

“Manifestaciones pulmonares en esclerosis sistémica, con enfoque diagnóstico y terapéutico en enfermedad pulmonar intersticial”. Monografía.

GMD Facultad Cs. Médicas
Biblioteca

TFEM 2689

TRABAJO FINAL DE LA CARRERA UNIVERSITARIA DE POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA



“Manifestaciones pulmonares en esclerosis sistémica,
con enfoque diagnóstico y terapéutico en enfermedad
pulmonar intersticial”.

Autor: Lucci Franco, Alumno Carrera Posgrado Especialización Reumatología

Tutor: Dr. Soldano Juan

Director de Carrera: Profesor Dr. Abdala Marcelo.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Año: 2024

Índice.....	Páginas
1. Introducción	3
2. Epidemiología.....	4
3. Fisiopatología.....	8
4. Clínica.....	13
5. Laboratorio.....	24
5.1 Auto anticuerpos.....	25
6. Pruebas de función pulmonar	30
6.1 Espirometría	30
6.2 Capacidad de difusión de monóxido de carbono.....	31
6.3 Prueba de la caminata de los 6 minutos.....	31
7. Estudios por imágenes.....	31
7.1. Radiografía.....	31
7.2 Tomografía Axial computada.....	32
7.3 Lavado bronco Alveolar.....	37
7.4 Biopsia pulmonar.....	37
7.5 Ecocardiograma Doppler	38
7.5-1. Ecocardiograma de esfuerzo.....	39
7.6 Cateterismo cardiaco derecho.....	39
7.7 Ultrasonografía Pulmonar	40
8. Diagnostico.....	44
9. Tratamiento.....	47
9.1 Enfermedad progresiva.....	55
10. Pronostico	60
11. Bibliografía.....	61

Manifestaciones pulmonares en esclerosis sistémica con enfoque diagnóstico y terapéutico en enfermedad pulmonar intersticial.

1. Introducción

La esclerosis sistémica (ES), también conocida como esclerodermia, es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, compleja, heterogénea, crónica y progresiva. Su etiología aún no es completamente comprendida y parece estar vinculada a factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos (1). Esta enfermedad se caracteriza por desencadenar disfunción inmune, vasculopatía, inflamación celular y fibrosis progresiva de la piel y órganos internos.

La ES se subdivide según el grado de afectación cutánea en dos principales subtipos: la forma cutánea limitada, que se caracteriza por la esclerosis localizada en manos, antebrazos, pies y cara; y la forma sistémica difusa, que abarca la esclerosis extendida hacia regiones proximales como codos y tronco (2)

Los primeros registros históricos de la enfermedad datan de la antigüedad, donde Hipócrates (460-370 a.C.) describió esta entidad en un hombre con engrosamiento cutáneo y prurito que falleció por hidropesía (3). Sin embargo, fue Matsui en 1924 quien primero reconoció la naturaleza sistémica de la enfermedad al describir fibrosis pulmonar, compromiso renal y gastrointestinal en cinco pacientes (4). No fue hasta 1942 cuando Klemperer ubicó la ES entre las enfermedades del colágeno (5).

Al igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunes, la ES afecta predominantemente a mujeres, con un pico de incidencia en la quinta década de la vida.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) representa una de las complicaciones sistémicas más graves de la ES, con alta morbilidad y mortalidad. Puede afectar entre el 35 al 70% de los pacientes, siendo la segunda complicación más común después de la afectación esofágica y superando incluso a la enfermedad renal como causa principal de muerte.

El compromiso pulmonar puede manifestarse en varios subtipos histopatológicos de EPI, principalmente neumonitis intersticial inespecífica (NSIP), neumonitis intersticial usual (NIU) e hipertensión arterial pulmonar (HAP). De hecho, la EPI es parte integral de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR).

El objetivo de esta monografía es revisar aspectos clave de la epidemiología, etiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas de la EPI en pacientes con esclerosis sistémica, con enfoque diagnóstico y terapéutico. Las complicaciones pulmonares no solo generan una notable disminución en la calidad de vida, sino que también están asociadas a un alto índice de mortalidad.

2. Epidemiología

Las tasas de incidencia y prevalencia de esclerodermia varían en los diferentes estudios; lo cual puede deberse a las diferentes clasificaciones de la enfermedad, como a diferencias geográficas. Por ende, la incidencia y prevalencia son variables a nivel mundial.

Se estima que la incidencia global de ES es de aproximadamente 20 nuevos casos por millón de personas por año, mientras que la prevalencia varía entre 50 y 300 casos por millón de personas (6). **(Tabla 1)**

En la EPI-ES las tasas de incidencia generales varían a nivel mundial de 8 a 56 casos nuevos por millón de personas por año, y las tasas de prevalencia oscilan entre 38 y 341 casos por millón de personas (7).

Según la mayoría de los estudios, se evidenció una prevalencia más alta en pacientes europeos, norteamericanos y sudamericanos en comparación con países de Asia oriental. Sin embargo, la mayor prevalencia se encontró en pueblos indígenas de Canadá (47 por 100,000 habitantes) **Tabla 2** (8).

El registro EUSTAR pone en evidencia que la esclerosis sistémica con compromiso pulmonar presenta una prevalencia más baja en Europa occidental y países nórdicos (prevalencia del 44.0%) y más alta en la región de Europa del este, Rusia y países bálticos (prevalencia del 67.5%) (9). **(Tabla 3)**

Los pacientes con esclerosis sistémica son predominantemente mujeres (4:1), el pico de frecuencia de enfermedad se sitúa entre los 45 y los 64 años (**figura 1**)(10). Según los últimos estudios, las mujeres presentan mayor riesgo de desarrollar compromiso cutáneo limitado, enfermedad vascular periférica e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Mientras que los hombres presentan mayor riesgo a esclerodermia cutánea difusa con compromiso pulmonar intersticial (EPI) y complicaciones cardiovasculares (11).

Por otra parte, los autoanticuerpos pueden tener un valor pronóstico reproducible y podrían ser útiles para estratificar a los pacientes en la práctica que evalúa la EPI-ES, dado que la positividad de estos es mutuamente excluyente.

Registros americanos han demostrado que los pacientes con anticuerpos anti-topoisomerasa tienen un deterioro pulmonar más severo que los pacientes con otras especificidades. La prevalencia global de anticuerpos anti-topoisomerasa en dichos estudios fue del 50.6%. Esta prevalencia osciló entre el 26.9% en América del Norte y del Sur y el 63 % en Medio Oriente (12). De manera similar, aunque la prevalencia de anticuerpos anticentrómero fue muy variable (del 12.3% en Asia y Oceanía al 26.6% en Europa del Sur), presentaron un menor riesgo de EPI en todas las regiones.(13)

El impacto de la EPI en la supervivencia es significativo. Las tasas de supervivencia fueron significativamente más bajas en pacientes con EPI que en aquellos sin ella en todas las regiones, excepto en América del Norte, del Sur y Medio Oriente, donde los pacientes tuvieron la tasa de supervivencia más alta al final del seguimiento (85.2% y 85.8%, respectivamente). En contraste, Asia y Oceanía tuvieron la tasa de supervivencia más baja (66.2%) (14). No se encontró diferencias en términos de supervivencia entre pacientes con y sin anticuerpos anti-topoisomerasa. Los pacientes con anticuerpos anti-ARN polimerasa III tendían a tener tasas de supervivencia más bajas en la población general de EPI-ES, y este resultado alcanzó significación estadística en Europa occidental y los países nórdicos, y en Europa del este, Rusia y los países bálticos (15).

Estos estudios destacan la heterogeneidad de la supervivencia y la prevalencia de EPI-ES, ya que su prevalencia regional osciló entre el 44% y el 67.5% de los pacientes con ES. Dichos hallazgos subrayan la importancia de considerar las variaciones geográficas y los factores asociados para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con esclerosis sistémica y fibrosis pulmonar.

