de la enfermedad (18). También se ha demostrado que la tasa de concordancia de la presencia de anticuerpos antinucleares en gemelos homocigotos es de 90% comparada con gemelos dicigotos 40%. Estos hallazgos sugieren que existe un componente genético que puede contribuir a la susceptibilidad para el desarrollo de ES. Se ha descrito la asociación entre algunos haplotipos de HLA II y el perfil de anticuerpos, entre ellos HLA-DRB1\*01-DQB1\*0501, es más frecuente en pacientes con anticuerpos anticentrómero; mientras que HLA-DRB1\*11-DQB1\*0301 es más frecuente en pacientes con antitopoisomerasa I (18). En población caucásica e hispana, se han asociado los haplotipos DRB1\*1104, DQA1\*0501, DQB1\*0301 con el desarrollo de ES. Los estudios de genoma ampliado (GWAS) han permitido identificar varios polimorfismos de nucleótido simple de genes candidatos en pacientes con ES y se han propuesto como claves dentro de la patogénesis de la enfermedad, entre ellos el PTPN22 R620W, STAT 4 rs7574865 e IRF5 rs2004640 G/T. Estos genes participan en la cascada de señalización intracelular y el IRF como elemento de respuestas al interferón e igualmente están implicados en otras enfermedades de carácter autoinmune como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Esto propone que alteraciones en estos genes probablemente confieren susceptibilidad hacia la autoinmunidad (19)

La ES como enfermedad multisistémica compromete todos los órganos del cuerpo humano. Las manifestaciones cutáneas de la ES comprenden el fenómeno de Raynaud como la manifestación cardinal y más temprana de la enfermedad, adicionalmente, el edema de manos, aparición de telangiectasias en lengua, mucosas, cara, manos y región periungueal, induración y esclerosis de la piel que generalmente inicia distal y progresa en dirección proximal, puede existir microstomía debida a la fibrosis perioral, cambios de pigmentación en la piel (lesiones en sal y pimienta) y calcinosis.

El diagnóstico de ES clásicamente se realiza a través de los criterios propuestos por LeRoy (20). El criterio mayor es la esclerodermia proximal, que significa engrosamiento, retracción e induración simétrica de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. Los cambios pueden afectar a toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco (tórax y abdomen). Los criterios menores son los siguientes:

1. Esclerodactilia: los cambios indicados arriba, pero limitados a los dedos de las manos.
2. Cicatrices digitales o pérdida de sustancia de los pulpejos de los dedos: áreas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida de tejido en los pulpejos, como resultado de isquemia.
3. Fibrosis pulmonar basal bilateral: patrón reticular de densidades lineales o reticulonodulares bilaterales, más pronunciado en las porciones basales de ambos pulmones en un estudio radiológico de rutina, puede tener la apariencia de moteado difuso o pulmón "en panal de abeja". Estos cambios no deben ser atribuibles a enfermedad pulmonar primaria.

Se clasifica a una persona como ES si cumple el criterio mayor y dos o más criterios menores, sin embargo, estos criterios clasifican la enfermedad ya establecida.

Para 1988, la ES fue clasificada dentro de subtipos por LeRoy y col. según la afección cutánea y, además, introdujeron hallazgos capilaroscópicos, inmunológicos y clínicos para diferenciar los subtipos: la forma limitada con afección cutánea distal a codos, rodillas y compromiso de cara, presencia de asas capilares dilatadas sin pérdida capilar y con anticuerpos anticentrómero (ACA) positivos, y la forma difusa con afección cutánea, tanto distal como proximal a codos y rodillas incluyendo el tronco, capilares dilatados con pérdida capilar y anticuerpos antitopoisomerasa I positivos. El fenómeno de Raynaud sería el único criterio mayor para el diagnóstico de la forma cutánea limitada (21). En varios

estudios se demostró que la introducción del análisis por capilaroscopia de las alteraciones microvasculares incrementa la sensibilidad de los criterios a un 92%.

Posteriormente, en el año 2001, LeRoy y Medsger introducen el concepto de preesclerodermia, que incluye pacientes que sin tener signos cutáneos de esclerodermia, presentan positividad en anticuerpos específicos y anomalías microangiopáticas propias de la enfermedad. Es decir, proponen que si el fenómeno de Raynaud es objetivado por el clínico solo requiere la presencia de hallazgos anormales en la capilaroscopia (megacapilares y/o áreas avasculares) y/o anticuerpos específicos de esclerosis sistémica (anti-centrómero, anti-topoisomerasa I, anti-fibrilarina, anti-fibrilina, anti-PM-scl, antiRNA polimerasa I o III en títulos mayores de 1:100). Si el fenómeno es subjetivo, es necesario que estén presentes los dos criterios. En esta nueva clasificación de ES se distinguen cuatro subtipos: ES limitada, ES difusa, ES sin esclerodermia y PreES o esclerodermia temprana (22).

El establecimiento de criterios diagnósticos para los estadios tempranos de la enfermedad y su validación es un tema de estudio en el grupo EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR). Este propuso una definición de ES precoz o “early scleroderma” tratando de definir un estadio previo a que se produzca la afectación cutánea y que se caracteriza por la presencia de fenómeno de Raynaud, tumefacción edematosa de dedos, autoanticuerpos específicos de la enfermedad (anticentrómero, anti-ARN polimerasa y anti-topoisomerasa I) y alteraciones capilaroscópicas con patrón típico de esclerodermia, en los cuales deben estar presentes al menos dos de ellos (23). Estos criterios, que son preliminares, no han sido validados y difieren de los criterios propuestos por LeRoy y Medsger en el grado de compromiso cutáneo.

Con el objeto de conseguir un diagnóstico precoz antes de que se produzca una lesión irreversible, el grupo EUSTAR desarrolló recientemente un consenso basado en el método Delphi para identificar una serie de ítems preliminares para el diagnóstico de ES muy precoz. Se han identificado tres dominios que contienen 7 ítems: dominio cutáneo (dedos edematosos/dedos con tumefacción edematosa evolucionando a esclerodactilia); dominio vascular (fenómeno de Raynaud y alteraciones capilaroscópicas con patrón de esclerodermia) y dominio de laboratorio (anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa I, que permitan una posterior validación en una cohorte de pacientes. Tres de estos ítems

se han considerado de alarma ante el médico de atención primaria que plantearían la sospecha de ES muy precoz y la derivación del paciente al especialista para confirmación diagnóstica (24). El amplio uso de la capilaroscopia y la precisa identificación de autoanticuerpos han permitido la identificación de muchas personas con características de ES que no cumplen los criterios previamente propuestos por ACR.

Los anticuerpos circulantes no solo son fundamentales para realizar el diagnóstico, sino son biomarcadores atractivos dada su alta especificidad, su persistencia durante toda la evolución de la enfermedad y la asociación de características clínicas con grupos de anticuerpos individuales. Los anticuerpos anticentrómero, anti-topoisomerasa I y anti-RNA polimerasa III constituyen los tres grupos principales que ocurren separadamente e identifican distintos subtipos clínicos de la enfermedad (25). Existen otros autoanticuerpos de menor frecuencia, dirigidos principalmente contra constituyentes nucleolares, estos son anti-Th/To y anti-U3RNP, los cuales también permiten identificar subtipos adicionales de pacientes.

Es llamativa la amplia variación de las características clínicas de la enfermedad en grupos provenientes de diferentes regiones geográficas, explicadas por la variación en la prevalencia de los anticuerpos.

La etnicidad es un factor que influye en el anticuerpo prevalente. El anticentrómero es el más frecuentemente encontrado en pacientes caucásicos (30%) en un porcentaje mayor la anti-topoisomerasa I, mientras que el U3RNP, U1RNP, anti-Ro y anti-Sm son identificados en afroamericanos (26, 27). También existe evidencia que las características clínicas de distintos subtipos de autoanticuerpos pueden variar dependiendo de la localización geográfica y la etnicidad. Por ejemplo, la proporción de pacientes con compromiso cutáneo difuso es mucho más alta entre pacientes negros positivos para anti-U3RNP cuando se compara con pacientes caucásicos en la misma población. Asimismo, la clínica asociada a antitopoisomerasa I difiere entre Europa del oeste y Norteamérica (27, 28)

La mayoría de los pacientes con esclerosis sistémica son mujeres, sin embargo, se han encontrado diferencias relacionados con el género en la especificidad de anticuerpos. Los anticuerpos anticentrómero son particularmente predominantes en mujeres con esclerosis

sistémica (92-95%) y los anti-U3RNP son encontrados en una mayor proporción en los hombres (27, 29).

Los pacientes con esclerosis sistémica mueren típicamente por el compromiso de órgano (53%), cáncer (15%) o aterosclerosis. Pero también se ha encontrado asociación entre los anticuerpos específicos y mortalidad, por ejemplo, la presencia de anti-topo I positivo es un factor de riesgo de muerte con RR 2.0; por otro lado, los anticuerpos anti-centrómero se asocian con una menor mortalidad (30, 31)

En la cohorte de Steen se encontró que anti-Th/To predice una menor supervivencia a 10 años de seguimiento entre los pacientes con esclerosis sistémica variedad limitada (65% vs 88% vs 75% con U1-RNP y anti-centrómero, respectivamente). En los pacientes con variedad difusa, la presencia de anti-RNA pol III tenía una mayor supervivencia a 10 años (75%) y la menor supervivencia la presencia de anti-U3RNP (61%) (27). En conclusión, la caracterización del perfil inmunológico es una herramienta esencial en la evaluación de pacientes con fenómeno de Raynaud y esclerosis sistémica, esto le permite al clínico interpretar la presencia de nuevos síntomas en el contexto del compromiso potencial órgano-específico asociado con los diferentes subgrupos de anticuerpos, de gran utilidad para establecer pronóstico y definir intervenciones tempranas.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la SSc se origina a partir de alteraciones en el sistema inmunológico, sistema vascular y algunos componentes del tejido conectivo, los cuales interactúan conjuntamente en las diferentes fases de la enfermedad, independientemente del subtipo de ES (limitada o difusa) (32).

La fibrosis cutánea es un componente universal en la ES, la que la convierte en la razón principal de los rasgos y manifestaciones en la piel de estos pacientes. La fibrosis de las estructuras vasculares, del sistema musculoesquelético y de los órganos internos es un mecanismo unificado para casi todas las manifestaciones severas de la ES. El reemplazo del músculo liso especializado de los vasos sanguíneos y estructuras epiteliales por una matriz extracelular colágena con esclerosis del tejido afectado es el sello patológico de la ES. Las principales células responsables de la fibrosis en la ES son los fibroblastos y los miofibroblastos, estos últimos con un fenotipo intermedio entre las células musculares lisas y el fibroblasto intersticial típico (33). Los fibroblastos residentes en el tejido pueden ser activados y diferenciarse en miofibroblastos (34). Otra fuente de miofibroblastos se origina

a partir de la transdiferenciación de células epiteliales (35) y pericitos microvasculares (36).

