

**Frecuencia y factores asociados al compromiso pulmonar en Esclerosis
Sistémica: estudio de cohorte retrospectiva: Reporte preliminar.**

Mayra Alejandra Murillo Gómez

Universidad el Bosque
Programa medicina interna
Hospital Santa Clara.

Febrero de 2022.

Universidad el Bosque.

Facultad de medicina - Programa de medicina interna - Hospital Santa Clara

Línea investigación: Manifestaciones pulmonares en enfermedades reumatológicas.

Institución participante: Fundación Santa Fé de Bogotá

Tipo de investigación: Postgrado.

Investigador principal: Dra. Mayra Murillo Gómez.

Investigadores secundarios: Grupo Reumavance: Dr. Kevin Maldonado, Dr. Gerardo Quintana,
Dra. Manuela Rubio.

Asesor temático: Dr. Guillermo Ortiz

Asesor metodológico: Dr. José Tolédo.

Asesor estadístico: Dr. Kevin Maldonado.

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos:

La realización de este trabajo fue posible gracias al grupo de investigación Reumavance de la Fundación Santa Fé de Bogotá, del área de reumatología, teniendo en cuenta especialmente:

Dr. Gerardo Quintana
Medico internista - Reumatólogo
Universidad nacional de Colombia
Fundación Santa Fé de Bogotá

Dr. Kevin Maldonado
Medico epidemiólogo
Universidad nacional de Colombia
Fundación Santa Fé de Bogotá

Adicionalmente, agradecimientos al Dr. Guillermo Ortiz, medico internista, neumólogo e Intensivista del Hospital Santa Clara - Universidad el Bosque por ser el asesor temático de este trabajo y posibilitar su realización.

Finalmente, al Dr. Jose Toledo, medico asesor de investigación de la universidad El Bosque, por su acompañamiento y apoyo.

Contenido:

1. Resumen.....	Página 7
2. Abstract	Página 8
3. Problema del estudio	Página 9
4. Justificación del estudio	Página 9
5. Revisión de la literatura	Página 10
6. Objetivos	Página 11
7. Metodología	Página 12
8. Cronograma	Página 21
9. Presupuesto	Página 22
10. Resultados	Página 23
11. Discusión	Página 35
12. Conclusión	Página 37
13. Bibliografía	Página 38
14. Anexos	Página 40

Tablas y gráficas:

Tabla 1 Variables incluidas en el estudio Pagina 13
Tabla 2 Características demográficas Pagina 23
Tabla 3 Análisis univariado Pagina 32
Tabla 4 Análisis multivariado Pagina 34

Introducción:

La esclerosis sistémica es una patología autoinmune caracterizada por el compromiso cutáneo, con fenotipos de compromiso a otros órganos o sistemas como el pulmonar, gastrointestinal y cardiovascular. El compromiso pulmonar, comprendido principalmente por la enfermedad intersticial y la hipertensión pulmonar son la principal causa de muerte en esta población. Se han desarrollado algoritmos diagnósticos, identificación de factores y biomarcadores para su identificación temprana. Este estudio corresponde a una cohorte retrospectiva con intención de identificar los factores asociados al desarrollo de enfermedad pulmonar

Métodos:

Se desarrolló una cohorte retrospectiva en la ciudad de Bogotá, Colombia, en una institución de cuarto nivel desde el 2011 al 2021. Se recolectaron 121 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos EULAR 2013. Se recolectaron variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y de tratamiento para la identificación de los factores asociados a el compromiso pulmonar en esclerosis sistémica.

Resultados:

Se obtuvieron 542 historias en la búsqueda inicial, posterior a la revisión y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron las variables de 121 pacientes. 38% tenían compromiso pulmonar, 19.8% hipertensión pulmonar y 18.2% enfermedad pulmonar intersticial. Se realizó un análisis univariado, llevando las variables con una $p < 0.2$ a una regresión logística multivariada. Las variables identificadas como estadísticamente significativas fueron: La edad, deterioro de clase funcional, historia de tabaquismo y el hallazgo de estertores en velcro.

Conclusión:

En esta cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica en un centro de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá, Colombia, centro de referencia de enfermedad reumatológicas, se identificó como factores asociados a la hipertensión pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica: La edad, deterioro de clase funcional, estertores en velcro y la historia de tabaquismo, hallazgos compatibles con otras cohortes nacionales e internacionales.

Palabras clave:

Esclerosis sistémica, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, escleroderma, factores de riesgo.

Introduction:

Systemic sclerosis is an autoimmune pathology characterized by skin involvement with phenotypes involving other organs or systems such as lungs, gastrointestinal tract and cardiovascular system. The interstitial lung disease and pulmonary hypertension are expressions of systemic sclerosis associated lung compromise. Those are the main cause of death in this population. Algorithms for diagnosis, identification of factors and biomarkers have been developed for early identification. This study corresponds to a retrospective cohort with the intention of identifying factors associated with development of pulmonary disease.

Methods:

A retrospective cohort was developed in the city of Bogotá, Colombia, in a fourth level institution, from 2011 to 2021. 121 patients who met the EULAR 2013 diagnostic criteria for the study. Sociodemographic, clinical, paraclinical and treatment variables were collected for the identification of factors associated with lung involvement in systemic sclerosis.

Results:

542 records were obtained in the initial search, after review and application of the inclusion and exclusion criteria, the variables of 121 patients were analyzed. 38% have pulmonary compromise, 19.8% pulmonary hypertension and 18.2% interstitial lung disease.

An unvaried analysis was performed, taking the variables with a p less than 0.2 to a multivariate logistic regression. The variables identified as statistically significant were: age, deterioration of functional class, history of smoking and the finding of Velcro rales.

Conclusion:

In this retrospective cohort of patients diagnosed with systemic sclerosis in a fourth-level center in the city of Bogotá, Colombia, a reference center for rheumatological disease, we identified factors associated with pulmonary hypertension and interstitial lung disease related to systemic sclerosis. Those risk factors were: Age, functional class impairment, velcro rales and history of smoking, finding compatible with other national and international cohorts.

Keywords:

Systemic sclerosis, pulmonary hypertension, interstitial lung disease, scleroderma, risk factors.

Justificación:

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune, en la cual existe una producción excesiva de matriz extracelular y cuya patogénesis esta caracterizada por disfunción del fibroblasto, vasculopatía de pequeño vaso y producción de auto anticuerpos (15). Dentro de la presentación clínica, el compromiso cutáneo es común y la afección de distintos órganos internos es variable y determinan en importante proporción el pronóstico (16). El compromiso pulmonar puede ser de tipo vascular, característicamente con hipertensión pulmonar del grupo 1 debida a disfunción endotelial y de tipo fibrótico, con afectación del parénquima pulmonar y desarrollo de enfermedad intersticial pulmonar (17).

El daño pulmonar por esclerosis sistémica se asocia a mayor morbilidad y mortalidad y junto con el compromiso de otros órganos internos, tiende a suceder en los primeros años de evolución de la enfermedad, afectando la sobrevida principalmente en los primeros 5 años (18). Es importante entonces conocer y caracterizar tempranamente los pacientes con esclerosis sistémica y compromiso pulmonar, con el fin de modificar su tratamiento en fases inflamatorias reversibles y evitar la progresión a estadios fibróticos no reversibles y de esta manera impactar en su pronóstico (19)

En la población de pacientes con esclerosis sistémica del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, se desconoce la frecuencia de compromiso pulmonar dado por hipertensión arterial pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial. Tampoco se conoce si existe asociación de las manifestaciones pulmonares con características clínicas y paraclínicas de los pacientes. Datos acerca de lo expuesto permitirían caracterizar mejor este grupo de pacientes. Teniendo en cuenta que las manifestaciones pulmonares afectan morbilidad y mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica, este estudio serviría como base para posteriormente abordar tempranamente estos pacientes con la opción de impactar en su sobrevida.

Revisión de la literatura:

La esclerosis sistémica (SSc por sus siglas en inglés) también llamada escleroderma, es una patología caracterizada por el desarrollo de fibrosis, mediada por una alteración en la microcirculación secundario a una disregulación del sistema inmune innato y adaptativo, llevando a autoinmunidad, excesiva acumulación de colágeno y de matriz extracelular en los tejidos.

La distinción de esta enfermedad se encuentra principalmente en el compromiso de la piel y en algunos casos, con extensión a otros órganos y sistemas como es el compromiso del tracto gastrointestinal, renal, cardiovascular y pulmonar. (1) Es de especial mención el compromiso pulmonar, comprendido principalmente por la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar, las cuales constituyen la principal causa de muerte asociada a la esclerosis sistémica (2) Dentro de la fisiopatología que explica las complicaciones pulmonares esta el daño directo, como las formas anteriormente mencionadas, y el indirecto, mediado por otros mecanismos como lo son la toxicidad farmacológica, el aumento en las tasas de infección, compromiso de la caja torácica, entre otros (3)

La fibrosis pulmonar puede llegar a afectar al 80% de los pacientes con SSc, con fenotipos de evolución que parten desde una enfermedad estable hasta formas progresivas, en un 30% de los casos (4) Dentro de los factores descritos para el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial se encuentran factores demográficos como el sexo masculino, raza afrodescendiente, otros como la gravedad de la enfermedad y marcadores bioquímicos como lo son la positividad de los anticuerpos antiScl-70 junto con la ausencia de anticuerpos anti-centromero (5,6)

La hipertensión pulmonar (HTP) asociada a SSc es resultado de complicaciones directas, como en el caso de la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) ventriculares izquierdas (como lo es en la HTP del grupo 2) del intersticio pulmonar (HTP grupo 3). Dado lo anterior, es frecuente el solapamiento de estas distintas entidades por el compromiso en diferentes órganos que dan como resultado la presencia de hipertensión pulmonar (7) La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es definida como la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 20mmHg con una presión del capilar pulmonar menor de 15mmHg (8) El estudio observacional, PHAROS caracterizó la población con alto riesgo de HAP en esclerosis sistémica, hallando que los principales factores asociados eran ser mujer, ser de raza blanca, tener una forma limitada de la SSc y una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) menor del 55% (9)

Dado lo anterior, es de relevancia hacer distinción sobre las características de los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar compromiso pulmonar asociado a esclerosis sistémica, para dar un diagnóstico temprano y por tanto un tratamiento acorde.

Objetivos:

Objetivo general:

Calcular la frecuencia y los factores, de riesgo o protectores, asociados a la presencia de hipertensión arterial pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica.

Objetivos específicos:

1. Describir las características clínicas y paraclínicas de pacientes con esclerosis sistémica y compromiso pulmonar.
2. Identificar los factores sociodemográficos y exposicionales asociados a el compromiso pulmonar por esclerosis sistémica.

Metodología:

El diseño del estudio corresponde a una cohorte retrospectiva, realizada en una institución de cuarto nivel de atención en la ciudad de Bogotá-Colombia, la Fundación Santa Fè de Bogota (FSFB) donde se hizo una búsqueda en el sistema de historias clínicas HI-SIS, del 2021 al 2010, todos los pacientes que dentro de de estas historias se haya mencionado el diagnostico de esclerosis sistémica, con códigos del CIE-10 correspondientes a esta patología: M348, M349, M340. Posterior a dicho filtro, se obtuvieron 542 pacientes.