Además de los factores demográficos asociados con la presencia de EPI-ES, también se han descrito diversos factores de riesgo para progresión y desarrollo de enfermedad, de los cuales se incluyen el sexo masculino, tabaquismo, raza afroamericana y la enfermedad cutánea difusa, que se caracteriza por una amplia afectación de la piel y la extensión de la esclerosis cutánea proximal a los codos, la cual es un factor de riesgo para el desarrollo de EPI en etapas tempranas de la enfermedad (16), (17).

Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada, en la que la esclerosis cutánea generalmente se limita a las manos, las extremidades distales y, en menor medida, la cara y el cuello, tienen menos probabilidades de desarrollar EPI en etapas tempranas de la enfermedad, pero pueden desarrollar EPI como una manifestación tardía (16)(18,19).

El compromiso pulmonar también es más común entre pacientes con anomalías capilares ungueales, úlceras digitales, mayor duración de la enfermedad e hipertensión pulmonar en el ecocardiograma. Se ha atribuido un componente

genético, que genera mayor riesgo a polimorfismos en la región HLA y en genes implicados en la inmunidad innata y la activación de los linfocitos B y T.(20)

Tabla 1 - Incidencia, prevalencia y distribución por sexo

242

M.D. Mayes / *Rheum Dis Clin N Am* 29 (2003) 239–254

Table 2

International studies regarding scleroderma prevalence and incidence rates and sex distribution

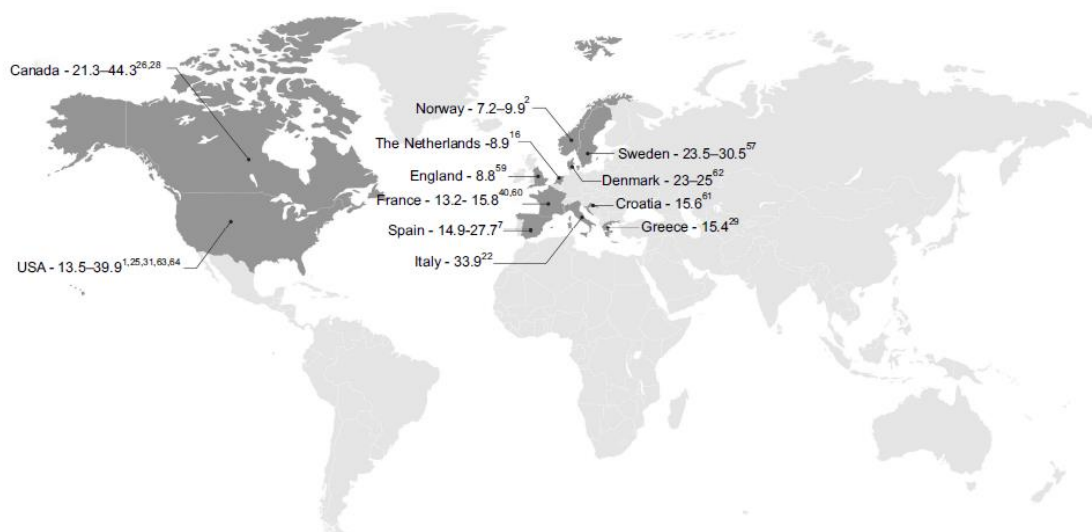
Region (period of observation)	Prevalence (per million)	Incidence rate (per million/year)	Female:male ratio
Britain [20] (1985–1986) ^a	31	3.7	6:1
Japan [21] (1988) ^b	38	—	14:1
Iceland [22] (1975–1990) ^c	71	3.8	8:1
Sydney, Australia [24] (1974–1988) ^d	86	—	3:1
New South Wales, Australia [23] (1999) ^e	233	22.8	4:1
United States			
Steen et al [9] (1973–1982)	—	18.7	3:1
Maricq et al [10] (1985)	286	—	—
Mayes et al [11] (1989–1991)	242	18.7	4:1

Adaptado de Mayes, M. D. (2003).(7)

Tabla 2 - Prevalencia de ES en Europa y América del norte

Bergamasco et al

Dovepress



Fuente: Bergamasco et al (21)

Tabla 3- Prevalencia de EPI según regiones geográficas

SSc-ILD in EUSTAR: analysis by region

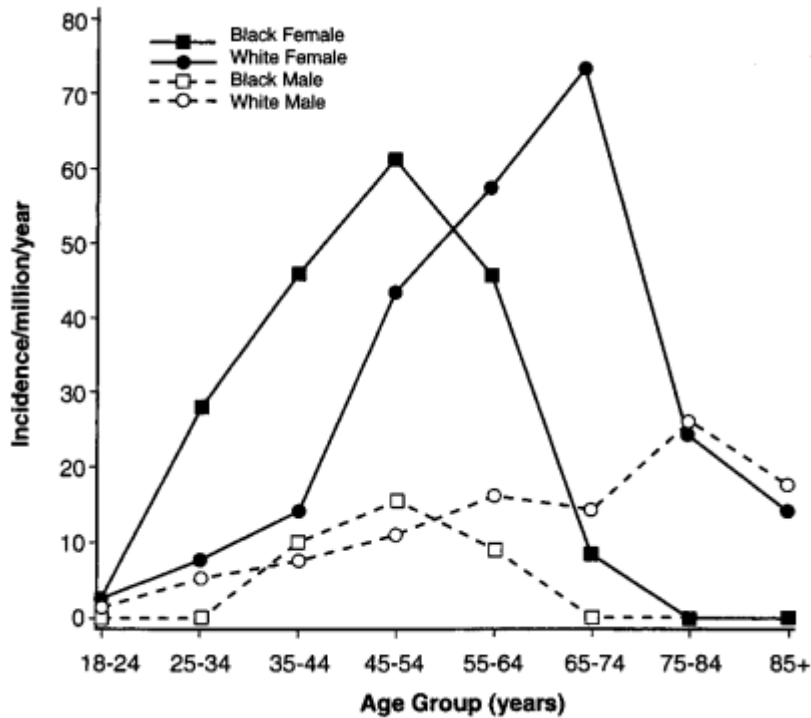
2181

Table 1. Geographical regions, country selection and SSc-ILD patients from the EUSTAR database

Geographical region <i>n</i> (%) ^a	Countries	Patients with SSc-ILD, <i>n</i> (%) ^b	ILD prevalence in SSc patients in this region, (%) ^c
Southern Europe, <i>n</i> = 1416 (30.5), patients with ILD	Italy	1110 (78.4)	48.6
	Spain	209 (14.8)	
	Portugal	29 (2.0)	
	Greece	66 (4.7)	
	Malta	2 (0.1)	
Western Europe and Nordic countries, <i>n</i> = 1693 (36.4), patients with ILD	Germany	673 (39.8)	44.0
	France	329 (19.4)	
	Switzerland	296 (17.5)	
	United Kingdom	128 (7.6)	
	Belgium	110 (6.5)	
	Netherlands	108 (6.4)	
	Norway	21 (1.2)	
	Denmark	15 (0.9)	
	Ireland	10 (0.6)	
	Austria	3 (0.2)	
	Eastern Europe, Russia and Baltic countries, <i>n</i> = 388 (8.3), patients with ILD	Romania	
Russia		93 (24.0)	
Lithuania		17 (4.4)	
Republic of Moldova		6 (1.5)	
Estonia		5 (1.3)	
Central Europe, <i>n</i> = 482 (10.4), patients with ILD	Poland	177 (36.7)	64.1
	Hungary	153 (31.7)	
	Croatia	73 (15.1)	
	Czech Republic	46 (9.5)	
	Serbia	33 (6.8)	
	Turkey	122 (43.0)	
Israel	116 (40.8)		
Egypt	26 (9.2)		
Iran	20 (7.0)		
USA	62 (35.4)	52.1	
Brazil	41 (23.4)		
Dominican Republic	36 (20.6)		
Argentina	36 (20.6)		
Asia and Oceania, <i>n</i> = 210 (4.5), patients with ILD	China	132 (62.9)	60.9
	Japan	51 (24.3)	
	New Zealand	27 (12.9)	

Fuente: Alain Ilescoat et al (11)

Figura 1- Incidencia de ES según sexo y raza.