La fibrogénesis de la ES juega un papel principal en la enfermedad. Esta etapa se caracteriza por una excesiva producción de colágeno a nivel tisular (piel y órganos internos) con fenómenos de reparación y remodelación del tejido conectivo. Sin embargo, esta etapa fibrótica es consecuencia de una lesión en el endotelio vascular producto de un proceso inflamatorio sistémico que conduce a la activación, reclutamiento y expansión de células mesenquimales como los fibroblastos y pericitos mencionados con anterioridad. El daño endotelial induce la liberación de citoquinas proinflamatorias y profibróticas, endotelina 1, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento endotelial vascular, los cuales alteran la permeabilidad endotelial y promueven el reclutamiento y proliferación de leucocitos. Bajo condiciones normales, los fibroblastos y los factores solubles antes mencionados dirigen el proceso de cicatrización, estimulando la reparación del tejido. Sin embargo, en la ES hay una injuria vascular repetida con alteración en los mecanismos de reparación del endotelio lesionado, que induce una respuesta proinflamatoria en la cual participan células tanto del sistema inmune innato como adaptativo. De esta forma, los macrófagos y neutrófilos activados en el tejido afectado facilitan el reclutamiento de linfocitos T helper-2 con perfil un profibrótico, los cuales liberan citoquinas como el factor de crecimiento transformante beta (FCT- $\beta$ ) y las interleuquinas (IL) IL-4, IL-5 y IL13 (37-41). Algunos de estos mediadores parecen tener una actividad sinérgica profibrótica y están potencialmente involucrados en la regulación autocrina y paracrina de las propiedades celulares alteradas en la SSc. Existe suficiente evidencia que soporta el papel de una señal alterada del FCT- $\beta$  en el mantenimiento de las propiedades fibróticas de los fibroblastos en la ES (42). Otros subgrupos de células T y B, también presentes en el sitio de la lesión endotelial, exhiben anormalidades intrínsecas en su fenotipo y función. De igual forma, las células plasmáticas inducen a la producción permanente de anticuerpos específicos contra diferentes poblaciones celulares como el endotelio vascular, lo que perpetúa la lesión tisular. Las quimioquinas derivadas del endotelio y los factores de crecimiento reclutan y activan células progenitoras mesenquimales y fibroblastos. De esta forma, las citoquinas profibróticas secretados por los linfocitos T promueven la activación de los fibroblastos y la síntesis y secreción de una

matriz extracelular. Posteriormente, la diferenciación de los fibroblastos hacia miofibroblastos amplifica patológicamente el proceso de reparación tisular con la generación de una matriz extracelular constituida por colágeno fibrilar tipo I y III, lo que trae como consecuencia fibrosis y contracción tisular con una cicatrización permanente (42,43). Las manifestaciones vasculares de la ES son más frecuentes en la forma limitada de la enfermedad que en la DcSSc. Algunas de las complicaciones más severas observadas en la ES como la HTP y la crisis renal se deben en gran parte a los cambios vasculares que ocurren en el pulmón y en el riñón. Por su parte, el fenómeno de Raynaud (FR) es una de las principales manifestaciones vasculares de la SSc con una presentación universal. El FR se debe a cambios vasculares estructurales que se producen como consecuencia de la hiperplasia de la íntima y fibrosis de la adventicia y media de los vasos sanguíneos, conjuntamente con proliferación de las células musculares de la pared vascular (44). Además, hay apoptosis de las células endoteliales, la cual parece ser inducida por anticuerpos anticélula endotelial, lo que, en conjunto, es un fenómeno disparador de la fase fibrótica de la enfermedad. La injuria sobre la célula endotelial puede ser la razón del desarrollo del daño vascular, hecho que explica las manifestaciones clínicas significativas como el FR, los cambios tróficos en los pulpejos de los dedos, la disfunción eréctil en hombres, lo que contribuye, además, a las complicaciones pulmonares, renales, cardíacas y gastrointestinales de la SSc.

Respecto al compromiso pulmonar intersticial que ocurre en la ES, se han desarrollado avances sustanciales en el entendimiento de la patología de este fenómeno, en donde es importante entender que toda la cascada de eventos inicia como un proceso inflamatorio en el alvéolo pulmonar que confluye en una alteración vascular y de fibrosis a nivel del intersticio pulmonar. Este se ha definido como las paredes alveolares (incluyendo células epiteliales y capilares), paredes septales, estructuras perivasculares y tejido conectivo peri bronquial y perilinfático. La prevalencia de EPI en la ES varía de un 25% a un 90% dependiendo del grupo poblacional estudiado. La HTP y la fibrosis pulmonar en la ES pueden tener un mismo origen patológico, en donde los factores solubles (FCT- $\beta$ , IL-4, IL-5 y IL13) conllevan a una compleja interacción entre células endoteliales, músculo liso, matriz extracelular y factores de la coagulación, pero con expresión clínicamente diferente que culmina con la fibrosis como sello característico. La fibrosis pulmonar en la SSc tiene

una alta morbilidad y mortalidad con un índice de supervivencia del 50% a los 12 meses del realizado el diagnóstico (45). Esta se manifiesta hasta en un 75% de los casos en las regiones basales del parénquima pulmonar, como lo demuestran estudios de autopsia. Las descripciones más tempranas de la EPI en la ES proviene de estudios postmortem, en donde se sugiere que el cambio histopatológico primario es la fibrosis intersticial con patrón en panal de abeja. De acuerdo con los consensos de la American Thoracic Society/European Respiratory Society, las neumonías intersticiales idiopáticas se clasifican en entidades clínico-patológicas basadas en histopatología, pero dependen de la cercana interacción clínica y radiológica (2). En este sentido, se reconocen 6 subgrupos: neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial criptogénica y neumonía intersticial linfocítica. De los anteriores patrones histopatológicos, la neumonía intersticial no específica (NINE) es el patrón histopatológico más común (76%) en la EPI en la ES, seguido del patrón de neumonía intersticial usual (NIU) que representa un 37% de los casos (46). Las manifestaciones clínicas más comunes de la EPID en la SSc son la disnea de esfuerzo y la tos no productiva, inclusive en pacientes sin evidencia radiológica de compromiso pulmonar. Otros hallazgos son estertores finos en las bases pulmonares (estertores tipo velcro a la auscultación pulmonar), incremento del segundo ruido cardíaco, galope ventricular, soplo de insuficiencia pulmonar y tricúspide, distensión yugular, reflujo hepato yugular y edema de miembros inferiores, hecho que refleja signos de HTP y falla ventricular derecha (47).

La TACAR de tórax es la técnica imagenológica no invasiva de elección para el diagnóstico del compromiso pulmonar intersticial en la ES. Esta permite identificar detalles del parénquima pulmonar que tienen peso en el diagnóstico de la neumonitis intersticial, lo que permite una alternativa diagnóstica frente a métodos invasivos como la fibrobroncoscopia y la biopsia pulmonar a cielo abierto. Además, está establecido en diferentes estudios radiológicos-histopatológicos de EPI en esclerodermia, que las imágenes de vidrio esmerilado y panal de abejas se correlacionan en gran medida con la presencia histopatológica de neumonía intersticial no específica y neumonía intersticial usual, respectivamente (47).

La primera anomalía y la más frecuente en la TACAR suele localizarse en la parte posterior y basilar de los pulmones en forma de un aumento de las atenuaciones pulmonares subpleurales en ausencia de distorsión estructural distinta. Cuando la enfermedad progresa, se observa un aumento de las opacidades en «vidrio deslustrado», pero ha sido bien establecido que estos cambios por sí solos no siempre son indicativos de inflamación activa ni pueden predecir la progresión. La detección posterior de un patrón reticular fino suele preceder a la fibrosis pulmonar abierta, que se manifiesta por distorsión del parénquima, engrosamiento intersticial intralobular reticular, bronquiectasias por tracción y bronquioloectasias y, en las últimas fases, espacios de aire quísticos y panales.

Las pruebas de función pulmonar son fundamentales para el diagnóstico de las alteraciones ventilatorias restrictivas de la EPID (48). Para tal fin, se cuenta con la espirometría, la cual a partir de la medición de la CVF permite establecer y graduar la severidad de la alteración restrictiva pulmonar. También se utilizan los volúmenes pulmonares. Sin embargo, al momento del diagnóstico de la EPI en la SSc por medio de la espirometría, la enfermedad pulmonar puede que ya se encuentre en un estado avanzado con fibrosis pulmonar (49). Otra prueba de función pulmonar útil para el diagnóstico de la EPI en estos pacientes es la DLco. Esta es una de las primeras pruebas que se alteran en la EPI en esclerosis sistémica, cuando se encuentra disminuida junto con la CVF. Actualmente es considerada como un signo temprano de compromiso pulmonar intersticial en ES, además, un importante predictor de mortalidad. Un alto porcentaje de pacientes con ES y DMC alterada pueden o no presentar alteración de la CVF. Es importante especificar que la sola reducción de la DMC puede sugerir también la presencia de hipertensión pulmonar (50).

### **Estudios preliminares**

No existen en Costa Rica estudios reales donde podamos obtener datos en relación con la frecuencia del compromiso intersticial en pacientes con esclerosis sistémica.

Lo anterior se basa en la investigación realizada en la biblioteca del Hospital México (CCSS) y la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, además de utilizar motores de búsqueda online como MEDLINE, SCIELO Costa Rica, Clínicl Key y Cochrane Library.

## **Propósito de estudio**

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, imagenológicas e inmunológicas de los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica que presentan compromiso pulmonar intersticial atendidos en consulta externa de Reumatología?

Se incluirán todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis sistémica según los criterios clasificatorios del American College of Rheumatology, criterios de LeRoy y col. o los criterios preliminares para diagnóstico muy temprano de esclerosis sistémica propuestos por la European League Against Rheumatism (EULAR) y la European Scleroderma Trial Research (EUSTAR) del año 2013, sin restricción máxima de edad, ni género, ni etnia. Se tomarán en cuenta pacientes con variantes de esclerosis sistémica limitada o difusa. No se hará distinción respecto a poblaciones especiales ni participantes vulnerables, ya que los datos se tomarán de registros médicos y expedientes clínicos, por lo que estarán incluidas dichas poblaciones.

## **Hipótesis de la investigación**

1. La variable clínica de esclerosis sistémica difusa presenta con más frecuencia compromiso pulmonar intersticial.
2. El patrón en vidrio deslustrado en el TACAR de tórax es el que se asocia con más frecuencia en pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial.
3. Los pacientes con anticuerpo anti SCL 70 tienen un inicio precoz de enfermedad intersticial asociada a la esclerosis sistémica.
4. La mayoría de los pacientes sintomáticos presentan tos y disnea como síntomas principales.