Posterior a la correspondiente revisión detallada de cada una de las historias se obtuvieron 121 pacientes. Los criterios de inclusión considerados fueron: Pacientes atendidos por reumatología mayores a 18 años, diagnostico basado en los criterios vigentes del 2013 ACR/EULAR, reporte de pruebas de función pulmonar (DLCO y espirometría) imágenes diagnosticas (Radiografía de tórax o tomografía de tórax) ecocardiograma transtorácico y reporte de perfil de autoinmunidad. Igualmente, se excluyeron aquellos sin un diagnostico definitivo, historia previa de enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar no relacionada a SSc.

Posterior a su revisión, los datos de los pacientes seleccionados, fueron almacenados en una base de datos de la plataforma REDCap, inscripción brindada por la FSFB, previamente avalada por el comité de ética corporativo, la subdirección de estudios clínicos y de epidemiología clínica, al igual que la firma de un compromiso de confidencialidad y tratamiento de datos por los investigadores principales.

Las variables analizadas se encuentran en la **tabla 1**. Finalmente el análisis estadístico, se aplicó para las variables cualitativas, la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas continuas fueron validadas mediante la prueba de Shapiro-Wilk y métodos gráficos. Los datos distribuidos normalmente se les fueron calculados desviaciones estándar y promedios. Aquellos que no tuviesen dicha consideración, se les fue analizados medianas y rangos. Las comparaciones realizadas entre los diferentes grupos, fueron con prueba de T-Student y U-Mann-Whitney.

La finalidad de este estudio es estimar las variables clínicas, paraclínicas e imagenológicas asociadas al compromiso pulmonar: Hipertensión arterial pulmonar y la enfermedad intersticial. Las variables con significancia estadística en el análisis univariado fueron aquellas con p menor de 0.2. Estas fueron llevadas a un análisis multivariado. Este ultimo fue ajustado mediante la prueba de goodness-of-fit y la discriminación con C-statistic. Los análisis se hicieron mediante STATA 16 (Statacorp, College Station, TX, USA)

Frente a las consideraciones éticas, se siguieron las reglamentaciones establecidas en la resolución 8430 de 1993 de la reglamentación nacional de normas para la investigación.

Tabla 1 Variables seleccionadas.

Variable	Tipo	Nivel de medición	Valores	Definición	Fuente de información
Sociodemográficas					
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos	Años cumplidos al momento de la recolección de información	Historia clínica
Sexo	Cualitativa	Dicotómica	0=Masculino 1=Femenino	Aspecto orgánico, biológico y fisiológico que define al hombre y a la mujer	Informado por el paciente
Ocupación	Cualitativa	Nominal	0 = desempleado 1= trabajo de oficina 2 = trabajo manual 3 = trabajo con riesgo exposicional 4 = otro	Ocupación referida por el paciente	Informado por el paciente
Variables clínicas					
Variedad de la esclerosis sistémica	Cualitativa	Nominal	0= difusa 1= limitada 2= sin esclerodermia 3= temprana	Difusa: compromiso cutáneo proximal a antebrazos y rodillas Limitada: compromiso cutáneo distal a brazos y rodillas Sin esclerodermia: compromiso de órgano documentado por esclerosis sistémica, presencia de anticuerpos específicos de esclerodermia y cambios capilaroscópicos sugestivos Temprana: "puffy" fingers, ANAs positivos y cambios en	Según historia clínica o referido.
Tiempo desde el diagnóstico de ES	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo en años, transcurrido desde el primer síntoma reportado	Según historia clínica o referido.
Tiempo ES hasta diagnóstico de HTP	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo en años, transcurrido desde el diagnóstico de hipertensión pulmonar por ecocardiograma o cateterismo derecho	Según historia clínica o referido.
Tiempo desde el diagnóstico al compromiso intersticial.	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo en años, transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial por tomografía de tórax	Según historia clínica o referido.

Esclerodactilia	Cualitativa	Dicotómica	0=Si 1= No	Engrosamiento de los dedos de las manos por esclerosis sistémica	Documentado en historia clínica
Escala de Rodnan modificada	Cuantitativa	Discreta	Puntos asignados	Puntaje asignado por la escala de Rodnan modificada en última consulta	Según datos de la historia
Compromiso gastrointestinal por ES	Cualitativa	Dicotómica	0= Si 1=No	Reporte de compromiso esofágico en endoscopia digestiva superior o manometría esofágica. Síndrome de Reynolds. Angiodisplasias intestinales documentadas.	Según datos de la historia clínica
Compromiso de úlceras cutáneas	Cualitativa	Dicotómica	0=Si 1=No	Lesiones ulceradas en manos atribuidas a esclerosis sistémica	Según datos de la historia
Compromiso cardíaco izquierdo	Cualitativa	Dicotómica	0= Si 1=No	Reportado en ecocardiograma	Según datos de la historia
Presencia de teleangiectasias por ES	Cualitativa	Dicotómica	0= Si 1=No	Lesiones vasculares, por dilatación de vasos sanguíneos de pequeño calibre, en mucosas, cara, tórax, extremidades, no desaparecen con digitopresión, con medidas entre 0.5-1 cm de diámetro	Según datos de la historia
Presencia de crépitos en Velcro a la auscultación pulmonar	Cualitativa	Dicotómica	0=Si 1=No	Según historia clínica	Según historia clínica
Compromiso renal por ES	Cualitativa	Dicotómica	0=Si 1=No	Insuficiencia renal, con causa en la ES	Según historia clínica
Historia de Crisis Renal por ES	Cualitativa	Dicotómica	0=Si 1=No	Según historia clínica, definido como hipertensión moderada a severa de inicio abrupto, asociada con un aumento en la actividad de la renina plasmática; lesión renal aguda; uroanálisis normal o con proteinuria moderada	Según historia clínica
Clase funcional	Cualitativa	Ordinal	NYHA-IV	New York Heart Association/WHO clase funcional	Según historia clínica
Progresión de los síntomas	Cualitativa	Dicotómica	0=Lenta 1=Rápida	Rápida o Lenta	Según historia clínica
Variables de laboratorio					
Anticuerpos anti-topoisomerasa I	Cualitativa	Dicotómica	0= posit	Anticuerpos dirigidos contra antígeno nuclear topoisomerasa I	Según reporte de

Anticuerpos anti-centrómero	Cualitativa	Dicotómica	0=Positivo 1=Negativo	Anticuerpos dirigidos contra centrómeros	Según reporte de
-----------------------------	-------------	------------	--------------------------	--	------------------

Anticuerpos antinucleares	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares diversos	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticuerpos IGM	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos de isotipo IgM dirigidos contra antígeno	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticuerpo IGG	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos de isotipo IgG dirigidos contra antígeno	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticuerpos IGG β2 glicoproteína	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos de isotipo IgG dirigidos contra antígeno β2 glicoproteína	Valor reportado por el laboratorio según referencia de este
Anticuerpos	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos de isotipo IgM dirigidos	Valor reportado por el laboratorio
Anticuerpos anti- Ro	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticuerpos anti- La	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticuerpos anti- Sm	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticuerpos anti- RNP	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticuerpos anti- Scl-70	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticuerpos anti- Jo1	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo	Valor reportado por el laboratorio según referencia
Anticoagulante lúpico	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Documentación de anticuerpo lúpico circulante por pruebas de mezclas o veneno	Valor reportado por el laboratorio según referencia

Capilaroscopia

Capilaroscopia	Cualitativa	Categorica	0= Normal 1=Patrón inespecífico 2=Patrón de ES temprana 3= Patrón ES	Observación del lecho ungueal mediante un microscopio óptico digital	Según lo reportado en historia clínica
----------------	-------------	------------	---	--	--

Hipertensión Arterial Pulmonar / Enfermedad Pulmonar Intersticial

PASP	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Presión sistólica de la Arteria Pulmonar en un Ecocardiograma	Según reporte de cardiólogo
Área de la aurícula derecha	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Área de la aurícula derecha en un Ecocardiograma	Según reporte de cardiólogo
Derrame pericárdico	Cualitativa	Dicotómica	0=Positivo 1=Negativo	Derrame pericárdico en un Ecocardiograma	Según reporte de cardiólogo
NT-proBNP	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Documentación de concentración plasmática de NT-proBNP	Valor reportado por el laboratorio
BNP	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Documentación de concentración plasmática de BNP	Valor reportado por el laboratorio
mPAP	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Presión media de la Arteria Pulmonar en un Cateterismo derecho	Según reporte de cardiólogo
PCPW	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Presión capilar pulmonar de enclavamiento en un Cateterismo derecho	Según reporte de cardiólogo
RVP	Cuantitativa	Discreta	Unidades Woods	Resistencias vasculares pulmonares en un Cateterismo derecho	Según reporte de cardiólogo
Caminata de 6 minutos	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Distancia recorrida en una prueba de caminata de 6 minutos	Según reporte
Índice cardiaco	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Cálculo a partir del Gasto Cardiaco y la Superficie Corporal	Según Historia Clínica, o calculado
Saturación venosa de	Cuantitativa	Continua	Valor reportado %	Saturación venosa de Oxígeno por Cateterismo	Según reporte de cardiólogo
Síncopes	Cualitativa	Ordinal	0=Nunca 1=Ocas	Ocasional: Múltiple:	Según historia clínica
Signos clínicos de falla cardiaca derecha	Cualitativa	Dicotómica	0=Si 1=No	Ortopnea, Disnea paroxística nocturna, distensión yugular, edema de miembros inferiores (fóvea + generalmente bilateral), ascitis, hepatomegalia, regurgitación tricuspídea y reforzamiento del P2 a la	Según historia clínica
DLCO	Cuantitativa	Continua	Valor reportado % del valor	Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono	Según reporte de neumólogo
CVF	Cuantitativa	Continua	Valor reportado	Capacidad Vital Forzada en la Espirometría	Según reporte de neumólogo
VEF1/CVF	Cuantitativa	Continua	Valor reportado % del valor	Relación VEF1/CVF en la Espirometría	Según reporte de neumólogo

Radiografía de tórax	Cualitativa	Catagórica	0=Con compromiso intersticial 1=Sin.	Según lectura de radiólogo	Según lectura de radiólogo
----------------------	-------------	------------	---	----------------------------	----------------------------

Dilatación del tronco de la arteria	Cuantitativa	Continua	Valor reportado milímetros	Según lectura de radiólogo	Según lectura de radiólogo
Neumonía Intersticial	Cualitativa	Catagórica	0= sin neumonía 1=NIU 2=NINE 3= N. Linfocítica 4=Neumonía	Descripción radiológica de cualquiera de las siguientes: neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica,	Según lectura de radiólogo
Compromiso Intersticial	Cualitativa	Catagórica	0= sin compromiso 1=menor al 10% 2=mayor al 10%	Porcentaje de compromiso del parénquima pulmonar comprometido en	Según lectura de radiólogo
Clase funcional OMS	Cualitativa	Catagórica	I-IV	Clase funcional OMS para pacientes con Hipertensión Pulmonar	

Comorbilidades / Antecedentes Expositivos

Enfermedad pulmonar obstructiva	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
Apnea obstructiva del sueño	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica, diagnóstico confirmado por polisomnografía	Reportado en historia clínica
Enfermedad tromboembólica	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
Antecedente de Enfermedad	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
Hipertensión Arterial	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
Antecedente de otras Enfermedades Cardiovascular	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica

Dislipidemia	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
--------------	-------------	------------	------------	-------------------------------	-------------------------------

Antecedentes exposicionales	Cualitativa	Nominal	0=No, 1=Silice, 2=Asbesto, 3=Talco, 4=Carbón (cocina o trabaja con carbón), 5=Leña (cocina o trabaja con leña), 6=Metales (aluminio, polvo de metales pesados).	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
Tabaquismo activo	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
Historia pasada de Tabaquismo	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
Índice Paquetes año	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado Índice Paquetes	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica
Peso	Cuantitativa	Continua	Valor reportado Índice de Masa Corporal	Reportado en historia clínica	Reportado en historia clínica. En caso de no estar reportado, se hará el cálculo manual.