Fuente: Mayes M, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population.

3.Fisiopatología

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune crónica compleja que aún no se comprende completamente. Se caracteriza por eventos inmunológicos, fibrosis y el desarrollo de alteraciones vasculares (22). Aunque los mecanismos que contribuyen a la fibrosis y la vasculopatía no están claros, los factores ambientales pueden desempeñar un papel importante en la aparición de la ES. Se ha asociado con la exposición a sílice, disolventes clorados, tricloroetileno, aguarrás, soldadura (en hombres), y disolventes aromáticos y cetonas (en mujeres) (23).

Varios estudios han encontrado una asociación entre la ES y el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en genes implicados en el sistema inmunológico, particularmente en el factor regulador de interferón 5 (IRF5) y el ligando de CD134, ambos involucrados en la activación de células T y B (24). Además, la ES se asocia con los alelos DRB11104, DQA10501 y DQB10301 (25). Los alelos DRB11101 y DPB11301 están relacionados con autoanticuerpos anti-topoisomerasa I, y los alelos

DRB10401-22 y DRB10801-11 están asociados con autoanticuerpos anti-centrómero (26).

El evento inicial propuesto es una lesión del epitelio alveolar, de la vasculatura, o de ambos, lo que lleva a una activación aberrante del sistema inmunológico (**figura 2 y 3**). Esto promueve el reclutamiento y activación de fibroblastos, la sobreproducción de matriz extracelular y, finalmente, la sustitución de la arquitectura pulmonar normal por fibrosis (26,27).

Diversos mecanismos explican los cambios en el tono vascular: el aumento de los niveles de endotelina-1 en los vasos sanguíneos incrementa la vasoconstricción; niveles elevados de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) agravan la fibrosis y pueden alterar la angiogénesis; y niveles altos de pentraxina 3 están asociados con la presencia de úlceras digitales e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Además, el aumento de la expresión de proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1) por las células endoteliales estimula el reclutamiento de leucocitos y promueve la inflamación.

En individuos con lesiones pulmonares, se han detectado altas concentraciones séricas de productos de células epiteliales alveolares, como la proteína surfactante D y KL-6 (26,27). Se cree que esta lesión induce la liberación de estímulos profibróticos que promueven la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, con la participación de factores de coagulación, citocinas, factores de crecimiento y células inflamatorias. La exposición de células epiteliales alveolares tipo 2 a componentes de la matriz (fibronectina, fibrina y TGF- β) provoca un cambio a un fenotipo fibrótico, mientras que la exposición al colágeno promueve la apoptosis.

El Factor de crecimiento transformante Beta (TGF- β) juega un papel crucial en la activación de los fibroblastos y la modificación de sus fenotipos, con niveles elevados en vasos sanguíneos, generando lesiones pulmonares y dérmicas relacionadas con la ES (28). Otros factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el Factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), están implicados en las últimas etapas del desarrollo de la fibrosis (29). Además, los pacientes con ES presentan niveles séricos elevados de la citocina profibrótica Th-2, IL-4, sobre expresada por linfocitos T CD8+ activados en el líquido de lavado Bronco alveolar (29).

La fibrosis parece desarrollarse a partir de un proceso isquémico inicial relacionada con una lesión endotelial. En la fase temprana de la ES, hay un aumento de factores proangiogénicos, pero en la fase tardía, predominan respuestas anti angiogénicas y fibrosis (20). Los anticuerpos contra los receptores de angiotensina-2 tipo 1 y endotelina-1 tipo A se han asociado con síntomas vasculares de la ES, incluyendo HAP, úlceras digitales y crisis renal, y también se relacionan con la fibrosis (30). Estos

anticuerpos actúan como agonistas sobre sus receptores, promoviendo la liberación de TGF- β e IL-8 por células endoteliales y colágeno por fibroblastos.

La activación del sistema renina-angiotensina y del sistema de endotelina también ocurre en la ES, aumentando el tono vascular y promoviendo la vasoconstricción y el daño vascular.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es más frecuente en pacientes con autoanticuerpos anti-topoisomerasa y afectación cutánea generalizada (31). Los niveles séricos de SP-D y KL-6 están aumentados en pacientes con EPI, aunque los niveles de SP-D se asocian más con una disminución de la capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la capacidad vital que los niveles de KL-6 (32).

Según la hipótesis vascular, la trombina es uno de los principales mediadores liberados tras una lesión endotelial (33). Además de su papel en la coagulación, la trombina tiene un efecto pluripotencial sobre diversas células. Se encuentra elevada en el lavado bronco alveolar de algunos pacientes con EPI-ES y se cree que promueve la proliferación de fibroblastos pulmonares, la diferenciación de miofibroblastos y el depósito de matriz extracelular, aumentando la liberación de TGF- β , CTGF y PDGF.

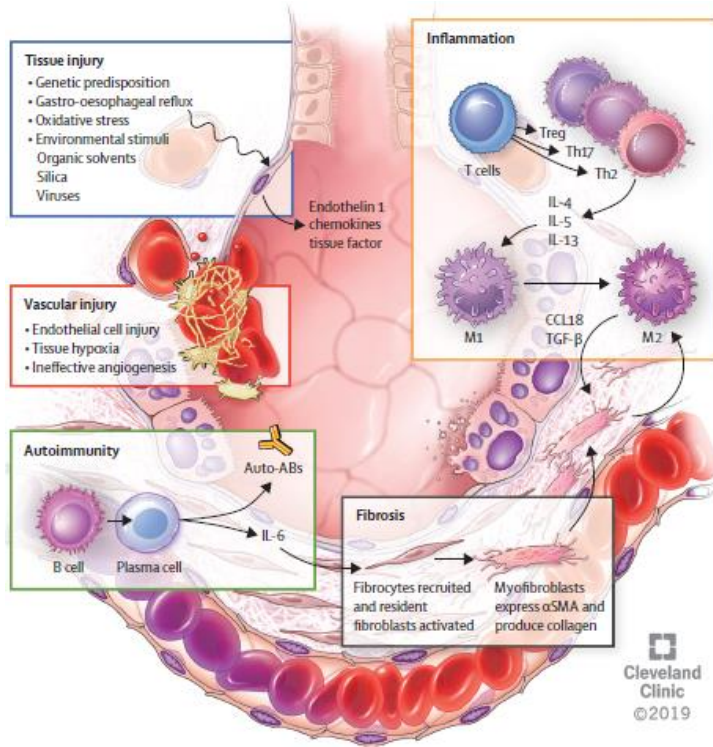
La trombina también promueve la apoptosis de las células endoteliales, intensificando la lesión, tras una lesión endotelial y alveolar (34).

Los fibroblastos pueden originarse a partir de fibroblastos residentes pulmonares, fibrocitos circulantes, células epiteliales, células endoteliales y pericitos. También se han detectado anticuerpos antifibroblastos en pacientes con ES, que promueven la activación, adhesión y liberación de IL-6.

La producción de IL-6 en la EPI-ES ocurre localmente, a través de la interacción entre células B pulmonares y fibroblastos residentes. Esta es un mediador central de la fibrosis, inhibiendo la proliferación de células epiteliales alveolares y promueve la supervivencia de fibroblastos y el depósito de matriz extracelular. Además, atrae a los macrófagos al sitio de la lesión, que a su vez liberan más TGF- β en un circuito de retroalimentación positiva.