## **Objetivos de investigación**

Objetivo de estudio

Definir la frecuencia, características clínicas, imagenológicas e inmunológicas del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en consulta externa de Reumatología de los hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela, de la Caja Costarricense del Seguro Social, del 1° de enero del 2013 al 31 de marzo del 2019.

Objetivos específicos:

1. Calcular la frecuencia de presentación de neumopatía pulmonar intersticial en los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica incluidos en el estudio.
2. Identificar el patrón de autoanticuerpos presentes en los pacientes estudiados que presentan compromiso pulmonar intersticial.
3. Detallar las principales alteraciones en la tomografía computarizada de alta resolución y pruebas de función respiratorias en los pacientes estudiados.
4. Mencionar las principales características clínicas identificadas en los pacientes con esclerosis sistémica que presentan compromiso pulmonar intersticial.

### **Características de la población de estudio**

El número total de participantes que serán enrolados en el estudio en Costa Rica, según los datos brindados por el servicio de reumatología del Hospital Maximiliano Peralta Jiménez hasta la fecha en su consulta externa, serán 118 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica y, en el Hospital San Rafael de Alajuela, se cuenta hasta la fecha con 30 pacientes conocidos con diagnóstico de esclerosis sistémica.

Serán incluidos en la investigación todos los pacientes según cumplan con los criterios de analizados durante el periodo de estudio.

Criterios de inclusión de los participantes:

- 1) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis sistémica según:
- 2) Criterios clasificatorios del American College of Rheumatology de 1980:
  - Criterio mayor: esclerosis proximal a la articulación metacarpo falángica
  - Criterios menores:
    - . Esclerodactilia
    - . Cicatrices puntiformes en pulpejo de dedos
    - . Fibrosis pulmonar bilateral

Se clasifica como esclerosis sistémica, la presencia de un criterio mayor y la presencia de 2 o más criterios menores.

B. Criterios preliminares para diagnóstico muy temprano de esclerosis sistémica propuestos por la European League Against Rheumatism (EULAR) y la European Scleroderma Trial Research (EUSTAR) del año 2013:

- Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende sobrepasando las articulaciones metacarpo falángicas (criterio suficiente) 9 puntos.
- Esclerosis de los dedos o dedos en salchicha (2 puntos), esclerodactilia distal (4 puntos). Sólo se cuenta la puntuación más alta.
- Lesiones en las puntas de los dedos: úlceras digitales (2 puntos), pitting (3 puntos). Sólo se cuenta la puntuación más alta.
- Telangectasias 2 puntos.
- Alteraciones capilaroscópicas 2 puntos.
- Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial. 2 puntos. Máxima puntuación 2 puntos.
- Fenómeno de Raynaud, 3 puntos.
- Anticuerpos relacionados con esclerosis sistémica (anticentrómero, anti topoisomerasa I, anti RNA polimerasa III) 3 puntos. Máxima puntuación 3 puntos.

Pacientes con puntuación mayor o igual a 9 son clasificados como esclerosis sistémica definida.

- 1) Sin restricción máxima de edad, ni género, ni etnia.
- 2) No se hará distinción respecto a poblaciones especiales ni participantes vulnerables, ya que los datos se tomarán de registros médicos y expedientes clínicos, por lo que estarán incluidas dichas poblaciones.
- 3) Se considerará el compromiso pulmonar intersticial con alteraciones espirométricas basadas en capacidad vital forzada menor al 80% y/o infiltrados de tipo intersticial en vidrio deslustrado y/o en panal de abejas, según imágenes de la tomografía computarizada de alta resolución.

Otros: No hay otra condición que sea necesaria para la inclusión de los pacientes.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva según  $VEF1/CVF > 70\%$  de lo pronosticado.
2. Pacientes con historia de exposición ocupacional (sílice, asbesto).
3. Pacientes con trastornos que afectan la función circulatoria y vascular pulmonar como: infarto agudo del miocardio, fallo cardíaco congestivo, enfermedad valvular severa, enfisema, hipertensión pulmonar.

## **Consideraciones estadísticas**

### Variables del estudio

Con respecto a las variables asociadas en el presente estudio, se adjunta un breve resumen de definiciones, a manera de glosario, para facilitar la comprensión.

Sexo: en relación al sexo biológico del paciente.

Tos: síntoma referido por el paciente en relación con un reflejo involuntario para tratar de mantener la vía aérea despejada.

Disnea: dificultad respiratoria que se suele traducirse en falta de aire.

Úlceras digitales: lesión abierta de la piel con pérdida de sustancia, localizada en dedos de manos y pies.

Esclerodactilia: engrosamiento y endurecimiento de piel localizados en dedos de manos y pies.

Calcinosis: acumulación de sales de calcio en los tejidos en forma de nódulos.

Fenómeno de Raynaud: trastorno vasoespástico que causa la decoloración de los dedos de las manos o pies y, en ocasiones, de otras áreas.

Variable clínica de esclerosis sistémica: según clasificación clínica de la enfermedad.

Neumopatía pulmonar intersticial: enfermedad del pulmón que afecta el intersticio y que se manifiesta con restricción de la respiración según pruebas de función pulmonar.

Tomografía computarizada de tórax de alta resolución: estudio radiológico que es capaz de valorar el compromiso pulmonar intersticial según patrones.

Anticuerpo anticentrómero: anticuerpo antinuclear utilizado en el diagnóstico de esclerosis sistémica.

Anticuerpo antiSCL 70: anticuerpo antinuclear utilizado en el diagnóstico de esclerosis sistémica.

Edad: tiempo que ha vivido una persona en años.

Capacidad de difusión pulmonar: examen de difusión pulmonar que valora el intercambio gaseoso.

Capacidad vital forzada: es la capacidad máxima de captar y expulsar aire en condiciones forzadas.

## **Método para el análisis de datos**

La tesis corresponde a un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, por lo que se realizará la descripción de las variables cualitativas por medio de estimación de frecuencias y proporciones, la estimación de medias y rangos, y promedios para las variables cuantitativas. No se realizarán comparaciones en este estudio, ya que es netamente descriptivo.

Cálculo del tamaño muestra: la población a estudiar en este proyecto son todos los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica valorados en consulta externa de reumatología durante el periodo de estudio. Se revisó el expediente clínico de 109 pacientes con esclerosis sistémica y se definieron 26 pacientes con compromiso pulmonar intersticial.

### **Consideraciones bioéticas**

#### Principio de autonomía

Se guardará la confidencialidad de la información de los pacientes, lo cual evitará algunas consecuencias derivadas del presente estudio, de acuerdo con el principio de autonomía. Además, no se realizará ninguna intervención directa sobre el paciente a razón de la naturaleza del estudio (observacional).

#### Principio de justicia

No se hará distinción de etnia, edad, religión, estatus social ni de ninguna otra condición salvo los ya definidos en los criterios de exclusión.

#### Principio de beneficencia

El estudio brindará datos sobre las características clínico-imagenológicas e inmunológicos de pacientes con esclerosis sistémica. El compromiso pulmonar se presenta con mucha frecuencia y además puede ser asintomática. El estudio brindará información real sobre el comportamiento de esta situación en nuestro país y podrá tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas según criterio del especialista.

#### Principio de no maleficencia

No se realizará daño alguno a los pacientes participantes durante el curso de esta investigación ni posteriormente finalizada, como resultado de los datos obtenidos. Por el hecho de que es un estudio observacional y retrospectivo, el riesgo al cual es sometida la información del sujeto estudiado es en relación al manejo de los datos, pues no se realizarán intervenciones directas.

## Capítulo III

### Resultados obtenidos

La población de estudio representada por la totalidad de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica atendidos en la consulta externa de reumatología de los hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela de la Caja Costarricense del Seguro Social, del 1° de enero del 2013 al 31 de marzo del 2019.

Un total de 109 pacientes fueron atendidos durante el período correspondiente y, de estos, se pudieron definir que 26 pacientes (24%) quienes presentaron compromiso pulmonar intersticial.

**Cuadro 1**  
Total de pacientes, según género, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Total</b>
Total ES <sup>1/</sup>	101 (93%)	8 ( 7%)	109

Nota: 1/ ES= Esclerosis Sistémica

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

De este total de 109 pacientes con Esclerosis Sistémica, 101 (93%) casos correspondieron a pacientes del sexo femenino y 8 (7%) a pacientes del sexo masculino.

**Cuadro 2**  
Total de pacientes con esclerosis sistémica, según edad al diagnóstico, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

<b>Edad</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
18 – 29 años	11	10,09%
30 - 39 años	17	15,60%
40 – 49 años	32	29,35%
50 – 59 años	24	22,02%
60 – 69 años	18	16,51%
70 – 79 años	6	5,51%
80 o + años	1	0,92%
Total	109	100%

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

El total de los pacientes con Esclerosis Sistémica fueron agrupados por grupos etarios, el más frecuente fue el grupo de 40 – 49 años con 32 ( 29,35% ) pacientes, seguido por el grupo de 50-59 años con 24 ( 22,02%), de 69 – 69 años con 18 (16,51,%), de 30 -39 años con 17 ( 15,60% ), de 18 - 29 años con 11 ( 10,09% ), de 70,79 años con 6 ( 5,51% ) y, por último, el grupo de 80 o más años con 1 ( 0,92% ) pacientes.

**Cuadro 3**  
Total de pacientes con esclerosis sistémica, según tiempo de evolución de su enfermedad, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

<b>Intervalo por quinquenio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
0 – 5 años de evolución	41	37,61%
5 – 10 años de evolución	48	44,04%
Más de 10 años	20	18,35%
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100%</b>

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

Del total de pacientes con Esclerosis Sistémica, 48 (44,04%) tienen una evolución de 5-10 años, 41 (37,61%) tienen menos de 5 años de evolución y 20 (18,35%) tienen más de 10 años de evolución.

**Cuadro 4**  
Total de pacientes con esclerosis sistémica, según variable clínica, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

<b>Variable clinica</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Difusa	16	14,67%
Limitada	93	85,33%
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100%</b>

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

Del total de pacientes con Esclerosis Sistémica, 93 (85,33%) tienen una variable clínica limitada y 16 (14,67%) tienen una variable clínica difusa.

Cuadro 5

Total de pacientes con esclerosis sistémica que presentan enfermedad pulmonar intersticial, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Pacientes ES + EPI	26	24%
Pacientes sin EPI	83	76%
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100%</b>

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

Del total de pacientes con Esclerosis Sistémica, 26 (24%) presentan enfermedad pulmonar intersticial asociada.