Tratamiento

Epoprostenol	Cuantitativa	Continua	IV mg # de dosis	Agonista de la vía de las prostaglandinas	Reportado en historia clínica
Treprostnil	Cuantitativa	Continua	IV mg # de dosis	Agonista de la vía de las prostaglandinas	Reportado en historia clínica
Iloprost	Cuantitativa	Continua	Inhalado mcg día	Agonista de la vía de las prostaglandinas	Reportado en historia clínica
Selexipag	Cuantitativa	Continua	Oral mcg día	Agonista de la vía de las prostaglandinas	Reportado en historia clínica

Bosentan	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Antagonista del receptor de Endotelina	Reportado en historia clínica
Ambrisentan	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Antagonista del receptor de Endotelina	Reportado en historia clínica
Macitentan	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Antagonista del receptor de Endotelina	Reportado en historia clínica

Riociguat	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Estimulador de la guanilato- ciclasa soluble	Reportado en historia clínica
Sildenafil	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5	Reportado en historia clínica
Tadalafil	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5	Reportado en historia clínica
Nifedipino	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Bloqueadores de Canales de Calcio	Reportado en historia clínica
Diltiazem	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Bloqueadores de Canales de Calcio	Reportado en historia clínica
Amlodipino	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Bloqueadores de Canales de Calcio	Reportado en historia clínica
Micofenolato mofetilo	Cuantitativa	Continua	Oral g día	Inmunomodulador	Reportado en historia clínica
Ciclofosfamida	Cuantitativa	Continua	Oral mg día IV mg # infusiones	Inmunomodulador	Reportado en historia clínica
Metotrexate	Cuantitativa	Continua	Oral mg semana	Inmunomodulador	Reportado en historia clínica
Azatioprina	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Inmunomodulador	Reportado en historia clínica
Tocilizumab	Cuantitativa	Continua	Subcutáneo o mg	Inmunomodulador	Reportado en historia clínica
Rituximab	Cuantitativa	Continua	IV mg # infusiones	Inmunomodulador	Reportado en historia clínica
Pirfenidona	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Antifibrótico	Reportado en historia clínica
Nintedanib	Cuantitativa	Continua	Oral mg día	Antifibrótico	Reportado en historia clínica

Prednisolona	Cualitativa	Catagórica	0= no usa 1= < 10 mg/día 1= ≥ 10 mg/día	Glucocorticoide	Reportado en historia clínica
Uso de Oxígeno en casa	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Si	Oxígeno en casa de forma permanente	Reportado en historia clínica
Trasplante pulmonar	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Si	Historia de trasplante pulmonar	Reportado en historia clínica
Otros	Cualitativa	Valor	Se reporta el nombre y la dosis, en caso de haber otro medicamento que el paciente use.		Reportado en historia clínica

Cronograma:

Actividad / Mes	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Preparación de Protocolo												
Sometimiento a Comité de Ética												
Recolección y manejo de información												
Análisis estadístico												
Revisión y compilación de la información// Documento final												
Preparación de informes y productos												
Sometimiento a revista indexada												

Presupuesto:

Ítem	Costo unitario (COL)	Justificación	Horas semana	No. Semanas	Cantidad total (COLPESOS)
Honorarios					
Investigador Principal	70.000	Reconocimiento económico a al tiempo invertido en el desarrollo del proyecto, búsqueda de paciente y recolección de datos por especialistas clínicos	4	24	6.720.000
Co investigadores (3)	50.000		2	24	7.200.000
Asistente de Investigación	40.000	Reconocimiento económico para el rastreo, purificación, depuración, control y supervisión de los datos a ser utilizados	5	24	4.800.000
Personal auxiliar de investigación (2)	30.000	Reconocimiento económico para la identificación, depuración y registro preliminar de la información	2	24	2.880.000
		21.600.000			
Total Honorarios					
Materiales, Equipos y Servicios					
Suplementos de oficina	No aplica	Papelería general, gastos de impresión de protocolos, cartas y consentimientos informados.	No aplica	No aplica	400.000
Costos de publicación	No aplica	Costo asociados a la publicación del manuscrito en una revista indexada revisada por pares	No aplica	No aplica	3.000.000
		3.400.000			
Total Materiales, Equipos y procedimientos					
TOTAL					
25.000.000					

Resultados:

Proceso de selección de la población:

Se realizó una identificación de 521 eventos asociados a esclerosis sistémica, de los cuales posterior a la revisión de las historias clínicas, se incluyeron 121 para el análisis cumpliendo los criterios de inclusión. Se realizó exclusión de 421 registros por diagnóstico no confirmado o información insuficiente. Los resultados del análisis univariado pueden ser visualizados en la **tabla 2**.

Características socio-demográficas:

De los 121 pacientes analizados, 90.9% corresponden a mujeres, con una edad media de 60 años. 44.6% eran profesionales y un 3.3% pertenecían a un régimen laboral con riesgo exposicional. La forma más frecuentemente encontrada de SSc fue limitada (n= 62 - 51.2%) seguida de variedad difusa en un 26.4% (n= 32)

La mediana de tiempo de inicio de síntomas a diagnóstico fue de 2.31 años (0.96- 5.46 años) con una evaluación del puntaje de Piel de Rodnan de inicio y al seguimiento de 4 puntos, reflejando el 66.1% que contaban con esclerodactilia al examen físico (n = 80) además de ser predominante la forma de lenta progresión (n=80 - 66.1%)

Se detectó al interrogatorio, un compromiso de la clase funcional, medida por mMRC, con grado II en el 9.1% de los pacientes (n= 11) y grado III en 2 de los 121 casos evaluados. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron otras enfermedades autoinmunes (57%) siendo las más prevalentes la artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, con un 10.7% y 6.6% respectivamente. La hipertensión arterial, la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular le siguen en prevalencia.

Evaluando los antecedentes exposicionales, 14% tuvieron historia de ex-tabaquismo. El tabaquismo activo fue encontrado en 4.1% de los pacientes (n=5) Menos del 2% tuvieron exposición a otros agentes, como asfalto y herbolaria.

Compromiso pulmonar:

38% de la población contaba con compromiso pulmonar (n= 46) de los cuales 19.8% correspondían a hipertensión pulmonar y 18.2% para enfermedad pulmonar intersticial. Los tiempos desde el diagnóstico hasta enfermedad pulmonar intersticial fueron de 5.99 años (1.09 - 10.01 años) y a hipertensión pulmonar de 2.01 años (0.12 - 7.39 años)

Compromiso de otros órganos:

El compromiso visceral más frecuente fue el gastrointestinal (n= 24 - 19.8%) seguido por el cardíaco izquierdo, medido por el deterioro de la función ventricular izquierda (n= 3 - 2.5%) y finalmente el componente renal, donde únicamente 3 pacientes desarrollaron insuficiencia renal (2.5) uno de ellos precedido por una crisis renal asociada a SSc (0.8%)

Ayudas diagnósticas:

Se evaluaron el patrón capilaroscópicos en 103 de los 121 pacientes. El patrón predominante fue el activo en 37 pacientes (30.6%) seguido por SSc temprana en 33 pacientes (27.3%) SSc tardía e inespecífica en 18 y 15 pacientes, respectivamente.

Ecocardiograma TT fue realizado en 88 pacientes, reportaron que el 30.6% (n=37) de los resultados fueron anormales. Dentro de la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar, se obtuvo una media de 34mmHg, con un mínimo medido de 15mmHg y máximo de 66mmHg. Únicamente de 7 pacientes registraron haber sido llevados a cateterismo cardiaco derecho, registrando una PAPm promedio de 35mmHg con una media de PCPW de 9.2 mmHg, confirmando el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar.

Frente a las pruebas de función pulmonar, se evaluó el registro de DLCO, espirometría y caminata de 6 minutos. Las dos pruebas mas frecuentemente utilizadas en la practica fueron las dos primeras mencionadas.

Las mediciones de DLCO fueron reportadas como anormales en el 24.8% de la población (n=4) con una capacidad de difusión ajustada media de 74.35 y un mínimo medido de 21.3.

Las variables espirometricas evaluadas fueron el la Capacidad Vital Forzada (CVF) y relación Volumen Espiratorio Forzado en el Primer segundo y CVF (VEF1/CVF) con una mediana de 97.5%. Únicamente se reportaron resultados anormales en 14 pacientes (11.6%) La caminata de 6 minutos fue realizada en menos del 10% de la cohorte, con una mediana de 513 metros (224-674).

Marcadores bioquímicos:

Dentro de las variables seleccionadas como marcadores bioquímicos se consideraron: Los anticuerpos antinucleares (ANAs) anticuerpos antinucleares extractares (ENAs) anticuerpos anticardiolipina y B2 glicoproteina (IgG e IgM) anticoagulante lupico, anticuerpos anti SCL-70, anti-centrómero, anti-Topoisomerasa I y anti-JO1.

En esta cohorte de los 121 pacientes, 106 tuvieron reporte de ANAs encontrando positividad en 81.0% con una mediana de títulos de 1280 (320- 2.560) asociado a 32.2% (n=39) de presencia de anticuerpos anti-centromero. Los anticuerpos anti SCL-70 fue positivo en 15 pacientes (12.4%)

Los anticuerpos antinucleares extractables se valoraron en una gran parte de la población, 14.0% tuvieron positividad de Anti-Ro (n=7) a títulos de 50.4 (27-88.0) Anti-La en el 1.7% (n=2) a altos títulos (75.9) Anti-RNP en el 1.7% (n=2) y Anti-Sm el 0.8% (n=1)

Los anticuerpos antifosfolipidos, Anti-cardiolipina IgM se encontraron positivos en 6 paciente a títulos bajos (5.0%) e IgG en 2 pacientes (1.7%)

El resto del perfil bioquímico puede ser visualizado en la **tabla 1**.