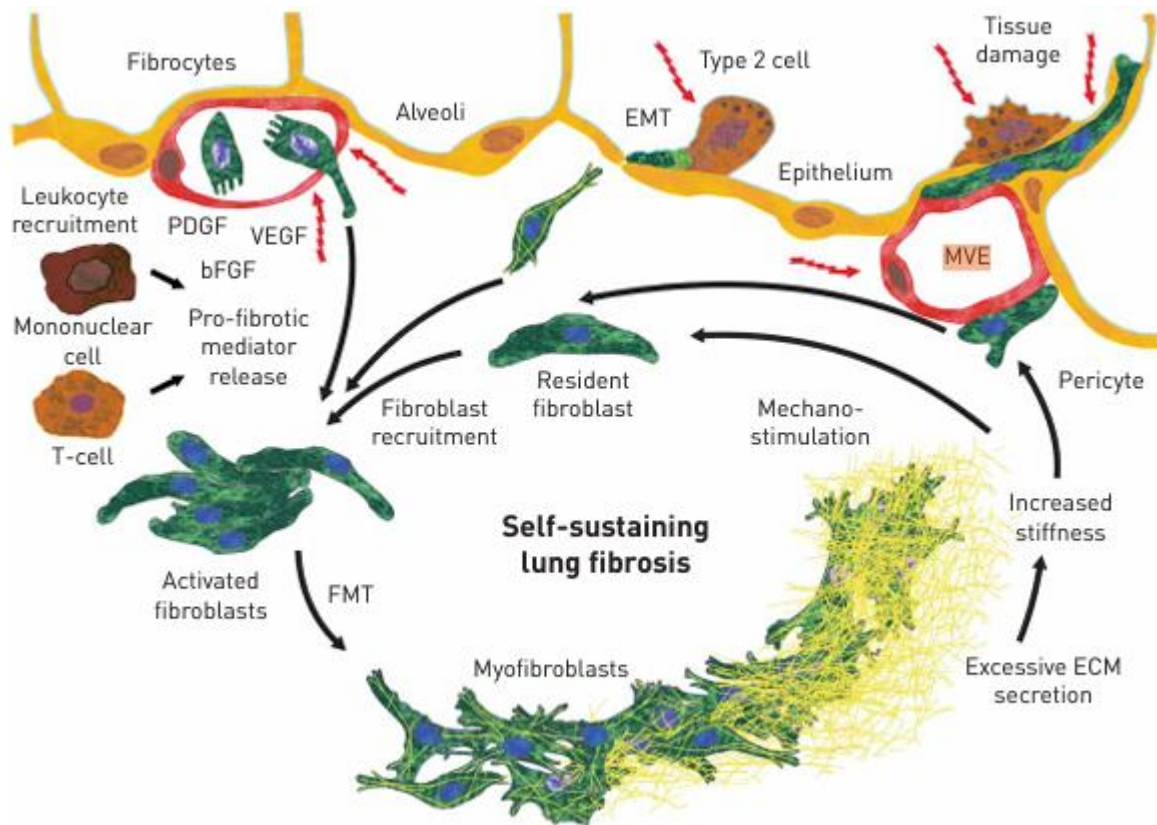
Actualmente se identificaron biomarcadores que se correlacionan con la gravedad de la fibrosis en la ES.

Figura 2 – Fisiopatolog a en EPI-ES



Fuente: Cleveland Clinic Center for Medical Art and Photography © 2019.

Figura 3 - Mecanismos implicados en la patogénesis y progresión de las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes



Fuente: Wollin L et Al (35)

Niveles circulantes elevados de lisil oxidasa , quitinasa 1 , tenascina-C , proteína de diferenciación del crecimiento-15 , proteína de la matriz oligomérica del cartílago (COMP o trombospondina-5) , el epitelio alveolar antígeno celular, Krebs von den Lungen-6 (KL-6) , y la quimiocina, CXCL4 (36) todos se correlacionan con la presencia de EPI asociada a SSc. Los niveles elevados de quimiocinas en el líquido del lavado broncoalveolar (BAL), CXCL5 y CXCL8, así como la molécula de patrón molecular asociada al daño. **(Tabla 4)**

Tabla 4 – Nuevos biomarcadores en EPI-ES

Plasma	New biomarkers associated with SSc-ILD	
	Bronchoalveolar lavage fluid (BALF)	Upregulated genetic programs (lung tissue)
Lysyl oxidase (LOX)	CXCL5	TGF- β response genes
Chitinase 1 (Chit1)	CXCL8	Interferon (IFN) response genes
Tenascin-C (TN-C)	S100A8/A9	Macrophage activation
Growth differentiation protein-15 (GDP-15)	Thymosin β 4	Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs)
Cartilage oligomeric matrix protein (COMP or thrombospondin-5)		
Krebs von den Lungen-6 (KL-6)		
CXCL4		
Interleukin-6		
CCL2		
Soluble P-selectin glycoprotein ligand-1 (sPSGL-1)		
Interleukin-33		

Fuente: Ming-Hui Fang et al

4. Clínica

Para comprender manifestaciones pulmonares en esclerosis sistémica, primero debemos comprender las diversas formas de presentación de la enfermedad y su relación a compromiso sistémico en función de la positividad de Autoanticuerpos.

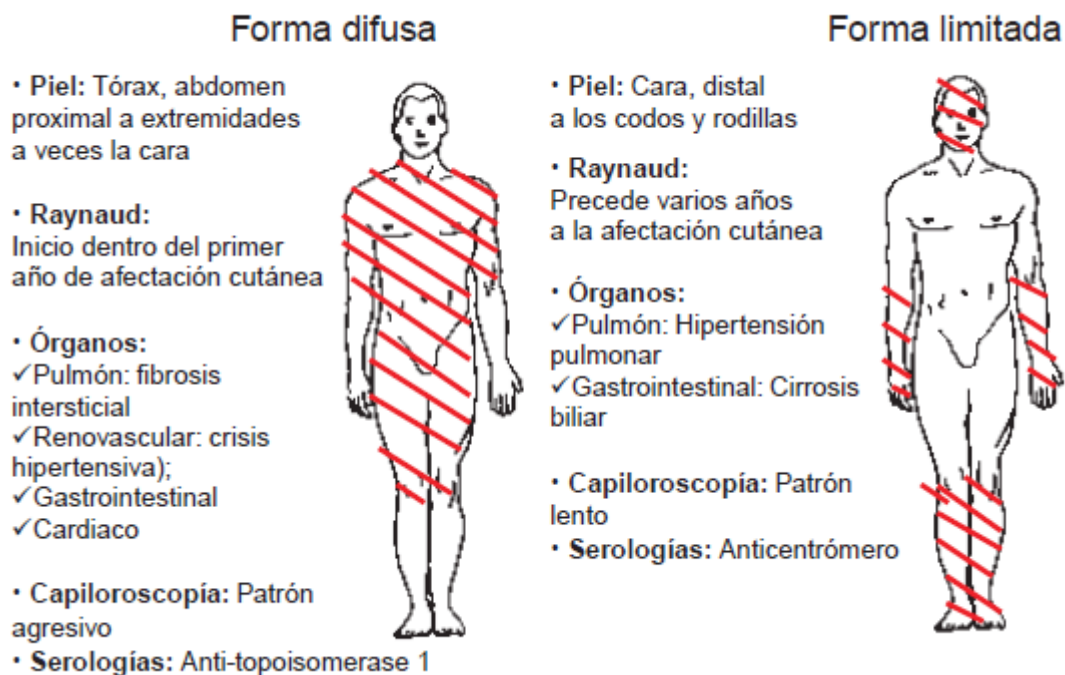
Dentro de dichas formas de presentación podemos encontrar: **(Figura 4)**

- **Esclerosis sistémica cutánea limitada:** Suelen presentar tumefacción en dedos, distal a las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) y, en última instancia, esclerosis cutánea distal a los codos y las rodillas. En menor medida, se afecta cara y el cuello, mientras que el tronco y las extremidades proximales son respetadas. Estos pacientes generalmente tienen manifestaciones vasculares, incluido el fenómeno de Raynaud grave y telangiectasia mucocutánea, a veces seguida de una aparición posterior de hipertensión arterial pulmonar (HAP).
Muchos pueden presentar síndrome CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia).
- **Esclerosis sistémica cutánea difusa:** Suelen presentar manos hinchadas y desarrollar engrosamiento de la piel que se extiende proximalmente a la parte superior de los brazos, los muslos o el tronco.