Cuadro 6

Total de pacientes con esclerosis sistémica, según variable clínica y presencia de enfermedad pulmonar intersticial, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

<b>Variable clínica</b>	<b>Con EPI</b>	<b>Sin Epi</b>
Limitada	18	75
Difusa	8	8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>83</b>

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 18 (69%) tienen una variable de ES limitada y 8 (31%) tienen una variable ES difusa. De los pacientes que tienen una variable clínica difusa, 8 (50%) evolucionaron al presentar EPI y con una variable clínica limitada, 18 (19,35%) evolucionaron a EPI.

Cuadro 7

Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según variable clínica y tiempo de evolución al diagnóstico, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

<b>Variable clínica</b>	<b>Evolución 0 – 5 años</b>	<b>Evolución 5 – 10 años</b>	<b>Evolución Más de 10 años</b>
Limitada	8	8	2
Difusa	6	2	0
	14	10	2

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 14 (53,85%) iniciaron dentro de los primeros 5 años de presentar esclerosis sistémica con promedio de evolución de 2,35 años, 10 (38,46%) entre los 5 y 10 años de evolución de la esclerosis sistémica con un promedio de evolución de 6,2 años y 2 (7,69%) después de 10 años de evolución de esclerosis sistémica con un promedio de evolución de 18,5 años.

De los pacientes con variante difusa que presentan además enfermedad pulmonar intersticial, 6 (75%) lo hicieron dentro de los primeros 5 años de presentar esclerosis sistémica y 2 (25%) lo hicieron entre los 5 y 10 años de evolución.

De los pacientes con variante limitada que además tenían enfermedad pulmonar intersticial, 8 (44,44%) evolucionaron tanto en los primeros 5 años como entre los 5 y 10 años de evolución de esclerosis sistémica y solamente 2 (11,12%) lo hicieron con más de 10 años de presentar esclerosis sistémica.

Cuadro 8

Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según capacidad vital forzada, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

<b>CVF</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Más del 80%	3	11,54%
79 – 65%	9	34,62%
64 – 50%	11	42,31%
49 – 35 %	1	3,84%
Menos de 35%	2	7,69%
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100%</b>

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 23 (88,46%) tuvieron alteración de la capacidad vital forzada según espirometría realizada, 11 (42,31%) una restricción moderada de la CVF según espirometría, 9 (34,62%) una restricción leve, 2 (7,69%) una restricción severa y solamente 1 (3,84%) tuvo una restricción muy severa en la espirometría.

Cuadro 9

Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según capacidad de difusión pulmonar, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019

<b>Capacidad de difusión pulmonar</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Más del 80%	1	11,11%
60 – 79%	2	22,22%
40 – 59%	4	44,44%
Menor a 40%	2	22,22%
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, solamente 9 (34,62%) realizaron DLCO, de ellos 4 (44,44%) tuvieron una restricción moderada, 2 (22,22%) tuvieron tanto una restricción leve como severa y 1 (11,11%) tuvo una DLCO normal.

**Cuadro 10**  
**Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según patrón**  
**imagenológico y grado de afectación , atendidos en reumatología en hospitales**  
**Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019**

<b>Patrón imagenológico</b>	<b>Afectación Menor al 20%</b>	<b>Afectación Mayor al 20%</b>	<b>Total</b>
Panal de abejas	5	3	8
Vidrio deslustrado	11	7	18
	16	10	26

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

En total se realizaron 51 (46,79%) TACAR de tórax entre los pacientes con esclerosis sistémica, de estos 25 (49,02 ) fueron reportados como normales y 26 (50,98 ) con alguna alteración. De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 18 (69,23%) presentaron un patrón en vidrio deslustrado y 8 (30,77%) presentaron un patrón en panal de abejas. Del total de pacientes con alteraciones imagenológicas, 16 (61,54%) tuvieron una afectación leve menor al 20% de la superficie pulmonar y 10 (38,46%) una afectación considerable mayor al 20% de la superficie pulmonar.

**Cuadro 11**  
**Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según**  
**perfil de anticuerpos y tiempo de evolución al diagnóstico,**  
**atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta**  
**Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019**

<b>Anticuerpo</b>	<b>Evolución Menor a 5 años</b>	<b>Evolución 5 - 10 años</b>	<b>Evolución Más 10 años</b>	<b>Total</b>
ACA	8	8	2	18
Anti SCL 70	6	2	0	8
	14	10	2	26

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

De los pacientes con antiSCL 70 positivo que presentan además enfermedad pulmonar intersticial, 6 (75%) manifestaron EPI dentro de los primeros 5 años de presentar esclerosis sistémica y 2 (25%) lo hicieron entre los 5 y 10 años de evolución.

De los pacientes con ACA positivo que presentan además enfermedad pulmonar intersticial, 8 (44,44% ) evolucionaron tanto en los primeros 5 años como dentro de los 5 y 10 años de evolución de la esclerosis sistémica, mientras que solo 2 ( 11,12% ) lo hicieron con más de 10 años de presentar esclerosis sistémica.

**Cuadro 12**

**Total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, según síntomas y signos asociados al momento del diagnóstico, atendidos en reumatología en hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela. 2013-2019**

<b>Síntomas y signos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Tos	18	69,23%
Disnea	24	92,30%
Úlceras digitales	3	11,54%
Esclerodactilia	24	92,30%
Calcinosis	6	23,68%
Fenómeno de Raynaud	24	92,30%

Fuente: Expedientes y base de datos servicio reumatología. 2013-2019

Del total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 24 ( 92,30% ) presentaron disnea, esclerodactilia y fenómeno de Raynaud asociados al momento de hacer el diagnóstico, 18 ( 69,23% ) asociaron tos , 6 ( 23,68% ) asociaron calcinosis y 3 (11,54%) úlceras digitales.

## Capítulo IV

### Discusión de resultados

El presente estudio abarca el compromiso pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica. Se realizó una extensa revisión bibliográfica para comparar los resultados obtenidos en los estudios realizados en distintos países. Los pacientes incluidos en el estudio presentan diagnóstico confirmado de esclerosis sistémica y además tienen datos clínicos, espirométricos e imagenológicos de enfermedad pulmonar intersticial, según registros en los expedientes clínicos en la consulta externa de reumatología de los hospitales Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela de la Caja Costarricense del Seguro Social, del 1° de enero del 2013 al 31 de marzo del 2019.

En total se registraron 109 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica, donde 101 (93%) correspondieron a pacientes del sexo femenino y 8 (7%) a pacientes del sexo masculino.

El total de los pacientes con Esclerosis Sistémica fueron agrupados por grupos etarios, el más frecuente fue el grupo de 40 – 49 años con 32 ( 29,35% ) pacientes, seguido por el grupo de 50-59 años con 24 ( 22,02%), de 60 – 69 años con 18 (16,51,%), de 30 -39 años con 17 ( 15,60% ), de 18 - 29 años con 11 ( 10,09% ), de 70,79 años con 6 ( 5,51% ) y, por último, el grupo de 80 o más años con 1 ( 0,92% ) paciente.

De la literatura revisada, según Chiffot H. et al, 2014, existe concordancia con los datos obtenidos en nuestro estudio, pues se afirma que la ES se presenta predominantemente en mujeres en una proporción 3-8:1 respecto a los hombres, con un pico de incidencia entre los 45 y 64 años (15).

Del total de pacientes con esclerosis sistémica, 93 (85,33%) tienen una variable clínica limitada y 16 (14,67%) tienen una difusa.

Del total de pacientes con esclerosis sistémica, 48 (44,04%) tienen una evolución de 5-10 años de su enfermedad, 41 (37,61%) tienen menos de 5 años de evolución y 20 (18,35%) tienen más de 10 años de padecer de esclerosis sistémica.

Según se cumplieran los criterios preestablecidos para diagnóstico de compromiso pulmonar intersticial, se pudo registrar que 26 (24%) presentan enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica.

Kalouidi et al. señalan en su estudio que la presencia de enfermedad pulmonar intersticial puede oscilar entre el 25% y 75%, tomando mayores valores si se toman en cuenta piezas de anatomía patológica postmortem (47).

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, se pudo determinar que 18 (69%) tienen una variable de ES limitada y 8 (31%) tienen una variable ES difusa. Los pacientes que tienen una variable clínica difusa, 8 (50%) evolucionaron con más frecuencia a presentar enfermedad pulmonar intersticial en relación con los pacientes con una variable clínica limitada que fueron 18 (19,35%) y evolucionaron a EPI.

Hanke et al. en su estudio mencionan que el compromiso pulmonar intersticial se relaciona con un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad, y que este se encuentra aumentado en pacientes con ESD y que la presencia de ESL se asocia a una menor mortalidad (30).

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 14 (53,85%) tienen un inicio precoz dentro de los primeros 5 años de presentar esclerosis sistémica, 10 ( 8,46%) presentaron inicio entre 5 y 10 años de evolución de la esclerosis sistémica y 2 (7,69%) presentaron el inicio después de 10 años de evolución de la enfermedad.

De los pacientes con variante difusa que presentan además enfermedad pulmonar intersticial, 6 (75%) lo hicieron dentro de los primeros 5 años de presentar esclerosis sistémica y 2 (25%) lo hicieron entre los 5 y 10 años de evolución.

De los pacientes con variante limitada que presentan además enfermedad pulmonar intersticial , 8 (44,44% ) evolucionaron tanto en los primeros 5 años como dentro de los 5 y 10 años de evolución de esclerosis sistémica y 2 ( 11,12% ) evolucionaron con más de 10 años de presentar esclerosis sistémica.

Dentro del grupo de los pacientes con una variante clínica limitada, 10 (55.56%) tenían un inicio de EPI después de los 5 años de evolución de la esclerosis sistémica.

Stee et al. en su estudio explican que la presencia de antiSCL 70 se asocia con una enfermedad pulmonar intersticial precoz y que se debe considerar como un dato de mal pronóstico.

De los pacientes con esclerosis sistémica, 102 (93,58%) tenían espirometría con al menos registro de capacidad vital forzada y 7 (6,42%) no tenían ningún dato registrado.

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 23 (88,46%) tuvieron alteración de la capacidad vital forzada según espirometría realizada, 11 (42,31%) tuvieron una

restricción moderada de la CVF según espirometría, 9 (34,62%) tuvieron una restricción leve, 2 (7,69%) tuvieron una restricción severa y solamente 1 (3,84%) tuvo una restricción muy severa en la espirometría.

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, solamente en 9 (34,62%) se realizó DLCO, de ellos 4 (44,44%) tuvieron una restricción moderada, 2 (22,22%) tuvieron tanto una restricción leve como severa y solo 1 (11,11%) tuvo una DLCO normal.

Debido a limitaciones técnicas en ambos hospitales de estudio, no se pudo realizar la capacidad de difusión pulmonar en el 65% de los pacientes que presentaron compromiso pulmonar intersticial, desde luego, esto representa una gran limitante diagnóstica en este grupo de pacientes.