Imagenología:

La imagen mas frecuentemente utilizada fue la tomografía de tórax de alta resolución (86.8%) seguida por la radiografía de tórax (61.2%) El compromiso intersticial fue detectado en el 15.7% de los pacientes. El patrón predominante fue el de Neumonía Intersticial No Especifica (NINE) seguida de la Neumonía Intersticial Usual (NIU)

Tratamiento:

De tratamiento, el 80.2% recibió manejo inmunomodulador principalmente con metotrexate a una dosis promedio de 15mg, seguido por azatioprina y micofenolato. En el manejo vasodilatador, el 24.0% (n=29) recibieron inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, principalmente sildenafil, seguido por bloqueadores de canales de calcio en un 31.4% (n=38) Los esteroides fueron utilizados en 38 pacientes (31.4%) Ningún paciente recibió tratamiento antifibrotico.

Análisis de las variables:

Posterior al análisis univariado y a una regresión logística multivariada de la edad, esclerodactilia, compromiso cutáneo por úlceras, presencia de crepitos en velcro, la clase funcional y la historia pasada de tabaquismo al análisis multivariado.

En las consideraciones socio-demográficas, la edad, refiriéndose a mayor edad mayor probabilidad de compromiso pulmonar, fue estadísticamente significativa con un valor p de 0.005 (OR: 1.07; IC: 1.02 - 1.12) Seguidos por la historia de tabaquismo (OR: 5.48; IC: 1.36-28.0) y el compromiso de la clase funcional (OR: 6.58; IC: 1.57-31.3)

La presencia de créditos en vélcro a la auscultación pulmonar aumento aproximadamente en 20 veces la posibilidad de cursar con enfermedad pulmonar secundaria a SSc con significancia estadística (p=0.008; OR: 26.7; IC: 3.22 - 6,23) como se evidencia en la **tabla 3**.

Tabla 2 Características demográficas de base de los pacientes.

Variable.	Numero de pacientes.
Edad (años)	
Mínimo	22
Mediana (IQR)	60 (48.00, 68.00)
Media (sd)	58.36 ± 13.70
Maximo	93
Sexo.	
Femenino	110/121 (90.9%)
Masculino	11/121 (9.1%)
Ocupación.	
Desempleado	10/121 (8.3%)
	31/121 (25.6%)

Otro	15/121 (12.4%)
Trabajo con riesgo exposicional	4/121 (3.3%)
Trabajo de oficina	42/121 (34.7%)
Trabajo manual	19/121 (15.7%)
Escolaridad.	
Sin información	22/121 (18.2%)
Educación básica (primaria)	8/121 (6.6%)
Educación secundaria	19/121 (15.7%)
Posgrado	5/121 (4.1%)
Profesional	54/121 (44.6%)
Técnico	13/121 (10.7%)
Variedad de la esclerosis sistémica.	
Difusa	32/121 (26.4%)
Limitada	62/121 (51.2%)
Sin esclerodermia	10/121 (8.3%)
Temprana	17/121 (14.0%)
Tiempo de síntomas a diagnóstico (años)	
Mínimo	0.13
Mediana (IQR)	2.31 (0.94, 5.46)
Media (sd)	4.36 ± 5.30
Maximo	27.93
Sin información	20 (16.53%)
Diagnostico a EPID (años)	
Mínimo	0.00
Mediana (IQR)	5.99 (1.09, 10.01)
Media (sd)	7.12 ± 8.52
Maximo	34.02
Sin información	104 (85.95%)
DxaHAP.A	
Mínimo	0.00
Mediana (IQR)	2.01 (0.12, 7.39)
Media (sd)	4.93 ± 6.25
Maximo	17.95
Sin información	102 (84.30%)

Compromiso pulmonar

No	85/121 (70.2%)
Si	36/121 (29.8%)

Hipertensión arterial pulmonar

Sin información	85/121 (70.2%)
No	12/121 (9.9%)
Si	24/121 (19.8%)

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Sin información	85/121 (70.2%)
No	14/121 (11.6%)
Si	22/121 (18.2%)

HAP y EPID:

No	109/121 (90.1%)
Si	12/121 (9.9%)

Escala de Rodnan: Primer reporte.

Minimo	0
Mediana (IQR)	4.00 (1.00, 8.00)
Media (sd)	5.61 ± 6.54
Maximo	35
Sin información	25 (20.66%)

Escala de Rodnan: Última consulta.

Minimo	0
Mediana (IQR)	4.00 (1.25, 4.00)
Media (sd)	4.32 ± 5.01
Maximo	32
Sin información	39 (32.23%)

Esclerodactilia.

No	41/121 (33.9%)
Si	80/121 (66.1%)

Compromiso gastrointestinal por SSc.

No	97/121 (80.2%)
Si	24/121 (19.8%)

Compromiso de úlceras cutáneas por SSc.

No	107/121 (88.4%)
----	-----------------

Si	14/121 (11.6%)
Compromiso cardíaco izquierdo por SSc.	
No documentado	2/121 (1.7%)
No	116/121 (95.9%)
Si	3/121 (2.5%)
Presencia de teleangiectasias por SSc.	
No	99/121 (81.8%)
Si	22/121 (18.2%)
Presencia de crépitos en velcro a la auscultación pulmonar.	
No	111/121 (91.7%)
Si	10/121 (8.3%)
Insuficiencia renal por SSc.	
No	118/121 (97.5%)
Si	3/121 (2.5%)
Historia de crisis renal por SSc.	
No	120/121 (99.2%)
Si	1/121 (0.8%)
Clase.funcional NYHA en primera consulta:	
No documentado	3/121 (2.5%)
I	105/121 (86.8%)
II	11/121 (9.1%)
III	2/121 (1.7%)
Clase.funcional NYHA en ultima consulta:	
No documentado	17/121 (14.0%)
I	86/121 (71.1%)
II	15/121 (12.4%)
III	1/121 (0.8%)
IV	2/121 (1.7%)
Progresión de los síntomas.	
No documentado	17/121 (14.0%)
Lenta	80/121 (66.1%)
Rápida	24/121 (19.8%)
Anticuerpos anti-topoisomerasa I	
Negativo	12/121 (9.9%)

No realizado	108/121 (89.3%)
Positivo	1/121 (0.8%)
Anticuerpos anti-centr6mero	
Negativo	23/121 (19.0%)
No realizado	59/121 (48.8%)
Positivo	39/121 (32.2%)
Anticuerpos antinucleares	
Negativo	8/121 (6.6%)
No realizado	15/121 (12.4%)
Positivo	98/121 (81.0%)
Valor anticuerpos antinucleares	
M6nimo	80
Mediana (IQR)	1,280 (320.00, 2,560.00)
Media (sd)	1,753.30 ± 1,820.00
M6ximo	10,560
Sin informaci3n	24 (19.83%)
Anticuerpos IgM anticardiolip6na	
Negativo	48/121 (39.7%)
No realizado	67/121 (55.4%)
Positivo	6/121 (5.0%)
Valor Anticuerpos IgM anticardiolip6na	
M6nimo	23.70
Mediana (IQR)	26.00 (26.00, 28.90)
Media (sd)	34.70 ± 19.21
M6ximo	68.90
Sin informaci3n	116 (95.87%)
Anticuerpos IgG anticardiolip6na	
Negativo	50/121 (41.3%)
No realizado	69/121 (57.0%)
Positivo	2/121 (1.7%)
Valor Anticuerpos IgG anticardiolip6na	
M6nimo	13.34
Mediana (IQR)	48.17 (30.75, 65.58)
Media (sd)	48.17 ± 49.26

Maximo	83.00
Sin información	119 (98.35%)
Anticuerpos IgM β2 glicoproteína	
Negativo	45/121 (37.2%)
No realizado	73/121 (60.3%)
Positivo	3/121 (2.5%)
Valor Anticuerpos IgM β2 glicoproteína	
Minimo	31.30
Mediana (IQR)	57.00 (44.15, 88.40)
Media (sd)	69.37 ± 45.53
Maximo	119.80
Sin información	118 (97.52%)
Anticuerpos IgG β2 glicoproteína	
Negativo	48/121 (39.7%)
No realizado	73/121 (60.3%)
Valor Anticuerpos IgG β2 glicoproteína	
No realizado.	121 (100.00%)
Anticuerpos anti-Ro	
Negativo	73/121 (60.3%)
No realizado	31/121 (25.6%)
Positivo	17/121 (14.0%)
Valor reportado de anticuerpos anti-Ro	
Minimo	24.00
Mediana (IQR)	50.40 (27.00, 88.00)
Media (sd)	196.25 ± 453.32
Maximo	1,685.00
Sin información	108 (89.26%)
Anticuerpos anti-La	
Negativo	88/121 (72.7%)
No realizado	31/121 (25.6%)
Positivo	2/121 (1.7%)
Valor reportado de anticuerpos anti-La	
Minimo	75.90
Mediana (IQR)	75.90 (75.90, 75.90)

Media (sd)	75.90 ± NA
Maximo	75.90
Sin información	120 (99.17%)
Anticuerpos.anti.Sm	
Negativo	85/121 (70.2%)
No realizado	35/121 (28.9%)
Positivo	1/121 (0.8%)
Valor reportado de anticuerpos anti Sm	
Minimo	27.80
Mediana (IQR)	27.80 (27.80, 27.80)
Media (sd)	27.80 ± NA
Maximo	27.80
Sin información	120 (99.17%)
Anticuerpos anti-RNP	
Negativo	85/121 (70.2%)
No realizado	34/121 (28.1%)
Positivo	2/121 (1.7%)
Valor reportado de anticuerpos anti RNP	
Minimo	27.10
Mediana (IQR)	35.05 (31.08, 39.02)
Media (sd)	35.05 ± 11.24
Maximo	43.00
Sin información	119 (98.35%)
Anticuerpos anti Scl-70	
Negativo	57/121 (47.1%)
No realizado	49/121 (40.5%)
Positivo	15/121 (12.4%)
Valor reportado de anticuerpos anti Scl-70	
Minimo	1.15
Mediana (IQR)	70.00 (25.00, 143.00)
Media (sd)	91.04 ± 71.64
Maximo	200.00
Sin información	108 (89.26%)
Anticuerpos anti Jo1	

Negativo	11/121 (9.1%)
No realizado	110/121 (90.9%)
Valo reportado de anticuerpos anti Jo-1	
No realizado.	121 (100.00%)
Anticoagulante lúpico	
Negativo	41/121 (33.9%)
No realizado	78/121 (64.5%)
Positivo	2/121 (1.7%)
Valor reportado de anticoagulante lúpico	
Minimo	1.14
Mediana (IQR)	1.14 (1.14, 1.14)
Media (sd)	1.14 ± NA
Maximo	1.14
Sin información	120 (99.17%)

Tabla 3. Análisis univariado.