Tienen mayor probabilidad de presentar una rápida progresión del engrosamiento de la piel con desarrollo temprano de fibrosis pulmonar y un mayor riesgo de crisis renal y compromiso cardíaco.

- **Esclerosis sistémica sin esclerodermia:** Un pequeño subconjunto de pacientes no tiene afectación cutánea detectable, pero tiene características clínicas como Fenómeno de Raynaud, úlceras digitales y HAP, junto con autoanticuerpos específicos para la ES.
- **Esclerosis sistémica con síndrome de superposición:** los pacientes con ES (de cualquiera de los subconjuntos anteriores) pueden tener superposición o características de otra enfermedad reumática sistémica, como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, polimiositis o enfermedad de Sjögren.

Figura 4 - Enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica



Fuente: Zamora Et al (37)

Además de la afectación de órganos internos, los pacientes con ES a menudo experimentan dolor y fatiga (38). El nivel de fatiga que se ha descrito es comparable al de la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) o los pacientes con cáncer en tratamiento activo (39).

La presencia de fatiga se ha asociado con una función física más deficiente y un mayor dolor (38). Las causas del dolor incluyen molestias relacionadas con la piel, dolor en las articulaciones, fenómeno de Raynaud y úlceras digitales isquémicas.

La afectación pulmonar se puede presentar en aproximadamente el 70 % de los pacientes con ES. Las dos manifestaciones clínicas principales son la EPI (también llamada alveolitis fibrosante o fibrosis pulmonar) y la enfermedad vascular pulmonar, que conduce a la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Los síntomas más comunes de afectación pulmonar son disnea al hacer ejercicio (que puede progresar en reposo) y tos no productiva. Sin embargo, los pacientes pueden tener evidencia de alveolitis radiológica y fibrosis pulmonar temprana en ausencia de síntomas respiratorios o anormalidades en pruebas de función pulmonar (PFT).

El dolor torácico es infrecuente y la hemoptisis es rara. En la enfermedad avanzada, la auscultación sobre los pulmones pone en evidencia rales tipo "velcro" a predominio de bases pulmonares.

La enfermedad vascular pulmonar, principalmente la hipertensión arterial pulmonar, se presenta entre un 10 a 40 % de los pacientes. Es común en los que presentan enfermedad cutánea limitada de larga duración sin enfermedad pulmonar intersticial asociada. También puede presentarse de manera secundaria a la enfermedad pulmonar intersticial, en particular en aquellos con ES difusa.

La disnea con el esfuerzo y la disminución de la tolerancia al ejercicio son los síntomas iniciales más comunes, pero suelen estar ausentes hasta que la enfermedad está bastante avanzada.

La HAP es típicamente progresiva puede provocar cor pulmonale e insuficiencia cardíaca derecha. La trombosis de los vasos pulmonares es una complicación tardía común y es una causa frecuente de muerte.

Otras complicaciones pulmonares incluyen la enfermedad tromboembólica pulmonar, la enfermedad pleural, la neumonitis por aspiración, enfermedad de las vías respiratorias, neumonitis inducida por fármacos y el cáncer de pulmón. Más de uno de estos procesos puede estar presente en un paciente determinado.

Enfermedad pulmonar intersticial: La EPI es una complicación común de la ES cutánea difusa (50% a 70 aproximadamente), pero también puede ocurrir en pacientes con ES cutánea limitada (25% aproximadamente) (16) ,(19). Se puede poner de manifiesto en el momento o poco después del diagnóstico de ES, o menos frecuente, presentarse muchos años después del inicio de la enfermedad cutánea; rara vez precede al reconocimiento de ES.

La EPI asociada a ES generalmente se presenta con el inicio subagudo de disnea de esfuerzo y a veces con tos no productiva. Las características radiográficas y patológicas son típicamente de neumonía intersticial no específica fibrótica (NSIP) o, con menor frecuencia, la neumonía intersticial usual (NIU) o la fibroelastosis pleuroparenquimatosa (19):(40).

Enfermedad vascular pulmonar: La hipertensión pulmonar (HP) (**Figura 5**) es la enfermedad vascular pulmonar más común en la ES, pero los pacientes también

pueden desarrollar enfermedad tromboembólica, hemangiomatosis capilar pulmonar o enfermedad venoclusiva pulmonar.

Hipertension arterial pulmonar: Se define como una presión arterial pulmonar (PAP) media mayor de 20 mmHg en decúbito supino y en reposo (medida mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD), una presión de enclavamiento menor o igual a 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar periférica ≥ 2 unidades Wood en un paciente con esclerosis sistémica, sin hipoxemia crónica por enfermedad pulmonar intersticial (EPI) coexistente (41). En la esclerosis sistémica se producen varias formas diferentes de HAP, y la clasificación se basa en la causa de las presiones elevadas de la arteria pulmonar. La HAP que se debe a enfermedades que se localizan en las pequeñas arteriolas musculares pulmonares y se clasifica como:

- Grupo 1: incluye la idiopática y la asociada a enfermedades reumáticas.
- Grupo 2: Causada por disfunción miocárdica
- Grupo 3: Causada por hipoxemia en EPI avanzada.
- Grupo 4: Asociada a obstrucción de la arteria pulmonar
- Grupo 5: Por mecanismos poco claros y/o multifactoriales.

La HAP asociada a la esclerosis sistémica es patológicamente indistinguible de la HAP idiopática.

Los pacientes con ES de larga duración tienen mayor riesgo de desarrollar HAP; desde hace tiempo se ha considerado que la enfermedad cutánea limitada es un factor de riesgo de HAP (**Tabla 5**), en particular en asociación con el síndrome CREST. Sin embargo, también se presenta en pacientes con enfermedad cutánea difusa.

Los anticuerpos anti-centrómero se asocian con una mayor probabilidad de HAP. Entre los pacientes con ES y HAP, la disnea de esfuerzo es el síntoma inicial más común, pero la HAP temprana puede ser asintomática.

En pacientes con HAP avanzada pueden tener dolor torácico debido a angina ventricular derecha síncope de esfuerzo debido a disminución de volumen minuto cardíaco.

Aquellos con HP debido a disfunción del corazón izquierdo pueden tener otras características de disfunción miocárdica, como edema periférico, palpitaciones o síncope.

Figura 5 - Radiografía de tórax frente en paciente con Hipertensión arterial pulmonar



Fuente: Gaillard F Et al. (42)

Tabla 5 - Factores de riesgo de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica.

Enfermedad de larga duración (>5 años)
Enfermedad cutánea limitada
Telangiectasia
DLCO <60 por ciento previsto
Porcentaje de FVC/porcentaje de DLCO >1,6
Anticuerpo anticentrómero
Patrón antinucleolar ANA
Anticuerpo anti-U1 RNP
Ausencia de anticuerpo anti-Scl 70
Edad avanzada al inicio de la esclerodermia
Pro-BNP N-terminal elevado

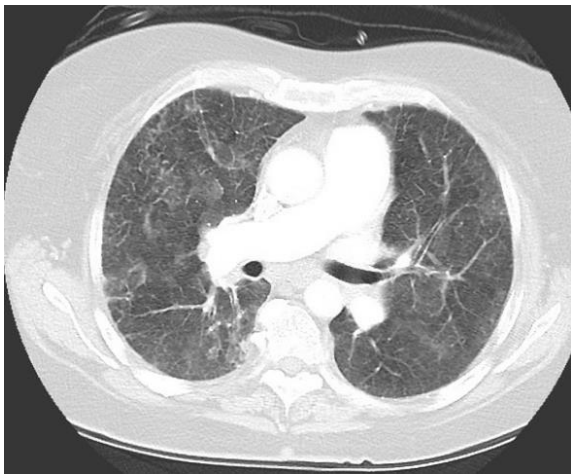
Fuente: 2024 Uptodate

Enfermedad tromboembólica: El riesgo de tromboembolia pulmonar parece ser mayor en pacientes con ES en comparación con la población adulta sana(43) .