Steen et al. en su estudio señalan que del 40 -60 % de los pacientes desarrolla una neumopatía restrictiva con declinación moderada de las pruebas de función pulmonar.

Del total de pacientes con esclerosis sistémica, se pudieron obtener datos de TACAR de tórax en 51 (46,78%) pacientes y 58 (53,22%) no tenían dicho estudio.

De los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 18 (69,23%) presentaron un patrón en vidrio deslustrado, el más frecuente, y 8 (30,77%) presentaron un patrón en panal de abejas. Del total de pacientes con alteraciones imagenológicas, 16 (61,54%) tuvieron una afectación leve menor al 20% de la superficie pulmonar y 10 (38,46%) una afectación considerable mayor al 20% de la superficie pulmonar.

Kim et al. en su estudio se plantean que de los pacientes que presentan compromiso pulmonar intersticial, un 76% tiene NINE y un 37% tiene NIU.

Según los anticuerpos asociados a la esclerosis sistémica, 103 (94,50%) presentaron positivo alguno de los anticuerpos relacionados y 6 (5,50%) no tuvieron anticuerpos asociados.

De los pacientes con antiSCL 70 positivo que presentaron además enfermedad pulmonar intersticial, 6 (75%) manifestaron EPI dentro de los primeros 5 años de presentar esclerosis sistémica y solamente 2 (25%) lo hicieron entre los 5 y 10 años de evolución.

De los pacientes con ACA positivo que presentan además enfermedad pulmonar intersticial, 8 (44,44%) evolucionaron a EPI tanto en los primeros 5 años como dentro de los 5 y 10 años de evolución de esclerosis sistémica y 2 (11,12%) evolucionaron con más de 10 años de presentar esclerosis sistémica.

Steen et al. señalan en su estudio que los pacientes con antiSCL70 se relacionan con una enfermedad difusa y de inicio precoz.

Del grupo de pacientes que presentaron enfermedad pulmonar intersticial, 24 (92,30) fueron sintomáticos y solamente 2 (7,69%) fueron asintomáticos.

Del total de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 24 ( 92,30% ) presentaron disnea, esclerodactilia y fenómeno de Raynaud asociado al momento de hacer el diagnóstico, 18 ( 69,23% ) asociaron tos , 6 ( 23,68% ) calcinosis y 3 ( 11,54% ) úlceras digitales.

Steen et al. señalan en su estudio que la disnea está presente aproximadamente en el 94% de los pacientes que presentan compromiso pulmonar intersticial con restricción pulmonar severa y 77% en aquellos con restricción moderada (9).

## Capítulo V

### Conclusiones

Se calculó que el 24% de los pacientes con esclerosis sistémica presenta compromiso pulmonar intersticial. El 93% tiene una variable clínica limitada y el 7% tiene una difusa. Se identificó que el 69,23% y el 30,77% de los pacientes con compromiso pulmonar intersticial tenían ACA o antiSCL 70 positivo, respectivamente.

Los pacientes que tienen antiSCL 70 positivo tienen con más frecuencia compromiso pulmonar intersticial (50%) y, además, esto ocurre de forma precoz en los primeros 5 años (75%).

El patrón imagenológico que más se asoció a EPI fue el de vidrio deslustrado (69,23%) y fue con más frecuencia menor a un 20% de afectación (68,75%).

La espirometria resulta de mucha utilidad en el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial. Está alterada en casi el 90% de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, de ellos el 88,46% y el 88,88% tuvieron restricción en la CVF y DLCO.

La disnea fue el síntoma más frecuente (92,30%) en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, solamente el 7,70% de los pacientes estuvo asintomático.

Los pacientes con esclerosis sistémica y, además los que presentan compromiso pulmonar intersticial, son en su mayoría del género femenino (92%).

## Capítulo VI

### Recomendaciones

Considerando que la esclerosis sistémica es una enfermedad de baja incidencia y prevalencia, sería de gran beneficio aumentar el tamaño de la población a estudiar con el fin de obtener una muestra más representativa de pacientes con EPI y, así, poder obtener datos más confiables en relación con el comportamiento clínico, imagenológico e inmunológico de esta.

Además de las manifestaciones clínicas, la espirometría idealmente con CVF y DLCO es una herramienta valiosa que debe realizarse desde el inicio a los pacientes con esclerosis sistémica.

En pacientes con tos y/o disnea o alteraciones de tipo restrictivo en la espirometría, se debe realizar TACAR de tórax para confirmar el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, además esto se podría considerar en pacientes con antiSCL 70 positivo considerando que aproximadamente el 50% de los pacientes presentaron EPI de forma precoz.

En pacientes con tos y disnea es recomendable realizar espirometría con DLCO para cribado de EPI.

Considerando que existen dificultades técnicas reales en los reportes oficiales de los TACAR de tórax, es de utilidad que ante la sospecha de EPI en pacientes con esclerosis sistémica estos sean atendidos en consulta multidisciplinaria con el servicio de neumología.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Silver RM. Scleroderma clinical problems the lungs. *Rheum Dis Clin North Am.*1996, 22:825-40
- 2.- Steen V: The lung in Systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol*, 2005 11 (1):40-6
- 3.- Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, et al. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum.* 2009;61:400-404.
- 4.- Andreasson K, Saxane T, Bergknut C, et al. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1788- 1792.
- 5.- Gottschalk P, Vasquez R, Lopez PD, et al. Scleroderma in the Caribbean: characteristics in a Dominican case series. *Rheumatol Clin.* 2014;10(6):373-379.
- 6.- Mayes MD, Laing TJ, Gillespie BW: Prevalence, incidence and survival rates of systemic sclerosis in the Detroit metropolitan area. *Arthritis Rheum*, 1996, 39: s150
- 7.- Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2000: 43:1074-84.
- 8.- Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM. Scleroderma Lung Study (SLS): Differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(12):1641-76
- 9.- Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr: Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*1994; 37:1283-9
- 10.-Kristin B Highland, MD and Richard M, Silver, MD: New developments in Scleroderms Interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005, 17: 737\_745
- 11.-D'Angelo W, Fries J, Masi A: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med*, 1969, 46:428-440.
12. Fleming J.N., Schwartz SM. The pathology of scleroderma vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):41-55 vi.
13. Walker JG., Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(6):580-91.
14. Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. Epidemiology and classification of scleroderma. ed t, editor. St. Louis: Mosby2010.

15. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, J S. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-35.
16. Abraham D. J., Krieg T., Distler J., Distler O, 2009;. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(3): iii3-iii7.
17. Coral-Alvarado P., Pardo AL., Castaño-Rodríguez N., Rojas-Villarraga A., Anaya JM. Systemic sclerosis: a world wide global analysis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(7):757-65.
18. Broen JC, Coenen MJ, Radstake TR. Genetics of Systemic Sclerosis: An Update. *Curr Rheumatol Rep* 2011;Nov 19. Publicado online.
19. Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(2 Suppl 65):S75-86.
20. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
21. LeRoy EC., Black C., Fleischmajer R., Jablonska S., Krieg T., Medsger TA., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
22. LeRoy EC., Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-6.
23. Matucci-Cerinic M., Allanore Y., Czirják L., Tyndall A., Müller-Ladner U., Dentoc C., et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1377-80.
24. Avouac J., Fransen J., Walker UA., Riccieri V., Smith V., Muller C., et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. . *Ann Rheum Dis* 2011;70:476-81.
25. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010;37(1).
26. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, al E. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33(2).

27. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1).
28. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(5).
29. Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, Pollard KM, Leaird K, Smith EA, et al. Autoantibodies to fibrillar collagen in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7).
30. Hanke K, Dahnrich C, Bruckner CS, Huscher D, Becker M, Jansen A, et al. Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1).
31. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, P H. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(11):5.
32. Takehara K. Hypothesis. Pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2003;30:755-59.
33. Sappino et al. Smooth muscle differentiation in scleroderma fibroblastic cells. *Am J Pathol.* 1990;137:585-91.
34. Rajkumar V, et al. Shared expression of phenotypic markers indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 7: R1113-R23.
35. Postlethwaite AE, et al. Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:733-8.
36. Mimura Y, et al. Constitutive phosphorylation of focal adhesion kinase is involved in the myofibroblast differentiation of scleroderma fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2005;124: 886-92.
37. Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor- $\beta$  and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13: 505-11
38. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 1190-9.
39. Leask A, et al. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol ReP.* 2002;4:136-42.

40. Kawaguchi Y, et al. Identification of an IL1A gene segment that determines aberrant constitutive expression of interleukin-1 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:193-202.
41. Ong VH, et al. Monocyte chemoattractant protein 3 as a mediator of fibrosis: overexpression in systemic sclerosis and the type 1 tight-skin mouse. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1979-91.
42. Mori Y, et al. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1964-78.
43. Asano Y, et al. Impaired Smad7-Smurf mediated negative regulation of TGF  $\beta$  signaling in scleroderma fibroblasts. *J Clin Invest.* 2004;113:253-64.
44. Flavahan NA, et al. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:275-91.
45. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):335-49.
46. Kim DS, Yoo B, JS. L. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is non specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19:121-7.
47. Kaloudi O, Miniati I, Alari S, M. M-C. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern. Emerg Med.* 2007;2:250-5.
48. Guttadauria M, Ellman H, Emmanuel G. Pulmonary function in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1977;20:1071-9.
49. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in Systemic Sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease in computerised tomography. *Arthritis and Rheum.* 1997;40:1229-36.
50. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48:516-22.