Variable	Level	Si (n=36)	No (n=85)	Total (n=121)	p-value
Edad	Media (sd)	66.6 (11.2)	54.9 (13.2)	58.4 (13.7)	< 1e-04
Sexo	Femenino	33 (91.7)	77 (90.6)	110 (90.9)	
	Masculino	3 (8.3)	8 (9.4)	11 (9.1)	1.000000
Variedad de la esclerosis sistémica	Difusa	14 (38.9)	18 (21.2)	32 (26.4)	
	Limitada	18 (50.0)	44 (51.8)	62 (51.2)	
	Temprana	2 (5.6)	15 (17.6)	17 (14.0)	
	Sin esclerodermia	2 (5.6)	8 (9.4)	10 (8.3)	0.106746
Escala de Rodnan modificada: primer valor reportado.	mean (sd)	6.2 (5.2)	5.3 (7.1)	5.6 (6.5)	0.545022
	missing	4	21	25	

Escala de Rodnan modificada: ultimo valor reportado.	mean (sd)	5.5 (4.6)	3.7 (5.1)	4.3 (5)	0.124668
	missing	9	30	39	
Sintomas al diagnostico (años)	mean (sd)	5.1 (6.4)	4.1 (4.8)	4.4 (5.3)	0.394267
	missing	7	13	20	
Esclerodactilia.	Si	30 (83.3)	50 (58.8)	80 (66.1)	
	No	6 (16.7)	35 (41.2)	41 (33.9)	0.016664
Compromiso gastrointestinal por SSc	Si	8 (22.2)	16 (18.8)	24 (19.8)	
	No	28 (77.8)	69 (81.2)	97 (80.2)	0.857719
Compromiso de úlceras cutáneas por SSc	No	28 (77.8)	79 (92.9)	107 (88.4)	
	Si	8 (22.2)	6 (7.1)	14 (11.6)	0.038163
Compromiso cardíaco izquierdo por SSc	No	32 (88.9)	84 (98.8)	116 (95.9)	
		2 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	
	Si	2 (5.6)	1 (1.2)	3 (2.5)	0.031139
Presencia de teleangiectasias por SSc.	No	24 (66.7)	75 (88.2)	99 (81.8)	
	Si	12 (33.3)	10 (11.8)	22 (18.2)	0.010637
Presencia de crépitos en velcro a la auscultación pulmonar.	Si	9 (25.0)	1 (1.2)	10 (8.3)	
	No	27 (75.0)	84 (98.8)	111 (91.7)	< 1e-04
Insuficiencia renal por SSc	No	35 (97.2)	83 (97.6)	118 (97.5)	
	Si	1 (2.8)	2 (2.4)	3 (2.5)	1.000000
Historia de crisis renal por SSc	No	36 (100.0)	84 (98.8)	120 (99.2)	
	Si	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.8)	1.000000
Clase funcional en primera consulta NYHA	I	25 (69.4)	80 (94.1)	105 (86.8)	
	III	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	
	II	8 (22.2)	3 (3.5)	11 (9.1)	
		1 (2.8)	2 (2.4)	3 (2.5)	0.001015
Progresión de los síntomas.	Lenta	23 (63.9)	57 (67.1)	80 (66.1)	
	Rápida	11 (30.6)	13 (15.3)	24 (19.8)	
		2 (5.6)	15 (17.6)	17 (14.0)	0.059614

Tabla 4. Análisis multivariado.

Característica	OR ¹	95% CI ¹	Valor p
Edad.	1.07	1.02, 1.12	0.005
Esclerodactilia.			
No	—	—	
Si	3.52	1.02, 14.8	0.061
Compromiso.de.úlceras.cutáneas.por.ES.			
No	—	—	
Si	3.17	0.73, 14.2	0.12
Presencia.de.crépitos.en.velcro.a.la.auscultación.pulmonar.			
No	—	—	
Si	26.7	3.22, 623	0.008
Clase.funcional.en.primer.consulta..NYHA..			
I	—	—	
II o III	6.58	1.57, 31.3	0.012
Historia.pasada.de.Tabaquismo			
No	—	—	
Si	5.78	1.36, 28.0	0.021

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Discusión:

Se ha establecido en guías internacionales, basadas en la evidencia, que en los pacientes con esclerosis sistémica se debe de realizar anualmente, como test de screening, para el diagnóstico temprano de hipertensión pulmonar y enfermedad intersticial, la realización anual de ecocardiograma transtorácico, difusión de monóxido de carbono y la toma biomarcadores (10, 20)

Posterior a la modificación del 2019 de los criterios de hipertensión arterial pulmonar, posibilitó un diagnóstico más temprano de HAP asociada a SSc (11) dado que en algunas cohortes retrospectivas se ha detectado alteraciones funcionales e imagenológicas vasculares tempranas sugestivas de enfermedad, incluso en los que no alcanzaban una PAPm de 25mmHg o PCPW menor de 15mmHg, además de una reducción en la supervivencia a largo plazo (11) En la base de datos alemana EUSTAR, se analizaron 826 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a SSc. Posterior a un seguimiento de 12 meses, se identificaron los factores asociados a formas progresivas de la EPID, las cuales fueron el puntaje de Rodnan elevado, compromiso de la clase funcional, síntomas gastro-esofágicos y el deterioro de la CVF de un 5 a 10% (12) No hubo una relación estadísticamente significativa de la edad, el sexo ni el subtipo como factores asociados. A pesar de esto, en el análisis realizado en nuestra cohorte, se identificó la edad como factor asociado al compromiso pulmonar, además del deterioro de la clase funcional.

Coral-Alvaro et.al, una cohorte retrospectiva Colombiana, analizaron un total de 349 pacientes identificando que aquellos con fibrosis pulmonar, microstomía, reflujo gastro-esofágico, disfagia y compromiso cutáneo por pigmentación fueron las características clínicas más prevalentes asociados a HAP (13)

En nuestra cohorte 38% de la población contaba con compromiso pulmonar, 47/120 pacientes, 19.8% correspondían a hipertensión pulmonar con una baja tasa de confirmación mediante cateterismo cardíaco derecho dado que del total de la población menos del 6% se les realizó dicho procedimiento, además de un ecocardiograma TT anormal reportado en el 30% y una media de 35.8mmHg, lo que meritaria llevar a dicho procedimiento diagnóstico. La razón detrás de este hallazgo puede estar en relación a una falta del registro de la información o limitaciones en su toma.

El 18.2% registraban la presencia de compromiso intersticial pulmonar, siendo la Neumonía Intersticial No Específica (NINE) el patrón más frecuentemente identificado a la evaluación tomográfica, sin embargo, esta imagen fue realizada en el 37.2% además del uso la radiografía de tórax que si alcanzó 61% con hallazgo sugestivos de compromiso intersticial en el 36% de los pacientes evaluados.

El tabaquismo ha sido identificado como un factor asociado al desarrollo y a la progresión del compromiso vascular, gastro-intestinal y respiratorio (14) hallazgo compatible con el de nuestro análisis.

Frente a los hallazgos clínicos, los estertores en vélcro ya han sido reconocidos como características de la enfermedad pulmonar intersticial. Sgalla et.al identificó adicionalmente que estarían en relación a la extensión de la fibrosis (15)

Las limitaciones de nuestro estudio están comprendidas, en primer lugar, una limitación en el análisis del numero de pacientes dado que, como se menciona anteriormente, no se logró recolectar el numero total establecido en el protocolo inicial. En segundo lugar, la accesibilidad a la información de los procedimientos diagnósticos y de la realización de algunos de los biomarcadores evaluados como los anti-topoisomerasa I y anti-Jo1 que no fueron registrados en ninguno de las historias evaluadas. La fortaleza principal estaría en la identificación de un numero relevante de pacientes diagnosticados con esclerosis sistémica, patología que no es altamente prevalente en nuestro país.

Conclusiones:

En esta cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica en un centro de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá, Colombia, centro de referencia de enfermedad reumatológicas, se identificó como factores asociados a la hipertensión pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica: La edad, deterioro de clase funcional, estertores en velcro y la historia de tabaquismo, hallazgos compatibles con otras cohortes nacionales e internacionales.

Bibliografía:

- (1) Allanore, Y., Simms, R., Distler, O. et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15002 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.2>
- (2) Susanna Cappelli, Silvia Bellando Randone, Gianna Camiciottoli, Amato De Paulis, Serena Guiducci, Marco Matucci-Cerinic *European Respiratory Review* 2015 24: 411-419; DOI: 10.1183/16000617.00002915
- (3) Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo` P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809–1815
- (4) Khanna D, Tashkin D, Denton C. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 201, Iss 6, pp 650–660, Mar 15, 2020
- (5) Ashmore P, Tikly M, Wong M, Ickinger C. Interstitial lung disease in South Africans with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2018;38:657–662.
- (6) Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *Integr Blood Press Control*. 2020;13:15-29 <https://doi.org/10.2147/IBPC.S232038>
- (7) Gelzinis TA. Pulmonary Hypertension in 2021: Part I-Definition, Classification, Pathophysiology, and Presentation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Jul 8:S1053-0770(21)00572-3. doi: 10.1053/j.jvca.2021.06.036. Epub ahead of print. PMID: 34344595.
- (8) Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, Steen VD; PHAROS Investigators. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2172-2179.
- (9) Garnier M, Champeaux E, Laurent E, et al. High-frequency ultrasound quantification of acute radiation dermatitis: pilot study of patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *Skin Res Technol* 2017;23:602–6
- (10) Xanthouli p, Jordan S, Milde N et al.: Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: The impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 370-8.
- (11) Hoffmann-vold AM, Allanore Y, Alves M et al.: Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 219-27
- (12) Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL, et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol* 2008;35:244–50

- (13) Jaeger, Veronika, Susanne & Langhe, Ellen & co-authors, EUSTAR. (2018). Smoking in Systemic Sclerosis: A Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2011,70.10.1002/art.40557.
- (14) Sgalla, G., Walsh, S.L.F., Sverzellati, N. et al. “Velcro-type” crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 18, 103 (2018).
- (15) Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology*. 2005;44(10):1212–6.
- (16) Carwile LeRoy E, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202–5.
- (17) Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res. Respiratory Research*; 2019;20(1):1–10.
- (18) Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437–44.
- (19) McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: Associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Care Res*. 2007;57(2):318–26.
- (20) Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):515–25.

Anexo:

Frecuencia y factores asociados al compromiso pulmonar en Esclerosis Sistémica: estudio de cohorte retrospectiva: Reporte preliminar.

Mayra Alejandra Murillo Gómez, residente programa medicina interna, Universidad el Bosque, Hospital Santa Clara.