Hemangiomas capilar pulmonar y enfermedad venooclusiva: Se han notificado casos raros de hemangiomas capilar pulmonar (HCP) y enfermedad veno oclusiva pulmonar (EVOP) (**figura 6**) en pacientes con ES (44)·(45). Pueden ser en realidad parte de un espectro de una enfermedad en lugar de dos entidades separadas.

Se debe sospechar la presencia de estas patologías en un paciente con presiones arteriales pulmonares elevadas y presión capilar pulmonar enclavada normal o baja cuando los estudios de diagnóstico por imágenes sugieren edema pulmonar.

Figura 6 - Angiotomografía de Enfermedad veno oclusiva pulmonar.



Fuente: Di Muzio B, Pulmonary veno-occlusive disease. Case study. (46)

Se observa un patrón de atenuación en mosaico irregular asociado con engrosamiento del tabique interlobulillar en ambos pulmones. No hay derrame pleural. Las arterias pulmonares están dilatadas, con un tronco pulmonar de 3,8 cm y una hipertrofia ventricular derecha.

Derrame pleural: Se han reportado derrames pleurales tanto en la esclerodermia cutánea difusa como en la limitada, pero son poco comunes (menos del 10%) y a menudo asintomáticos (47).

Entre los pacientes con ES, las posibles causas de un derrame pleural incluyen pleuritis, insuficiencia cardíaca, pericarditis (con taponamiento), neumonía, Hemangiomas capilar pulmonar, enfermedad veno oclusiva y cáncer.

Dependiendo de la etiología, la presentación varía desde el inicio agudo de dolor torácico pleurítico hasta dificultad respiratoria progresiva, secundario a insuficiencia

cardíaca, hasta un derrame pleural asintomático descubierto en imágenes o en la autopsia (47).

En el examen físico, se puede escuchar un roce pleural en pacientes con pleuritis asociada a ES y típicamente presentan derrame linfocítico exudativo(48). No se ha identificado una asociación particular con autoanticuerpos(48).

Cuando hay pleuritis y pericarditis, otras posibles causas incluyen la superposición con otra enfermedad reumática como el lupus eritematoso sistémico y la pleuritis inducida por fármacos.

Neumotórax espontáneo: Es poco frecuente y suele presentarse en pacientes con EPI (49). La rotura de una ampolla subpleural es la causa sospechada (50).

Clínicamente se manifiesta con dificultad para respirar, dolor torácico pleurítico agudo y el diagnóstico se realiza mediante una radiografía de tórax. **(figura 7).**

Figura 7 - Radiografía de tórax que muestra neumotórax derecho con derrame pleural derecho y fibrosis bilateral en panal.



Fuente: Yoon J Et al.(49)

Aspiración recurrente: La dismotilidad esofágica y el reflujo gastroesofágico crónico, que están presentes en la mayoría de los pacientes con ES, pueden conducir a la aspiración de contenido faríngeo y gástrico (51). **(figura 8)**

Dichos episodios pueden contribuir a la fibrosis centrolobulillar y posiblemente al empeoramiento de la EPI asociada a la ES. De manera similar, se plantea la hipótesis de que la micro aspiración crónica puede contribuir a la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática.

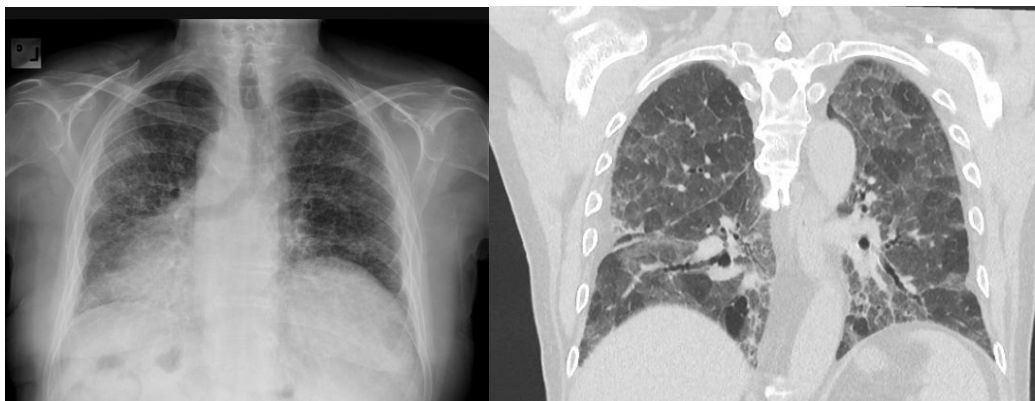
Figura 8 -Radiografía de tórax frente - Neumonía broncoaspirativa



Fuente: Radswiki T, Et al(52).

Neumonitis asociada a medicamentos: Algunos medicamentos utilizados para tratar la ES como el metotrexato, la ciclofosfamida, la penicilamina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pueden causar neumonitis (**Tabla 4**). (**Figura 9**)

Figura 9 - Neumonitis por Metotrexato.



A)

B)

- A) Opacidades reticulares difusas predominantes en la zona inferior con pérdida de volumen y engrosamiento pleural. Sin consolidación ni derrame pleural.
- B) Atenuación difusa en mosaico bilateral con atrapamiento de gas predominante en la zona inferior en imágenes espiratorias. Engrosamiento septal interlobulillar irregular subpleural y peribroncovascular, bronquiectasia por tracción y distorsión parenquimatosa, sin gradiente ni panalización.

Fuente: Markey P, Methotrexate-induced pulmonary toxicity(53).

Enfermedad de las vías respiratorias: La afectación de las vías respiratorias es una manifestación menos común de la ES, pero puede contribuir a la disnea y a las anomalías en las pruebas de función pulmonar.

Limitación del flujo aéreo: Se ha observado limitación del flujo aéreo en pruebas de función pulmonar en una pequeña porción de pacientes con ES y se cree que el tabaquismo es un factor contribuyente (54). Sin embargo, los no fumadores también pueden manifestar limitación del flujo aéreo.

Bronquiolitis obliterante: Rara vez se ha descrito en asociación con esclerosis sistémica o limitada, pero es más probable que se deba al tratamiento con penicilamina en lugar de a la enfermedad subyacente (55). **(Figura 10)**

Figura 10 - Atrapamiento aéreo secundario a bronquiolitis obliterativa



En la TCAR espiratoria hay áreas lobulares translúcidas que no aumentan su atenuación durante la espiración, lo que es consistente con atrapamiento de aire.

Fuente: Kwong Y Et al(56).

Bronquiolitis folicular: la bronquiolitis folicular se caracteriza por hiperplasia del tejido linfoide asociado a los bronquios y suele ser una característica menor que se observa en el contexto de una neumonía intersticial, como la NSIP o la neumonía intersticial linfocítica. **(Figura 11)**

Figura 11 - TACar de tórax, Neumonía intersticial habitual con posible bronquiolitis folicular.