N. Capacidad de difusión pulmonar : \_\_\_\_\_ + 80%  
\_\_\_\_\_ 60-80%  
\_\_\_\_\_ 40-59%  
\_\_\_\_\_ menor a 40%

O. Tomografía computarizada de torax de alta resolución:

\_\_\_\_\_ normal  
\_\_\_\_\_ Patrón panal de abejas  
\_\_\_\_\_ Patrón vidrio deslustrado

P. Anticuerpo anti centrómero : \_\_\_\_\_ positivo  
\_\_\_\_\_ negativo

Q. Anticuerpo anti SCL 70 : \_\_\_\_\_ positivo  
\_\_\_\_\_ negativo

R. Investigador \_\_\_\_\_

S. Fecha de entrada de datos \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## Anexo 2

## Nota de aprobación por el Comité Local de Bioética



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
Comité Ético Científico Central  
Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

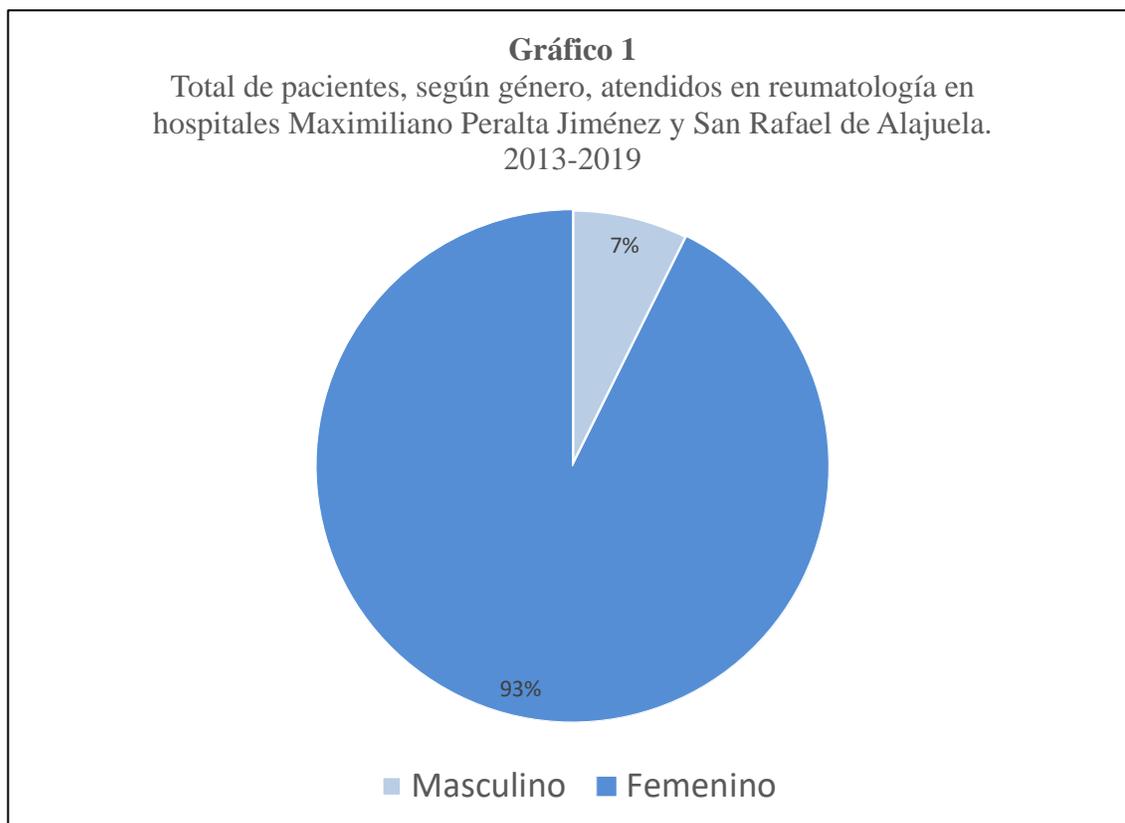
6 de mayo de 2019  
CEC-CENTRAL-CCSS-3357-2019

Dr. Ivis José Rodríguez Orellana  
Investigador principal

**Asunto: Resolución de revisión de cambios solicitados por el CEC en oficio CEC-CENTRAL-CCSS-2412-2019 de Protocolo R019-SABI-00210: Aprobado**

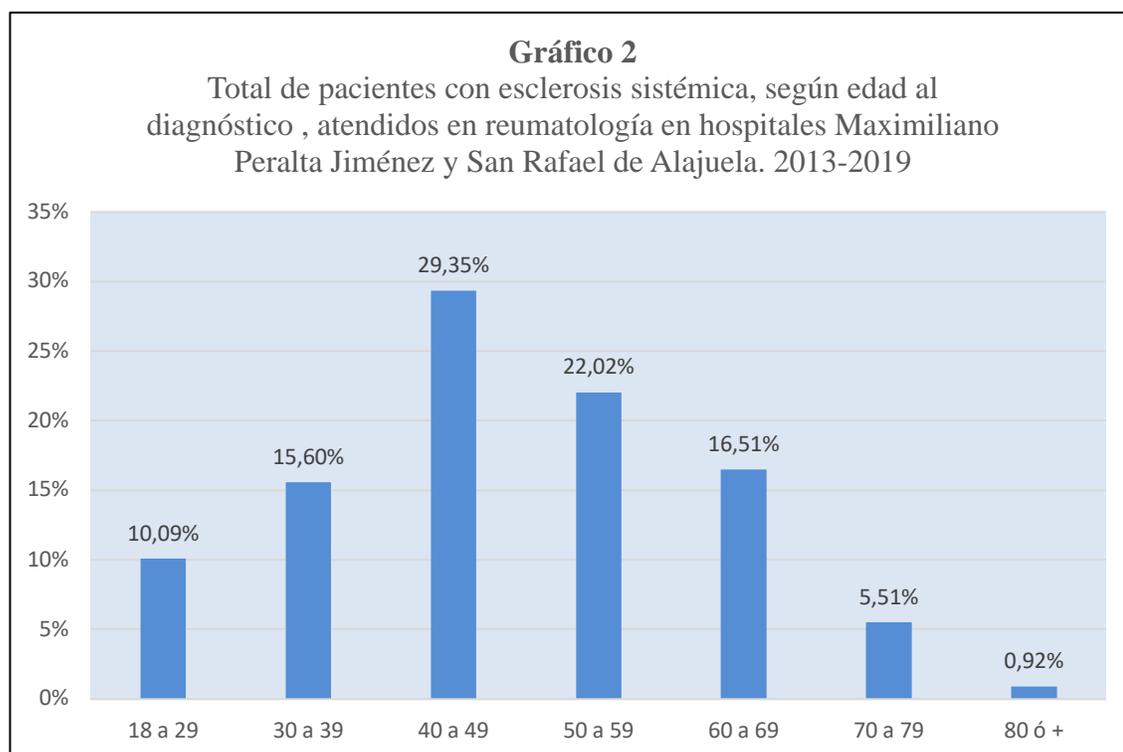
Tipo de solicitud:	Revisión de modificaciones solicitadas por el CEC
Número(s) de sesión(es):	015-04-2019
Fecha(s) sesión(es):	29 de abril de 2019
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Dra. Floribeth Madrigal Méndez MSc. Patricia Arias Montero Ma. Yamileth Chaves Soto
Título de la investigación:	Análisis descriptivo del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica atendidos en consulta externa de Reumatología, estudio multicéntrico en Hospital Maximiliano Peralta Jiménez y Hospital San Rafael de Alajuela del 01 enero del 2013 al 31 de marzo del 2019.
Número protocolo CCSS:	R019-SABI-00210
Nombre del investigador principal:	Dr. Ivis José Rodríguez Orellana
Nombre de los sub-investigadores:	No aplica
Nombre del patrocinador:	Dr. Ivis José Rodríguez Orellana
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	No aplica
Nombre del CRO (si aplica):	No aplica
Nombre del coordinador (si aplica):	No aplica
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	Dr. Raúl Alpizar Campos
Nombre de centro(s) asistencial(es) donde se realizará la investigación:	Hospitales, Hospital Maximiliano Peralta Jiménez y San Rafael de Alajuela.
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencial(es):	Aproximadamente 148 participantes
Duración de la investigación (en meses):	03 meses
Versión del protocolo revisado:	Versión 02 de 10 de abril de 2019
Versión del consentimiento informado revisado (si aplica):	Solicita exención
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	No aplica
Versión de la Hoja de recolección de datos:	Versión 02 de 10 de abril de 2019
Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica):	No aplica
Resolución del comité	<b>Aprobado</b> <b>Fecha de resolución de la revisión:</b> 29 de abril de 2019 <b>No. de Sesión:</b> 014-04-2019