Introducción:

La esclerosis sistémica es una patología autoinmune caracterizada por el compromiso cutáneo, con fenotipos de compromiso a otros órganos o sistemas como el pulmonar, gastrointestinal y cardiovascular. El compromiso pulmonar, comprendido principalmente por la enfermedad intersticial y la hipertensión pulmonar son la principal causa de muerte en esta población. Se han desarrollado algoritmos diagnósticos, identificación de factores y biomarcadores para su identificación temprana. Este estudio corresponde a una cohorte retrospectiva con intención de identificar los factores asociados al desarrollo de enfermedad pulmonar

Metodos:

Se desarrolló una cohorte retrospectiva en la ciudad de Bogotá, Colombia, en una institución de cuarto nivel desde el 2011 al 2021. Se recolectaron 121 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos EULAR 2013. Se recolectaron variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y de tratamiento para la identificación de los factores asociados a el compromiso pulmonar en esclerosis sistémica.

Resultados:

Se obtuvieron 542 historias en la búsqueda inicial, posterior a la revisión y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron las variables de 121 pacientes. 38% tenían compromiso pulmonar, 19.8% hipertensión pulmonar y 18.2% enfermedad pulmonar intersticial. Se realizó un análisis univariado, llevando las variables con una $p < 0.2$ a una regresión logística multivariada. Las variables identificadas como estadísticamente significativas fueron: La edad, deterioro de clase funcional, historia de tabaquismo y el hallazgo de estertores en velcro.

Conclusión:

En esta cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica en un centro de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá, Colombia, centro de referencia de enfermedad reumatológicas, se identificó como factores asociados a la hipertensión pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica: La edad, deterioro de clase funcional, estertores en velcro y la historia de tabaquismo, hallazgos compatibles con otras cohortes nacionales e internacionales.

Introducción:

La esclerosis sistémica (SSc por sus siglas en inglés) también llamada escleroderma, es una patología caracterizada por el desarrollo de fibrosis, mediada por una alteración en la microcirculación secundario a una disregulación del sistema inmune innato y adaptativo, llevando a autoinmunidad, excesiva acumulación de colágeno y de matriz extracelular en los

tejidos.

La distinción de esta enfermedad se encuentra principalmente en el compromiso de la piel y en algunos casos, con extensión a otros órganos y sistemas como es el compromiso del tracto gastrointestinal, renal, cardiovascular y pulmonar. (1) Es de especial mención el compromiso pulmonar, comprendido principalmente por la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar, las cuales constituyen la principal causa de muerte asociada a la esclerosis sistémica (2) Dentro de la fisiopatología que explica las complicaciones pulmonares esta el daño directo, como las formas anteriormente mencionadas, y el indirecto, mediado por otros mecanismos como lo son la toxicidad farmacológica, el aumento en las tasas de infección, compromiso de la caja torácica, entre otros (3)

La fibrosis pulmonar puede llegar a afectar al 80% de los pacientes con SSc, con fenotipos de evolución que parten desde una enfermedad estable hasta formas progresivas, en un 30% de los casos (4) Dentro de los factores descritos para el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial se encuentran factores demográficos como el sexo masculino, raza afrodescendiente, otros como la gravedad de la enfermedad y marcadores bioquímicos como lo son la positividad de los anticuerpos antiScl-70 junto con la ausencia de anticuerpos anti-centromero (5,6)

La hipertensión pulmonar (HTP) asociada a SSc es resultado de complicaciones directas, como en el caso de la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) ventriculares izquierdas (como lo es en la HTP del grupo 2) del intersticio pulmonar (HTP grupo 3). Dado lo anterior, es frecuente el solapamiento de estas distintas entidades por el compromiso en diferentes órganos que dan como resultado la presencia de hipertensión pulmonar (7) La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es definida como la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 20mmHg con una presión del capilar pulmonar menor de 15mmHg (8) El estudio observacional, PHAROS caracterizó la población con alto riesgo de HAP en esclerosis sistémica, hallando que los principales factores asociados eran ser mujer, ser de raza blanca, tener una forma limitada de la SSc y una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) menor del 55% (9)

A continuación se expondrá el análisis de una cohorte retrospectiva analizando los factores asociados al desarrollo de compromiso pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica.

Métodos:

El diseño del estudio corresponde a una cohorte retrospectiva, realizada en una institución de cuarto nivel de atención en la ciudad de Bogotá-Colombia, la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) donde se hizo una búsqueda en el sistema de historias clínicas HI-SIS, del 2021 al 2010, todos los pacientes que dentro de de estas historias se haya mencionado el diagnóstico de esclerosis sistémica, con códigos del CIE-10 correspondientes a esta patología: M348, M349, M340. Posterior a dicho filtro, se obtuvieron 542 pacientes.

Posterior a la correspondiente revisión detallada de cada una de las historias se obtuvieron 121 pacientes. Los criterios de inclusión considerados fueron: Pacientes atendidos por reumatología mayores a 18 años, diagnóstico basado en los criterios vigentes del 2013 ACR/EULAR, reporte de pruebas de función pulmonar (DLCO y espirometría) imágenes diagnósticas

(Radiografía de tórax o tomografía de tórax) ecocardiograma transtorácico y reporte de perfil de autoinmunidad. Igualmente, se excluyeron aquellos sin un diagnóstico definitivo, historia previa de enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar no relacionada a SSc.

Posterior a su revisión, los datos de los pacientes seleccionados, fueron almacenados en una base de datos de la plataforma REDCap, inscripción brindada por la FSFB, previamente avalada por el comité de ética corporativo, la subdirección de estudios clínicos y de epidemiología clínica, al igual que la firma de un compromiso de confidencialidad y tratamiento de datos por los investigadores principales. Las variables analizadas se encuentran en la **tabla 1**.

Finalmente el análisis estadístico, se aplicó para las variables cualitativas, la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas continuas fueron validadas mediante la prueba de Shapiro-Wilk y métodos gráficos. Los datos distribuidos normalmente se les fueron calculados desviaciones estándar y promedios. Aquellos que no tuviesen dicha consideración, se les fue analizados medianas y rangos. Las comparaciones realizadas entre los diferentes grupos, fueron con prueba de T-Student y U-Mann-Whitney.

La finalidad de este estudio es estimar las variables clínicas, paraclínicas e imagenológicas asociadas al compromiso pulmonar: Hipertensión arterial pulmonar y la enfermedad intersticial. Las variables con significancia estadística en el análisis univariado fueron aquellas con p menor de 0.2. Estas fueron llevadas a un análisis multivariado. Este último fue ajustado mediante la prueba de goodness-of-fit y la discriminación con C-statistic. Los análisis se hicieron mediante STATA 16 (Statacorp, College Station, TX, USA)

Frente a las consideraciones éticas, se siguieron las reglamentaciones establecidas en la resolución 8430 de 1993 de la reglamentación nacional de normas para la investigación.

Resultados:

Proceso de selección de la población:

Se realizó una identificación de 521 eventos asociados a esclerosis sistémica, de los cuales posterior a la revisión de las historias clínicas, se incluyeron 121 para el análisis cumpliendo los criterios de inclusión. Se realizó exclusión de 421 registros por diagnóstico no confirmado o información insuficiente. Los resultados del análisis univariado pueden ser visualizados en la **tabla 2**.

Características socio-demográficas:

De los 121 pacientes analizados, 90.9% corresponden a mujeres, con una edad media de 60 años. 44.6% eran profesionales y un 3.3% pertenecían a un régimen laboral con riesgo exposicional. La forma más frecuentemente encontrada de SSc fue limitada (n= 62 - 51.2%) seguida de variedad difusa en un 26.4% (n= 32)

La mediana de tiempo de inicio de síntomas a diagnóstico fue de 2.31 años (0.96- 5.46 años) con

una evaluación del puntaje de Piel de Rodnan de inicio y al seguimiento de 4 puntos, reflejando el 66.1% que contaban con esclerodactilia al examen físico (n = 80) además de ser predominante la forma de lenta progresión (n=80 - 66.1%)

Se detectó al interrogatorio, un compromiso de la clase funcional, medida por mMRC, con grado II en el 9.1% de los pacientes (n= 11) y grado III en 2 de los 121 casos evaluados. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron otras enfermedades autoinmunes (57%) siendo las más prevalentes la artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, con un 10.7% y 6.6% respectivamente. La hipertensión arterial, la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular le siguen en prevalencia.

Evaluando los antecedentes exposicionales, 14% tuvieron historia de ex-tabaquismo. El tabaquismo activo fue encontrado en 4.1% de los pacientes (n=5) Menos del 2% tuvieron exposición a otros agentes, como asfalto y herbolaria.

Compromiso pulmonar:

38% de la población contaba con compromiso pulmonar (n= 46) de los cuales 19.8% correspondían a hipertensión pulmonar y 18.2% para enfermedad pulmonar intersticial. Los tiempos desde el diagnóstico hasta enfermedad pulmonar intersticial fueron de 5.99 años (1.09 - 10.01 años) y a hipertensión pulmonar de 2.01 años (0.12 - 7.39 años)

Compromiso de otros órganos:

El compromiso visceral más frecuente fue el gastrointestinal (n= 24 - 19.8%) seguido por el cardíaco izquierdo, medido por el deterioro de la función ventricular izquierda (n= 3 - 2.5%) y finalmente el componente renal, donde únicamente 3 pacientes desarrollaron insuficiencia renal (2.5) uno de ellos precedido por una crisis renal asociada a SSc (0.8%)

Ayudas diagnósticas:

Se evaluaron el patrón capilaroscópicos en 103 de los 121 pacientes. El patrón predominante fue el activo en 37 pacientes (30.6%) seguido por SSc temprana en 33 pacientes (27.3%) SSc tardía e inespecífica en 18 y 15 pacientes, respectivamente. Ecocardiograma TT fue realizado en 88 pacientes, reportaron que el 30.6% (n=37) de los resultados fueron anormales. Dentro de la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar, se obtuvo una media de 34mmHg, con un mínimo medido de 15mmHg y máximo de 66mmHg. Únicamente de 7 pacientes registraron haber sido llevados a cateterismo cardíaco derecho, registrando una PAPm promedio de 35mmHg con una media de PCPW de 9.2 mmHg, confirmando el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar.

Frente a las pruebas de función pulmonar, se evaluó el registro de DLCO, espirometría y caminata de 6 minutos. Las dos pruebas más frecuentemente utilizadas en la práctica fueron las dos primeras mencionadas.

Las mediciones de DLCO fueron reportadas como anormales en el 24.8% de la población (n=4) con una capacidad de difusión ajustada media de 74.35 y un mínimo medido de 21.3.

Las variables espirométricas evaluadas fueron la Capacidad Vital Forzada (CVF) y relación Volumen Espiratorio Forzado en el Primer segundo y CVF (VEF1/CVF) con una mediana de 97.5%. Únicamente se reportaron resultados anormales en 14 pacientes (11.6%) La caminata de 6 minutos fue realizada en menos del 10% de la cohorte, con una mediana de 513 metros (224-674).

Marcadores bioquímicos:

Dentro de las variables seleccionadas como marcadores bioquímicos se consideraron: Los anticuerpos antinucleares (ANAs) anticuerpos antinucleares extractables (ENAs) anticuerpos anticardiolipina y B2 glicoproteína (IgG e IgM) anticoagulante lúpico, anticuerpos anti SCL-70, anti-centrómero, anti-Topoisomerasa I y anti-JO1.