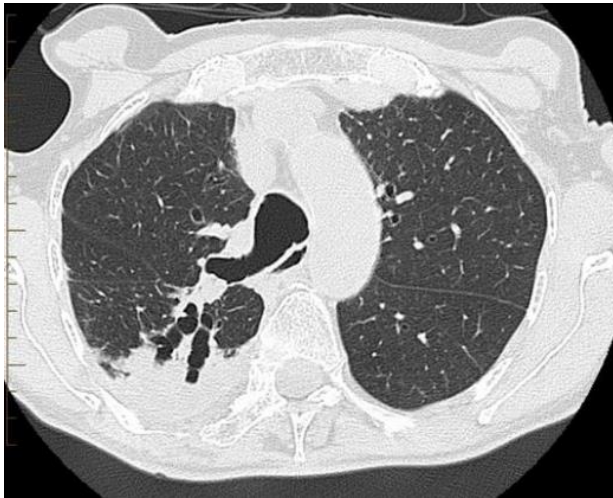
Progresión del patrón habitual de neumonía intersticial con un mayor engrosamiento de los tabiques interlobulillares e intralobulillares y una mayor agudeza en forma de panal hacia las bases pulmonares y la periferia. Se observan más opacidades irregulares en vidrio esmerilado, especialmente en las bases pulmonares y en la zona subpleural. Se desarrollan a intervalos pequeños nódulos centrolobulillares y peribronquiales, y engrosamiento peribronquial. Los hallazgos son muy indicativos de bronquiolitis folicular.

Fuente: Al Salam H Et al(57).

Bronquiectasias: La bronquiectasia cilíndrica es un hallazgo frecuente en la tomografía computarizada de alta resolución del tórax de pacientes con ES, puede ser causada por aspiración o tracción recurrente debido a fibrosis en pacientes con EPI. **(Figura 12)**

La bronquiectasia clínicamente evidente puede aumentar el riesgo de infección grave y justifica una evaluación cuidadosa cuando se considera el uso de medicamentos inmunosupresores (58).

Figura 12 - Bronquiectasias por tracción de lóbulo superior.



Se observan cicatrices prominentes en el lóbulo superior derecho con marcada pérdida de volumen y bronquiectasias por tracción. Hay traqueomegalia y el esófago está dilatado con líquido y aire.

Fuente: Gaillard F Et al(59).

Cáncer de pulmón: El riesgo de cáncer de pulmón parece aumentar en pacientes con ES, especialmente aquellos con EPI, y puede ocurrir independientemente del tabaquismo (60).

Debilidad de los músculos respiratorios: Es una causa poco frecuente de insuficiencia respiratoria hipercapnica en ES y puede reflejar un síndrome de superposición con polimiositis o enfermedad mixta del tejido conectivo (61). Los pacientes con ES pueden desarrollar una miopatía inflamatoria clínica e histológicamente similar a la polimiositis clásica. Los hallazgos típicos de debilidad de los músculos respiratorios en las pruebas de función pulmonar (PFT) incluyen un patrón restrictivo con reducciones en la capacidad vital forzada y la capacidad pulmonar total, y también presiones inspiratorias y espiratorias máximas reducidas.

Tabla 6 - Drogas asociadas al desarrollo de enfermedad pulmonar.

Antibióticos		
Etambutol		
Minociclina		
Nitrofurantoina, aguda y crónica		
Agentes antiinflamatorios		
Abatacept		
Azatioprina*		
Ciclofosfamida*		
Oro		
Bloqueadores de la Interleucina-1 (anakinra)		
Leflunomida		
Metotrexato*		
Agentes antiinflamatorios no esteroides		
Penicilamina		
Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20)		
Sulfasalazina		
Talidomida*		
Tocilizumab		
Bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa		
Agentes antiarrítmicos		
Amlodarona		
Tocainida		
Agentes antineoplásicos		
Agentes alquilantes		
Busulfán		
	Clorambucilo	
	Ciclofosfamida*	
	Melfalán	
	Procarbazina	
	Antibióticos	
	Sulfato de bleomicina	
	Mitomicina C	
	Antimetabolitos	
	Azatioprina*	
	Arabinósido de citosina	
	Metotrexato*	
	Nitrosureas	
	BCNU (carmustina)	
	CCNU (lomustina)	
	Metil-CCNU (semustina)	
	Otro	
	Interferón alfa	
	Docetaxel	
	Etopósido (VP-16)	
	Gefitinib	
	Nitutamida	
	Paclitaxel	
	Teniposid	
	Talidomida*	
		Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos
		Hidantoinas
		Hidralazina
		Isoniazida
		Penicilamina
		Procainamida
		Drogas ilícitas
		Cocaína
		Heroina
		Metadona
		Propofeno
		Talco
		Misceláneas
		Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)
		Bromocriptina
		Fármacos que inducen infiltrados pulmonares y eosinofilia
		L-triptófano
		Oxígeno
		Radiación
		Estatinas

* Medicamentos que se utilizan como agentes antineoplásicos y antiinflamatorios

Adaptado de Martin Schwaiblmair et al. (62)

5. Laboratorio

Las pruebas de laboratorio son uno de los estudios complementarios que nos ayudan a determinar el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis sistémica. Dentro de las mismas encontramos pruebas de laboratorio rutinarias, que pueden proporcionar información valiosa sobre la afectación de órganos específicos y la presencia de autoanticuerpos no solo son marcadores de enfermedad, sino que también desempeñan papel en la patogénesis.

Hemograma completo: Este análisis puede detectar anemia, que puede ser resultado de malabsorción, deficiencia de hierro o pérdida de sangre gastrointestinal.

Creatinina sérica: Ayuda a identificar alteraciones en la función renal, como en el caso de crisis renal esclerodérmica.

Creatina quinasa (CK): Sus niveles pueden estar elevados en pacientes con miopatía o miositis.

Reactantes de fase aguda:

- **Proteína C Reactiva (PCR):** Marcador sensible de inflamación y puede estar elevada en pacientes con esclerodermia, especialmente en aquellos con complicaciones inflamatorias como la miositis o la sinovitis.
- **Velocidad de Sedimentación Globular (VSG):** Mide la tasa a la que los glóbulos rojos se sedimentan en un periodo de una hora. Un aumento en la VSG es un indicativo de inflamación crónica. En la esclerodermia, puede estar moderadamente elevada, reflejando una respuesta inflamatoria persistente.
- **Fibrinógeno:** El fibrinógeno es una proteína plasmática que aumenta en respuesta a la inflamación. Niveles elevados de fibrinógeno son comunes en enfermedades inflamatorias crónicas y pueden estar presentes en pacientes con esclerodermia.
- **Ferritina:** Aunque la ferritina es un marcador de almacenamiento de hierro, también es un reactante de fase aguda. Niveles elevados de ferritina pueden reflejar inflamación activa en pacientes con esclerodermia.

Peptido Natriuretico Cerebral (BNP) o NT-proBNP: Los niveles plasmáticos de BNP y/o NT-proBNP es un componente útil de la detección de HAP en la ES.(63)

Análisis de orina con sedimento urinario: Puede revelar la presencia de proteinuria y/o cilindros celulares.

5.1 AUTOANTICUERPOS SÉRICOS EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA (Tabla 7) – (Figura 13-14)

Anticuerpos antinucleares (ANA): Aproximadamente el 95% de los pacientes con ES tienen una prueba ANA positiva, por lo que una prueba negativa debe hacernos sospechar otras enfermedades fibrosantes.

Los tres tipos de ANA que se asocian con mayor frecuencia con la ES son: Los anticuerpos anticentrómero (ACA), Antitopoisomerasa (ATA) y anticuerpos anti-ARN polimerasa III (ARA).

Son muy específicos y generalmente están presentes exclusivamente unos de otros, aunque una pequeña proporción puede ser positivo tanto para ACA como para ATA y en otras ocasiones hasta un 3 a 11 % de los pacientes pueden ser ANA negativos. (64)

Anticuerpo anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70): Este anticuerpo se encuentra en el 20-30 % de los pacientes con ES en muchos grupos étnicos, pero en Europa la proporción es mayor (40-60 %)(65,66). Tres cuartas partes de los pacientes con este anticuerpo tienen ES cutánea difusa. Existe un riesgo alto (60 %) de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), independientemente del grado de engrosamiento de la piel (difuso o limitado) (67,68). Anti-Scl-70 se asocia con enfermedad miocárdica y crisis renal esclerodermia (CRS) en pacientes con afectación cutánea difusa rápidamente progresiva(66). Las complicaciones vasculares periféricas, como la isquemia digital

con ulceraciones, son particularmente comunes. Anti-Sci-70 es un marcador de mal pronóstico, principalmente debido a su asociación con EPI y sus secuelas, incluida la hipertensión pulmonar secundaria.