## Anexo 3

**Gráfico de pastel con los pacientes que presentan esclerosis sistémica según género**

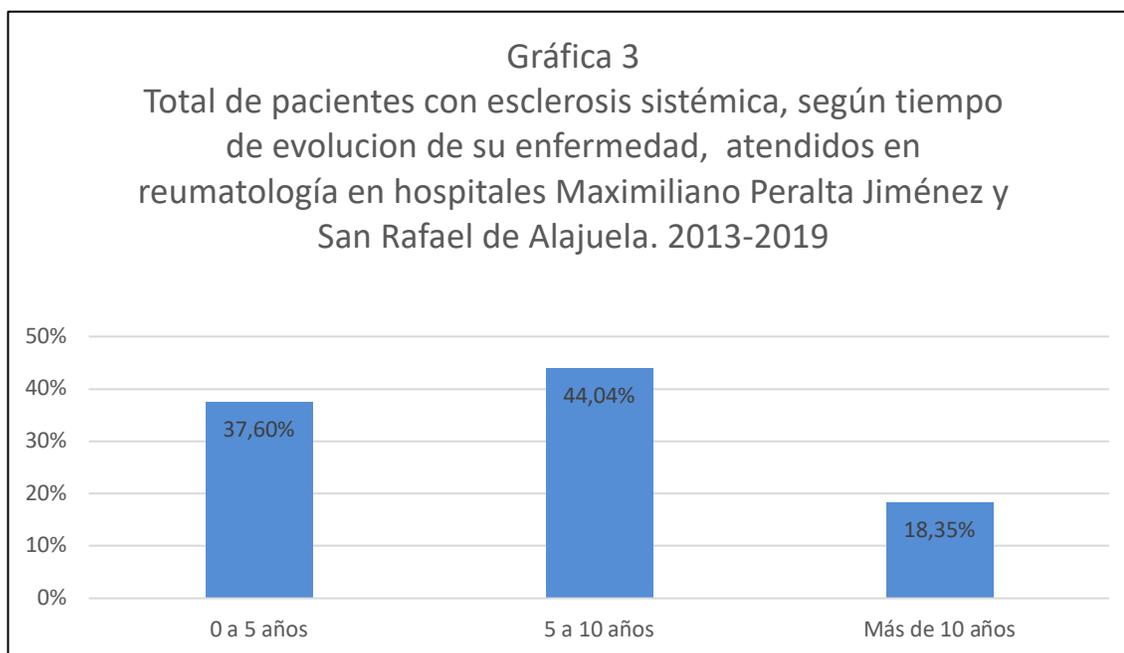
## Anexo 4

**Gráfico de barras con los pacientes que presentan esclerosis sistémica según edad al diagnóstico**



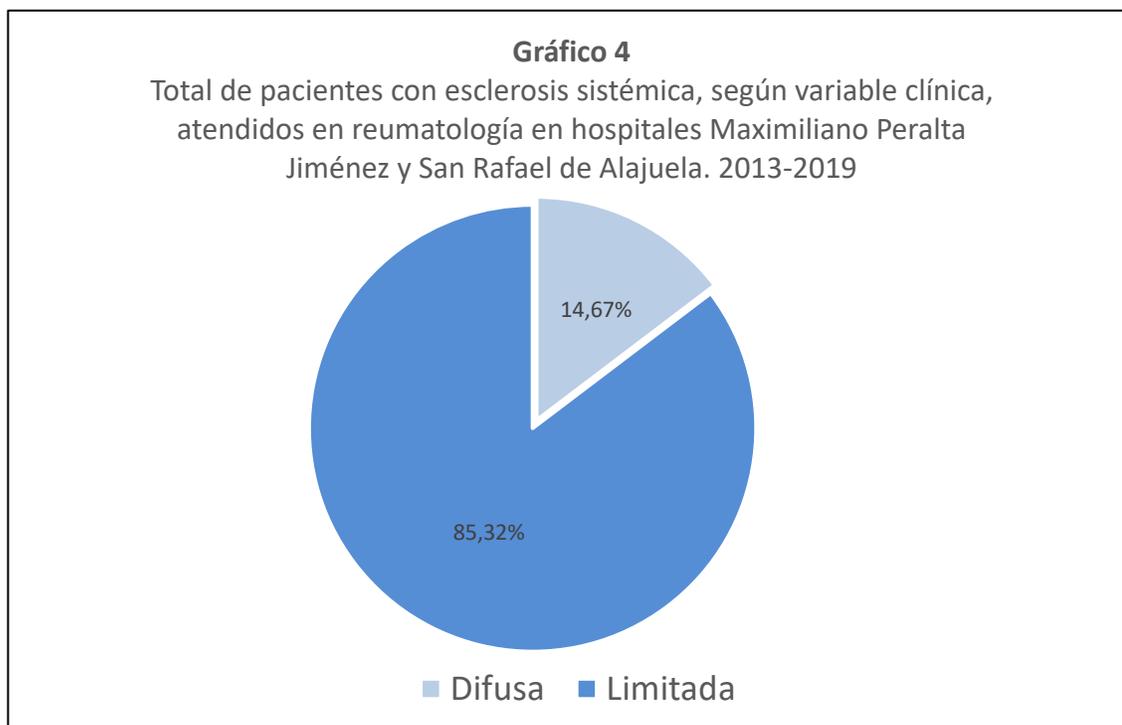
## Anexo 5

**Gráfico de barras con los pacientes que presentan esclerosis sistémica según tiempo de evolución de su enfermedad**



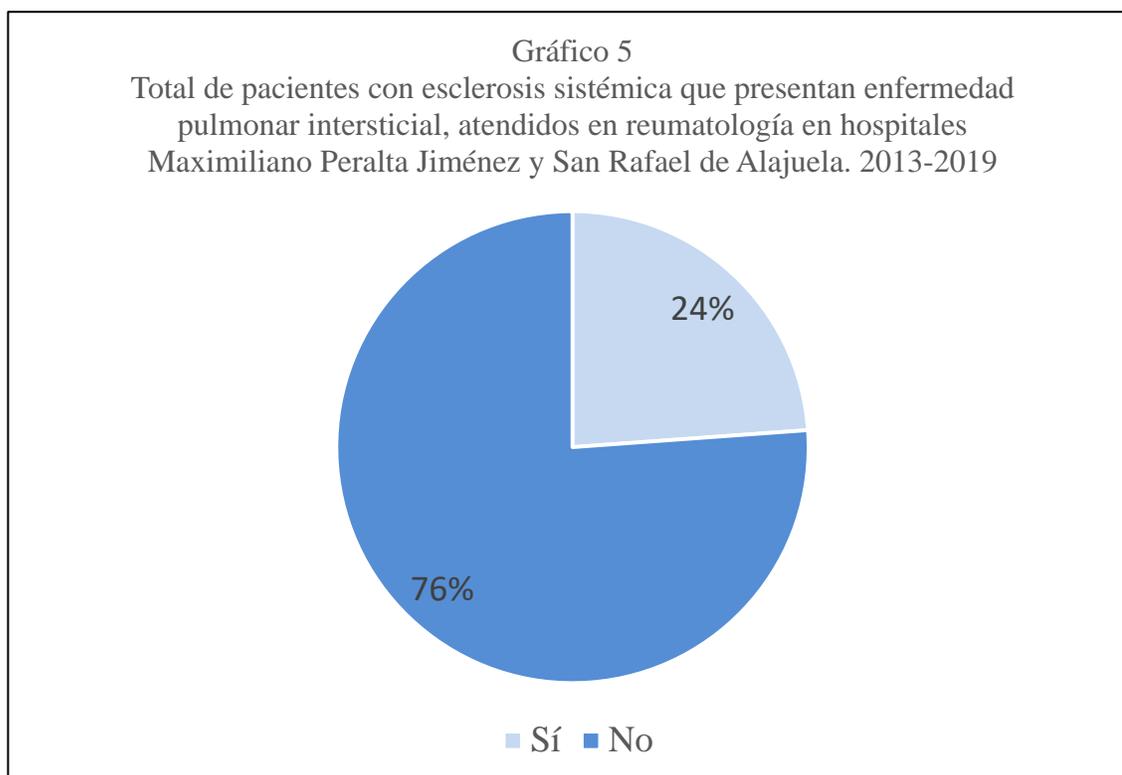
## Anexo 6

**Gráfico de pastel con los pacientes que presentan esclerosis sistémica según variable clínica**



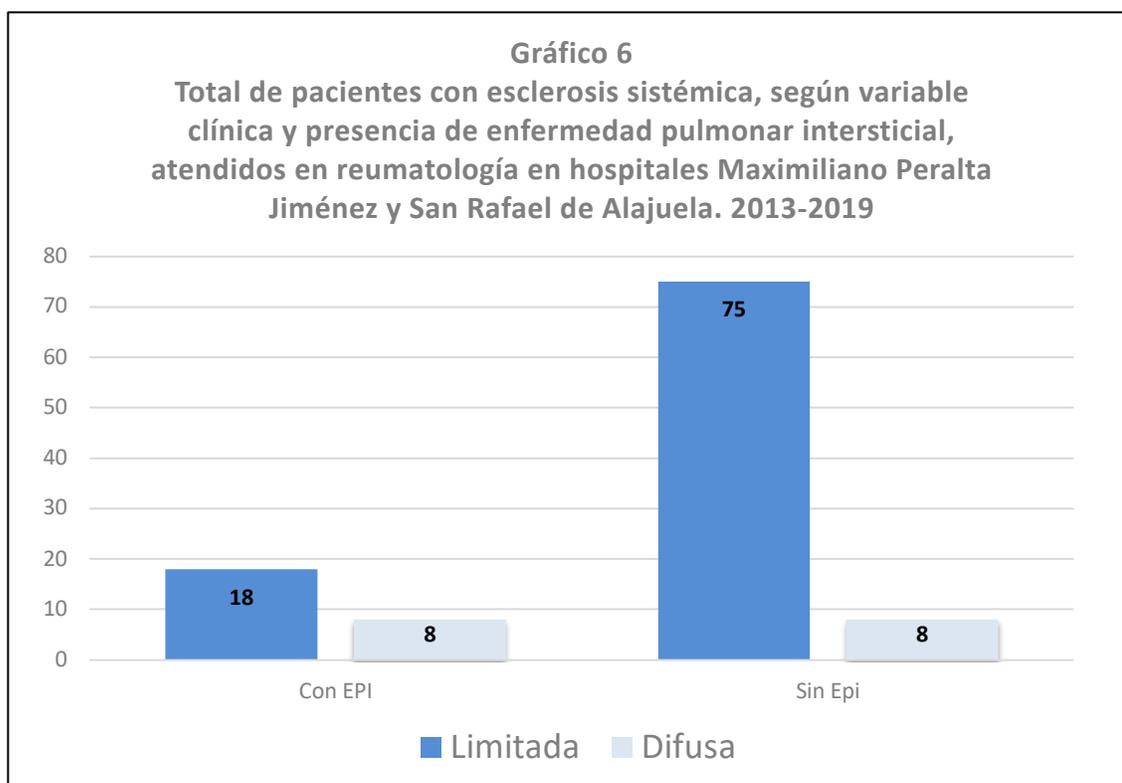
## Anexo 7

**Gráfico de pastel con los pacientes de esclerosis sistémica que presentan enfermedad pulmonar intersticial**



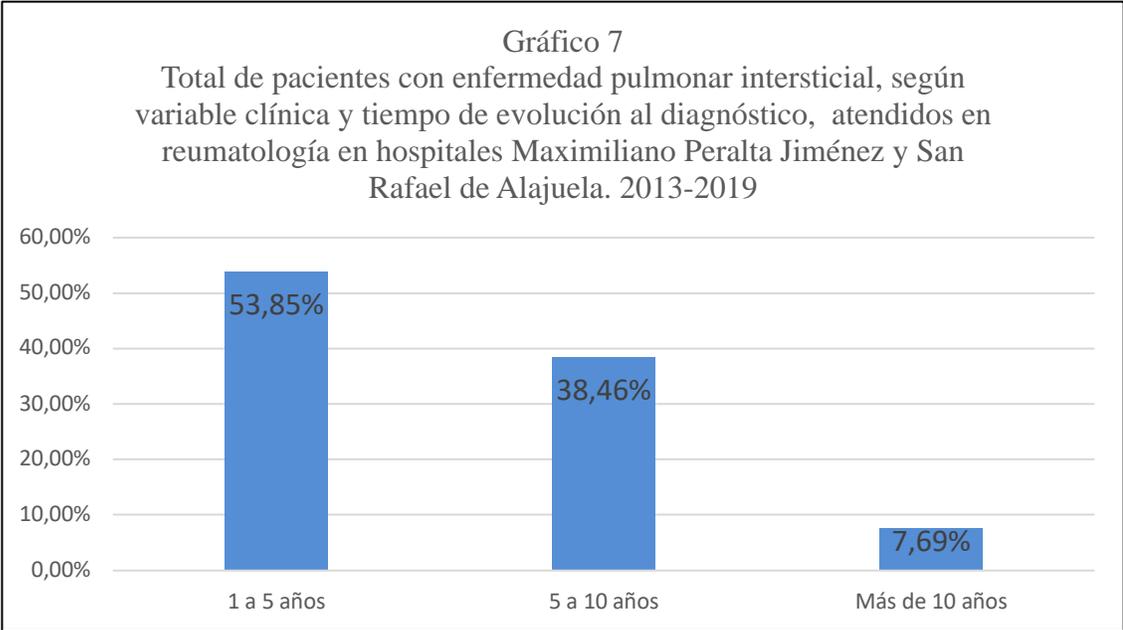
## Anexo 8

**Gráfico de barras con los pacientes que presentan esclerosis sistémica con compromiso pulmonar intersticial según variable clínica**