En esta cohorte de los 121 pacientes, 106 tuvieron reporte de ANAs encontrando positividad en 81.0% con una mediana de títulos de 1280 (320- 2.560) asociado a 32.2% (n=39) de presencia de anticuerpos anti-centrómero. Los anticuerpos anti SCL-70 fue positivo en 15 pacientes (12.4%)

Los anticuerpos antinucleares extractables se valoraron en una gran parte de la población, 14.0% tuvieron positividad de Anti-Ro (n=7) a títulos de 50.4 (27-88.0) Anti-La en el 1.7% (n=2) a altos títulos (75.9) Anti-RNP en el 1.7% (n=2) y Anti-Sm el 0.8% (n=1)

Los anticuerpos antifosfolípidos, Anti-cardiolipina IgM se encontraron positivos en 6 paciente a títulos bajos (5.0%) e IgG en 2 pacientes (1.7%)

El resto del perfil bioquímico puede ser visualizado en la **tabla 2**.

Imagenología:

La imagen mas frecuentemente utilizada fue la tomografía de tórax de alta resolución (86.8%) seguida por la radiografía de tórax (61.2%) El compromiso intersticial fue detectado en el 15.7% de los pacientes. El patrón predominante fue el de Neumonía Intersticial No Especifica (NINE) seguida de la Neumonía Intersticial Usual (NIU)

Tratamiento:

De tratamiento, el 80.2% recibió manejo inmunomodulador principalmente con metotrexate a una dosis promedio de 15mg, seguido por azatioprina y micofenolato. En el manejo vasodilatador, el 24.0% (n=29) recibieron inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, principalmente sildenafil, seguido por bloqueadores de canales de calcio en un 31.4% (n=38) Los esteroides fueron utilizados en 38 pacientes (31.4%) Ningún paciente recibió tratamiento antifibrotico.

Análisis de las variables:

Posterior al análisis univariado y a una regresión logística multivariada de la edad, esclerodactilia, compromiso cutáneo por úlceras, presencia de crepitos en velcro, la clase funcional y la historia pasada de tabaquismo al análisis multivariado.

En las consideraciones socio-demográficas, la edad, refiriéndose a mayor edad mayor probabilidad de compromiso pulmonar, fue estadísticamente significativa con un valor p de 0.005 (OR: 1.07; IC: 1.02 - 1.12) Seguidos por la historia de tabaquismo (OR: 5.48; IC:

1.36-28.0) y el compromiso de la clase funcional (OR: 6.58; IC: 1.57-31.3)

La presencia de créditos en vélcro a la auscultación pulmonar aumento aproximadamente en 20 veces la posibilidad de cursar con enfermedad pulmonar secundaria a SSc con significancia estadística ($p=0.008$; OR: 26.7; IC: 3.22 - 6,23) como se evidencia en la **tabla 3**.

Discusión:

Se ha establecido en guías internacionales, basadas en la evidencia, que en los pacientes con esclerosis sistémica se debe de realizar anualmente, como test de screening, para el diagnostico temprano de hipertensión pulmonar y enfermedad intersticial, la realización anual de ecocardiograma transtorácico, difusión de monóxido de carbono y la toma biomarcadores (10) Posterior a la modificación del 2019 de los criterios de hipertensión arterial pulmonar, posibilitó un diagnostico mas temprano de HAP asociada a SSc (11) dado que en algunas cohortes retrospectivas se ha detectado alteraciones funcionales e imagenologicas vasculares tempranas sugestivas de enfermedad ,incluso en los que no alcanzaban una PAPm de 25mmHg o PCPW menor de 15mmHg, ademas de una reducción en la supervivencia a largo plazo (11)

En la base de datos alemana EUSTAR, se analizaron 826 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a SSc. Posterior a un seguimiento de 12 meses, se identificaron los factores asociados a formas progresivas de la EPID, las cuales fueron el puntaje de Rodnan elevado, compromiso de la clase funcional, síntomas gastro-esofagicos y el deterioro de la CVF de un 5 a 10% (12) No hubo una relación estadísticamente significativa de la edad, el sexo ni el subtipo como factores asociados. A pesar de esto, en el análisis realizado en nuestra cohorte, se identificó la edad como factor asociado al compromiso pulmonar, ademas del deterioro de la case funcional.

Coral-Alvaro et.al, una cohorte retrospectiva Colombiana, analizaron un total de 349 pacientes identificando que aquellos con fibrosis pulmonar, microstomía, reflujo gastro-esofágico, disfagia y compromiso cutáneo por pigmentación fueron las características clínicas mas prevalentes asociados a HAP (13)

En nuestra cohorte 38% de la población contaba con compromiso pulmonar, 47/120 pacientes, 19.8% correspondían a hipertensión pulmonar con una baja tasa de confirmación mediante cateterismo cardíaco derecho dado que del total de la población menos del 6% se les realizó dicho procedimiento, ademas de un ecocardiograma TT anormal reportado en el 30% y una media de 35.8mmHg, lo que meritaria llevar a dicho procedimiento diagnostico. La razón detrás de este hallazgo puede estar en relación a una falta del registro de la información o limitaciones en su toma.

El 18.2% registraban la presencia de compromiso intersticial pulmonar, siendo la Neumonía Intersticial No Especifica (NINE) el patrón mas frecuentemente identificado a la evaluación tomográfica, sin embargo, esta imagen fue realizada en el 37.2% ademas del uso la radiografía de tórax que si alcanzo 61% con hallazgo sugestivos de compromiso intersticial en el 36% de los pacientes evaluados.

El tabaquismo ha sido identificado como un factor asociado al desarrollo y a la progresión del compromiso vascular, gastro-intestinal y respiratorio (14) hallazgo compatible con el de nuestro análisis.

Frente a los hallazgos clínicos, los estertores en vélcro ya han sido reconocidos como características de la enfermedad pulmonar intersticial. Sgalla et.al identificó adicionalmente que estarían en relación a la extensión de la fibrosis (15)

Las limitaciones de nuestro estudio están comprendidas, en primer lugar, una limitación en el análisis del número de pacientes dado que, como se menciona anteriormente, no se logró recolectar el número total establecido en el protocolo inicial. En segundo lugar, la accesibilidad a la información de los procedimientos diagnósticos y de la realización de algunos de los biomarcadores evaluados como los anti-topoisomerasa I y anti-Jo1 que no fueron registrados en ninguno de las historias evaluadas. La fortaleza principal estaría en la identificación de un número relevante de pacientes diagnosticados con esclerosis sistémica, patología que no es altamente prevalente en nuestro país.

Conclusiones:

En esta cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica en un centro de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá, Colombia, centro de referencia de enfermedad reumatológicas, se identificó como factores asociados a la hipertensión pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica: La edad, deterioro de clase funcional, estertores en vélcro y la historia de tabaquismo, hallazgos compatibles con otras cohortes nacionales e internacionales.

Tabla No. 1. Características demográficas de base de los pacientes.

Variable.	Numero de pacientes.
Edad (años)	
Mínimo	22
Mediana (IQR)	60 (48.00, 68.00)
Media (sd)	58.36 ± 13.70
Maximo	93
Sexo.	
Femenino	110/121 (90.9%)
Masculino	11/121 (9.1%)
Ocupación.	
	10/121 (8.3%)
Desempleado	31/121 (25.6%)
Otro	15/121 (12.4%)
Trabajo con riesgo exposicional	4/121 (3.3%)
Trabajo de oficina	42/121 (34.7%)

Trabajo manual	19/121 (15.7%)
Escolaridad.	
Sin información	22/121 (18.2%)
Educación básica (primaria)	8/121 (6.6%)
Educación secundaria	19/121 (15.7%)
Posgrado	5/121 (4.1%)
Profesional	54/121 (44.6%)
Técnico	13/121 (10.7%)
Variedad de la esclerosis sistémica.	
Difusa	32/121 (26.4%)
Limitada	62/121 (51.2%)
Sin esclerodermia	10/121 (8.3%)
Temprana	17/121 (14.0%)
Tiempo de síntomas a diagnóstico (años)	
Mínimo	0.13
Mediana (IQR)	2.31 (0.94, 5.46)
Media (sd)	4.36 ± 5.30
Maximo	27.93
Sin información	20 (16.53%)
Diagnostico a EPID (años)	
Mínimo	0.00
Mediana (IQR)	5.99 (1.09, 10.01)
Media (sd)	7.12 ± 8.52
Maximo	34.02
Sin información	104 (85.95%)
DxaHAP.A	
Mínimo	0.00
Mediana (IQR)	2.01 (0.12, 7.39)
Media (sd)	4.93 ± 6.25
Maximo	17.95
Sin información	102 (84.30%)
Compromiso pulmonar	
No	85/121 (70.2%)
Si	36/121 (29.8%)

Hipertensión arterial pulmonar

Sin información	85/121 (70.2%)
No	12/121 (9.9%)
Si	24/121 (19.8%)

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Sin información	85/121 (70.2%)
No	14/121 (11.6%)
Si	22/121 (18.2%)

HAP y EPID:

No	109/121 (90.1%)
Si	12/121 (9.9%)

Escala de Rodnan: Primer reporte.

Mínimo	0
Mediana (IQR)	4.00 (1.00, 8.00)
Media (sd)	5.61 ± 6.54
Maximo	35
Sin información	25 (20.66%)

Escala de Rodnan: Última consulta.

Mínimo	0
Mediana (IQR)	4.00 (1.25, 4.00)
Media (sd)	4.32 ± 5.01
Maximo	32
Sin información	39 (32.23%)

Esclerodactilia.

No	41/121 (33.9%)
Si	80/121 (66.1%)

Compromiso gastrointestinal por SSc.

No	97/121 (80.2%)
Si	24/121 (19.8%)

Compromiso de úlceras cutáneas por SSc.

No	107/121 (88.4%)
Si	14/121 (11.6%)

Compromiso cardíaco izquierdo por SSc.