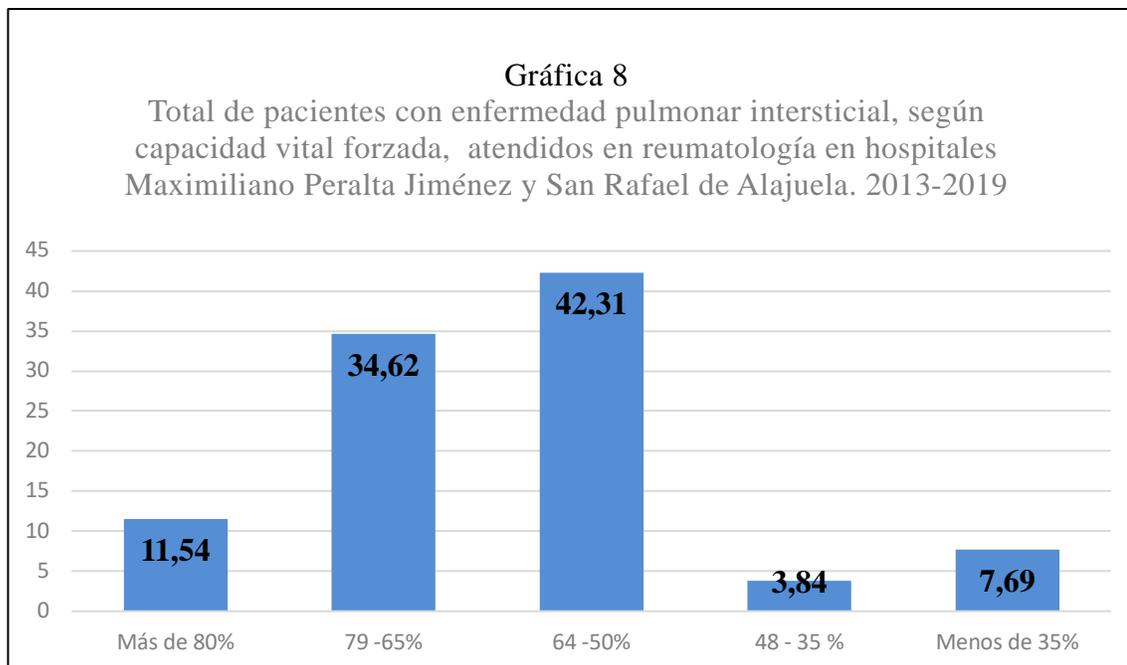


Anexo 9

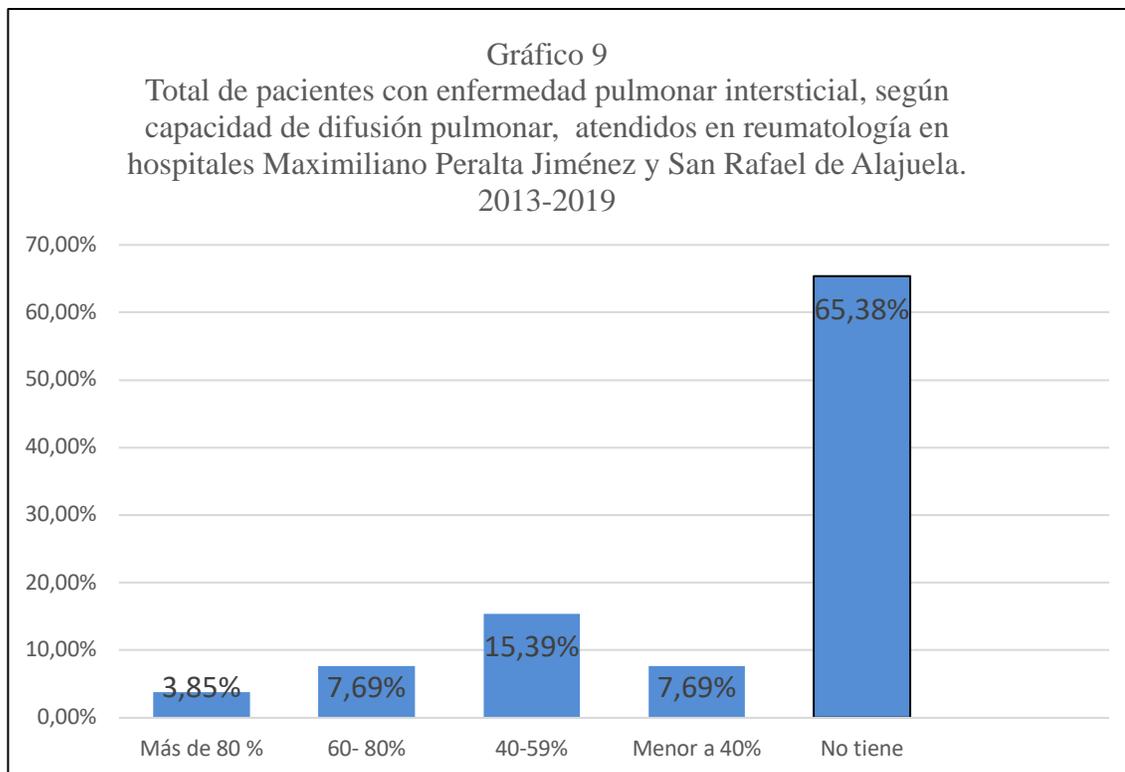
**Gráfico de barras de los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según variable clínica y tiempo de evolución de la esclerosis sistémica al diagnóstico**



## Anexo 10

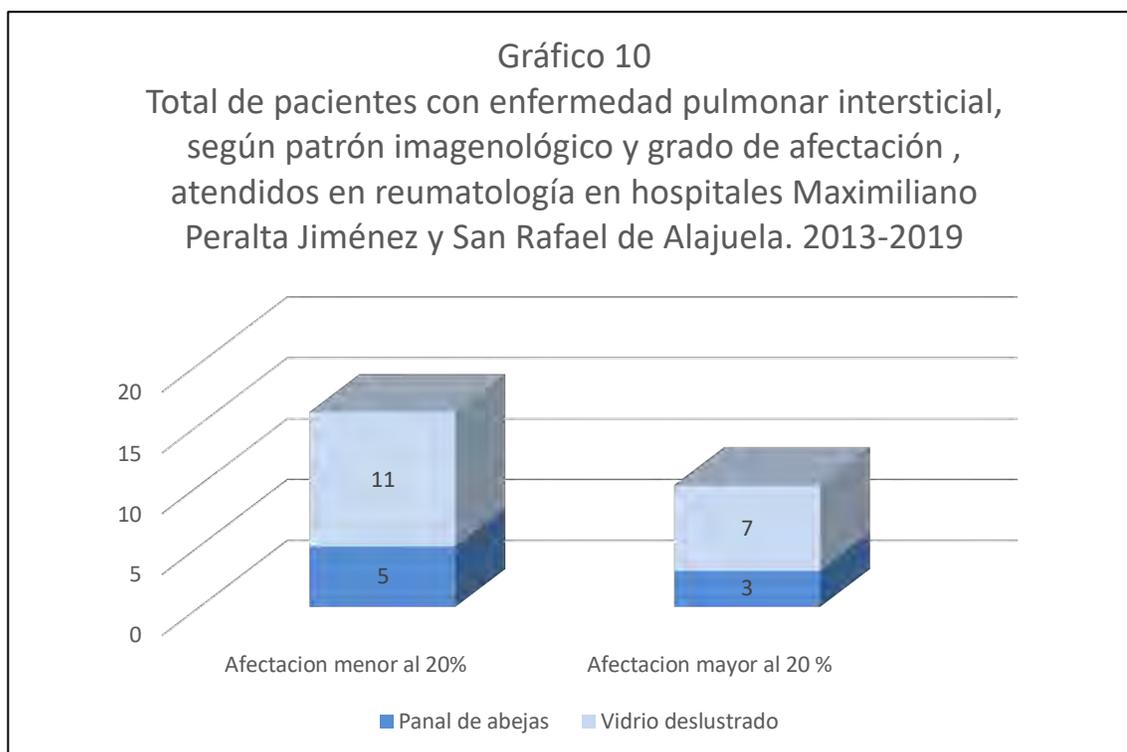
**Gráfico de barras con los paientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según capacidad vital forzada**

## Anexo 11

**Gráfico de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según capacidad de difusión pulmonar**

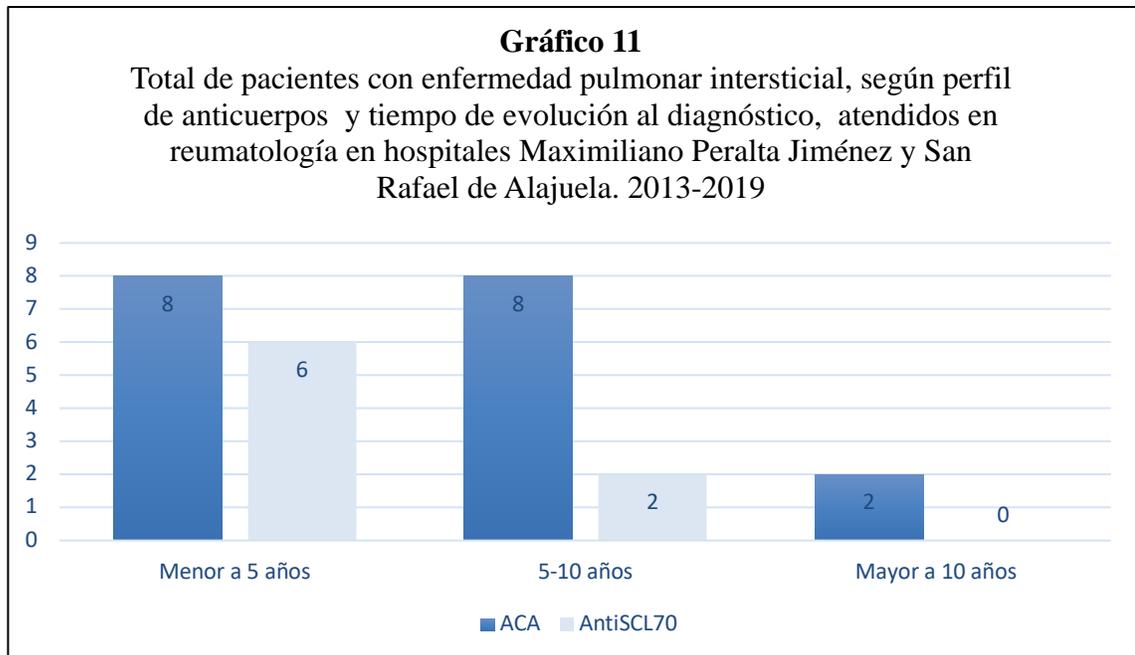
## Anexo 12

**Grafica de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según patrón imagenológico y grado de afectación de la superficie pulmonar**



## Anexo 13

**Gráfico de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según perfil de anticuerpos y tiempo de evolución de la esclerosis sistémica al diagnóstico**



## Anexo 14

**Gráfico de barras con los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial según síntomas y signos asociados**