No documentado	2/121 (1.7%)
----------------	--------------

No	116/121 (95.9%)
Si	3/121 (2.5%)
Presencia de teleangiectasias por SSc.	
No	99/121 (81.8%)
Si	22/121 (18.2%)
Presencia de crépitos en velcro a la auscultación pulmonar.	
No	111/121 (91.7%)
Si	10/121 (8.3%)
Insuficiencia renal por SSc.	
No	118/121 (97.5%)
Si	3/121 (2.5%)
Historia de crisis renal por SSc.	
No	120/121 (99.2%)
Si	1/121 (0.8%)
Clase.funcional NYHA en primera consulta:	
No documentado	3/121 (2.5%)
I	105/121 (86.8%)
II	11/121 (9.1%)
III	2/121 (1.7%)
Clase.funcional NYHA en ultima consulta:	
No documentado	17/121 (14.0%)
I	86/121 (71.1%)
II	15/121 (12.4%)
III	1/121 (0.8%)
IV	2/121 (1.7%)
Progresión de los síntomas.	
No documentado	17/121 (14.0%)
Lenta	80/121 (66.1%)
Rápida	24/121 (19.8%)
Anticuerpos anti-topoisomerasa I	
Negativo	12/121 (9.9%)
No realizado	108/121 (89.3%)
Positivo	1/121 (0.8%)
Anticuerpos anti-centrómero	

Negativo	23/121 (19.0%)
No realizado	59/121 (48.8%)
Positivo	39/121 (32.2%)
Anticuerpos antinucleares	
Negativo	8/121 (6.6%)
No realizado	15/121 (12.4%)
Positivo	98/121 (81.0%)
Valor anticuerpos antinucleares	
Minimo	80
Mediana (IQR)	1,280 (320.00, 2,560.00)
Media (sd)	1,753.30 ± 1,820.00
Maximo	10,560
Sin información	24 (19.83%)
Anticuerpos IgM anticardiolipina	
Negativo	48/121 (39.7%)
No realizado	67/121 (55.4%)
Positivo	6/121 (5.0%)
Valor Anticuerpos IgM anticardiolipina	
Minimo	23.70
Mediana (IQR)	26.00 (26.00, 28.90)
Media (sd)	34.70 ± 19.21
Maximo	68.90
Sin información	116 (95.87%)
Anticuerpos IgG anticardiolipina	
Negativo	50/121 (41.3%)
No realizado	69/121 (57.0%)
Positivo	2/121 (1.7%)
Valor Anticuerpos IgG anticardiolipina	
Minimo	13.34
Mediana (IQR)	48.17 (30.75, 65.58)
Media (sd)	48.17 ± 49.26
Maximo	83.00
Sin información	119 (98.35%)
Anticuerpos IgM β2 glicoproteína	

Negativo	45/121 (37.2%)
No realizado	73/121 (60.3%)
Positivo	3/121 (2.5%)
Valor Anticuerpos IgM β2 glicoproteína	
Mínimo	31.30
Mediana (IQR)	57.00 (44.15, 88.40)
Media (sd)	69.37 \pm 45.53
Máximo	119.80
Sin información	118 (97.52%)
Anticuerpos IgG β2 glicoproteína	
Negativo	48/121 (39.7%)
No realizado	73/121 (60.3%)
Valor Anticuerpos IgG β2 glicoproteína	
No realizado.	121 (100.00%)
Anticuerpos anti-Ro	
Negativo	73/121 (60.3%)
No realizado	31/121 (25.6%)
Positivo	17/121 (14.0%)
Valor reportado de anticuerpos anti-Ro	
Mínimo	24.00
Mediana (IQR)	50.40 (27.00, 88.00)
Media (sd)	196.25 \pm 453.32
Máximo	1,685.00
Sin información	108 (89.26%)
Anticuerpos anti-La	
Negativo	88/121 (72.7%)
No realizado	31/121 (25.6%)
Positivo	2/121 (1.7%)
Valor reportado de anticuerpos anti-La	
Mínimo	75.90
Mediana (IQR)	75.90 (75.90, 75.90)
Media (sd)	75.90 \pm NA
Máximo	75.90
Sin información	120 (99.17%)

Anticuerpos.anti.Sm	
Negativo	85/121 (70.2%)
No realizado	35/121 (28.9%)
Positivo	1/121 (0.8%)
Valor reportado de anticuerpos anti Sm	
Mínimo	27.80
Mediana (IQR)	27.80 (27.80, 27.80)
Media (sd)	27.80 ± NA
Maximo	27.80
Sin información	120 (99.17%)
Anticuerpos anti-RNP	
Negativo	85/121 (70.2%)
No realizado	34/121 (28.1%)
Positivo	2/121 (1.7%)
Valor reportado de anticuerpos anti RNP	
Mínimo	27.10
Mediana (IQR)	35.05 (31.08, 39.02)
Media (sd)	35.05 ± 11.24
Maximo	43.00
Sin información	119 (98.35%)
Anticuerpos anti Scl-70	
Negativo	57/121 (47.1%)
No realizado	49/121 (40.5%)
Positivo	15/121 (12.4%)
Valor reportado de anticuerpos anti Scl-70	
Mínimo	1.15
Mediana (IQR)	70.00 (25.00, 143.00)
Media (sd)	91.04 ± 71.64
Maximo	200.00
Sin información	108 (89.26%)
Anticuerpos anti Jo1	
Negativo	11/121 (9.1%)
No realizado	110/121 (90.9%)
Valo reportado de anticuerpos anti Jo-1	

No realizado.	121 (100.00%)
Anticoagulante lúpico	
Negativo	41/121 (33.9%)
No realizado	78/121 (64.5%)
Positivo	2/121 (1.7%)
Valor reportado de anticoagulante lúpico	
Mínimo	1.14
Mediana (IQR)	1.14 (1.14, 1.14)
Media (sd)	1.14 ± NA
Máximo	1.14
Sin información	120 (99.17%)

Tabla No. 2. Análisis univariado.

Variable	Level	Si (n=36)	No (n=85)	Total (n=121)	p-value
Edad	Media (sd)	66.6 (11.2)	54.9 (13.2)	58.4 (13.7)	< 1e-04
Sexo	Femenino	33 (91.7)	77 (90.6)	110 (90.9)	
	Masculino	3 (8.3)	8 (9.4)	11 (9.1)	1.000000
Variedad de la esclerosis sistémica	Difusa	14 (38.9)	18 (21.2)	32 (26.4)	
	Limitada	18 (50.0)	44 (51.8)	62 (51.2)	
	Temprana	2 (5.6)	15 (17.6)	17 (14.0)	
	Sin esclerodermia	2 (5.6)	8 (9.4)	10 (8.3)	0.106746
Escala de Rodnan modificada: primer valor reportado.	mean (sd)	6.2 (5.2)	5.3 (7.1)	5.6 (6.5)	0.545022
	missing	4	21	25	
Escala de Rodnan modificada: ultimo valor reportado.	mean (sd)	5.5 (4.6)	3.7 (5.1)	4.3 (5)	0.124668
	missing	9	30	39	
Síntomas al diagnóstico (años)	mean (sd)	5.1 (6.4)	4.1 (4.8)	4.4 (5.3)	0.394267
	missing	7	13	20	
Esclerodactilia.	Si	30 (83.3)	50 (58.8)	80 (66.1)	

	No	6 (16.7)	35 (41.2)	41 (33.9)	0.016664
Compromiso gastrointestinal por SSc	Si	8 (22.2)	16 (18.8)	24 (19.8)	
	No	28 (77.8)	69 (81.2)	97 (80.2)	0.857719
Compromiso de úlceras cutáneas por SSc	No	28 (77.8)	79 (92.9)	107 (88.4)	
	Si	8 (22.2)	6 (7.1)	14 (11.6)	0.038163
Compromiso cardíaco izquierdo por SSc	No	32 (88.9)	84 (98.8)	116 (95.9)	
		2 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	
	Si	2 (5.6)	1 (1.2)	3 (2.5)	0.031139
Presencia de teleangiectasias por SSc.	No	24 (66.7)	75 (88.2)	99 (81.8)	
	Si	12 (33.3)	10 (11.8)	22 (18.2)	0.010637
Presencia de crépitos en velcro a la auscultación pulmonar.	Si	9 (25.0)	1 (1.2)	10 (8.3)	
	No	27 (75.0)	84 (98.8)	111 (91.7)	< 1e-04
Insuficiencia renal por SSc	No	35 (97.2)	83 (97.6)	118 (97.5)	
	Si	1 (2.8)	2 (2.4)	3 (2.5)	1.000000
Historia de crisis renal por SSc	No	36 (100.0)	84 (98.8)	120 (99.2)	
	Si	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.8)	1.000000
Clase funcional en primera consulta NYHA	I	25 (69.4)	80 (94.1)	105 (86.8)	
	III	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	
	II	8 (22.2)	3 (3.5)	11 (9.1)	
		1 (2.8)	2 (2.4)	3 (2.5)	0.001015
Progresión de los síntomas.	Lenta	23 (63.9)	57 (67.1)	80 (66.1)	
	Rápida	11 (30.6)	13 (15.3)	24 (19.8)	
		2 (5.6)	15 (17.6)	17 (14.0)	0.059614

Tabla No. 3. Análisis multivariado.

Característica	OR ¹	95% CI ¹	Valor p
Edad.	1.07	1.02, 1.12	0.005

Característica	OR ¹	95% CI ¹	Valor p
Esclerodactilia.			
No	—	—	
Si	3.52	1.02, 14.8	0.061
Compromiso.de.úlceras.cutáneas.por.ES.			
No	—	—	
Si	3.17	0.73, 14.2	0.12
Presencia.de.crépitos.en.velcro.a.la.auscultación.pulmonar.			
No	—	—	
Si	26.7	3.22, 623	0.008
Clase.funcional.en.primer.consulta..NYHA..			
I	—	—	
II o III	6.58	1.57, 31.3	0.012
Historia.pasada.de.Tabaquismo			
No	—	—	
Si	5.78	1.36, 28.0	0.021

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Bibliografía:

- (1) Allanore, Y., Simms, R., Distler, O. et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15002 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.2>
- (2) Susanna Cappelli, Silvia Bellando Randone, Gianna Camiciottoli, Amato De Paulis, Serena Guiducci, Marco Matucci-Cerinic *European Respiratory Review* 2015 24: 411-419; DOI: 10.1183/16000617.00002915
- (3) Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo` P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809–1815
- (4) Khanna D, Tashkin D, Denton C. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 201, Iss 6, pp 650–660, Mar 15, 2020
- (5) Ashmore P, Tikly M, Wong M, Ickinger C. Interstitial lung disease in South Africans with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2018;38:657–662.
- (6) Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *Integr Blood Press Control*. 2020;13:15-29 <https://doi.org/10.2147/IBPC.S232038>

- (7) Gelzini TA. Pulmonary Hypertension in 2021: Part I-Definition, Classification, Pathophysiology, and Presentation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Jul 8:S1053-0770(21)00572-3. doi: 10.1053/j.jvca.2021.06.036. Epub ahead of print. PMID: 34344595.
- (8) Hinchcliff M, Fischer A, Schioppa E, Steen VD; PHAROS Investigators. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol.* 2011;38(10):2172-2179.
- (9) Garnier M, Champeaux E, Laurent E, et al. High-frequency ultrasound quantification of acute radiation dermatitis: pilot study of patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *Skin Res Technol* 2017;23:602–6
- (10) Xanthouli p, Jordan s, Milde n et al.: Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: The impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 370-8.
- (11) Hoffmann-vold am, Allanore y, Alves M et al.: Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR data- base. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 219-27
- (12) Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL, et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol* 2008;35:244–50
- (13) Jaeger, Veronika, Susanne & Langhe, Ellen & co-authors, EUSTAR. (2018). Smoking in Systemic Sclerosis: A Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study. *Arthritis and Rheumatology.* 2011,70.10.1002/art.40557.
- (14) Sgalla, G., Walsh, S.L.F., Sverzellati, N. et al. “Velcro-type” crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 18, 103 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0670-0>