Anticuerpo anticentrómero (ACA): Es muy específico para definir individuos con ES, de pacientes sanos o personas con otras enfermedades del tejido conectivo(69). Frecuentemente presentes en la esclerosis sistémica cutánea limitada, y solo en el 5% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa.

Son más frecuentes entre personas de raza blanca, mujeres y rara vez en pacientes de raza negra.

Se presenta con mayor frecuencia en aquellos que tienen HAP asociada a ES (70), tiene mayor probabilidad de desarrollar úlceras digitales entre sujetos positivos para ACA en comparación con pacientes positivos para ATA o aquellos con todos los demás anticuerpos.(68,71) Confiere protección relativa contra la fibrosis pulmonar asociada a la ES y la crisis renal por esclerodermia.(67,68,71)

Está dirigido contra las proteínas del centrómero y el método de detección estándar es mediante ANA mediante inmunofluorescencia indirecta y está ampliamente disponible. Las proteínas centrómero son necesarias en el ensamblaje del cinetocoro durante la división celular y son esenciales para la mitosis. Trabajos recientes han confirmado que se reconocen dos epítomos de centrómero, centrómero-A y centrómero-B. Los anticuerpos del paciente ES pueden reaccionar a ambos antígenos centrómeros. Centrómero-A tiene mayor especificidad en pacientes con ES, pero el antígeno centrómero B es el antígeno incluido en la mayoría de los kits ELISA y ensayos múltiples disponibles comercialmente. Los ACA ocurre en 20 a 25 % de la mayoría de las poblaciones con ES y está fuertemente asociada con ES limitada y esclerodermia sin esclerodermia.

Anticuerpo anti-ARN polimerasa III: Asociados con afectación cutánea de rápida progresión y mayor riesgo de crisis renal esclerodérmica y cáncer concomitante (12,72).

La anti-ARN polimerasa III (RNAP III) es muy específica de la ES. Hay una mayor frecuencia en pacientes caucásicos, del Reino Unido y de América del Norte (20-25 %) en comparación con pacientes de Europa o japon (5 %) (65,73). Casi todos los pacientes con ARN P III presentan un engrosamiento cutáneo difuso rápidamente progresivo.

Un trabajo reciente de EUSTAR ha demostrado que una tasa más alta de pacientes con RNAP III positivo, desarrollan ES difusa dentro de los 3 años posteriores al inicio del fenómeno de Raynaud que los pacientes con Sci-70 positivo (74). En muchos pacientes, el grosor de la piel disminuye durante el seguimiento, incluso sin tratamiento. Los pacientes con ES con este anticuerpo tienen el mayor riesgo de desarrollar Crisis renal esclerodérmica (25%)(75), típicamente durante el período inicial cuando se acelera la progresión del grosor de la piel. Una vez que se ha producido la crisis neral, la supervivencia es mejor que en los pacientes con en la que

se presenta con Scl-70 positivo, tal vez porque la EPI grave y la miocardiopatía concomitante son poco frecuentes en los pacientes con RNAP III. En los últimos años han salido a la luz dos nuevas asociaciones con la RNA PIII. El primero es la aparición de ectasia vascular del antro gástrico (GAVE o “estómago de sandía”). El segundo es una estrecha relación temporal entre el inicio de la ES en pacientes con RNAP III positivo y el diagnóstico de cáncer, lo que sugiere que la ES puede ser un proceso paraneoplásico en este subconjunto de pacientes(76).

Anticuerpos anti-Th/To: Estos anticuerpos están dirigidos contra subunidades de procesamiento de ARN mitocondrial y complejos de ribonucleasa P RNP. La mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-Th/To presentan tinción nucleolar en ANA mediante IFI. Los anticuerpos Th/To aparecen en menos del 5 % de los pacientes con ES, y casi todos ellos tienen enfermedad limitada. Los pacientes con este anticuerpo pueden desarrollar EPI (45 %) o HAP (25 %), que suelen ser independientes entre sí (77). Estas complicaciones pulmonares dan como resultado una supervivencia reducida en comparación con los pacientes con ES limitada con otros anticuerpos asociados a ES. Es prudente realizar pruebas periódicas de detección de HAP en esta población de pacientes.

Anticuerpos anti-U3RNP: se consideran uno de los más altamente específicos, pero menos frecuente para ES.(78) Es más frecuente en enfermedad difusa que localizada. Además, existe una fuerte asociación con la afectación muscular, con compromiso hasta en un 25 a 33 % de los pacientes con U3RNP positivo.

Es más común en hombres y raza negra, algunos estudios sugieren que la positividad anti-U3RNP se asocia con una enfermedad más grave y un peor pronóstico. Presenta mayor riesgo a desarrollo de HAP. (78,79)

Anticuerpos anti-U11/U12RNP: La positividad anti-U11/U12 se da aproximadamente en el 3% de los pacientes con ES y ninguna positividad entre sujetos con otras enfermedades del tejido conectivo, lo que confiere una especificidad para esta prueba del 100%. Presenta mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar.(80)

Anticuerpos anti-Pm/Scl: Los componentes proteicos más frecuentemente conocidos son Pm/scl-75 y Pm/scl-100. Puede ir dirigido contra uno o ambos epítomos, aunque se ha demostrado que es más frecuente contra Pm/scl-75 (81).

El 55% de los pacientes anti-Pm/Scl positivos tienen polimiositis/dermatomiositis aislada y existen informes anecdóticos de pacientes anti-Pm/Scl positivos con LES y síndrome de Sjögren.(82)

La positividad de asocia a mayor riesgo de fibrosis pulmonar y ulceración digital, aunque estos anticuerpos confieren una protección relativa contra la HAP. (82,83)

Anticuerpos anti-Ku:El antígeno Ku es un heterodímero de subunidades de 70 kDa (p70) y 80 kDa (p80). Ku es una proteína multifuncional implicada en la reparación del ADN, la recombinación de genes de inmunoglobulinas y la regulación de la

transcripción (84). Son poco comunes y pueden detectarse en aproximadamente el 2% de los pacientes con ES(85). Son inespecíficos y se han detectado en pacientes con enfermedad indiferenciada de Tejido conectivo, síndromes de superposición con características de LES, polimiositis/dermatomiositis, ES y síndrome de Sjögren, así como en pacientes con polimiositis/ dermatomiositis aislada.

Anticuerpos anti-U1RNP Generalmente se asocian con síndromes de superposición. Es mucho más frecuente entre los pacientes con ES localizada en comparación con aquellos con enfermedad difusa. (86)

Su positividad da superposición de LES, AR y miositis, y algunos pacientes con U1RNP positivo podrían cumplir los criterios de clasificación de enfermedad mixta del tejido conectivo.

Anticuerpos antifosfolípidos (AF): No todos los pacientes con ES positivos para AF desarrollan síndrome antifosfolípido. Los que presentan positividad para anticardiolipinas está asociada con la HAP,(87) mientras que los anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I se asocian con vasculopatía digital grave. (88)

PRUEBAS ADICIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para diferenciar la ES de otras enfermedades reumáticas, también podemos solicitar:

- **Factor reumatoide**
- **Anticuerpos contra péptidos citrulinados (anti-CCP)**
- **Anticuerpos asociados al lupus eritematoso sistémico (anti-DNA de doble cadena y anti-Smith)**
- **Anticuerpos asociados con enfermedades superpuestas del tejido conectivo (anticuerpos RNP)** La presencia de estos anticuerpos en pacientes con ES puede indicar síndromes de superposición con otras enfermedades reumáticas sistémicas, que suelen presentar artritis más prominente.

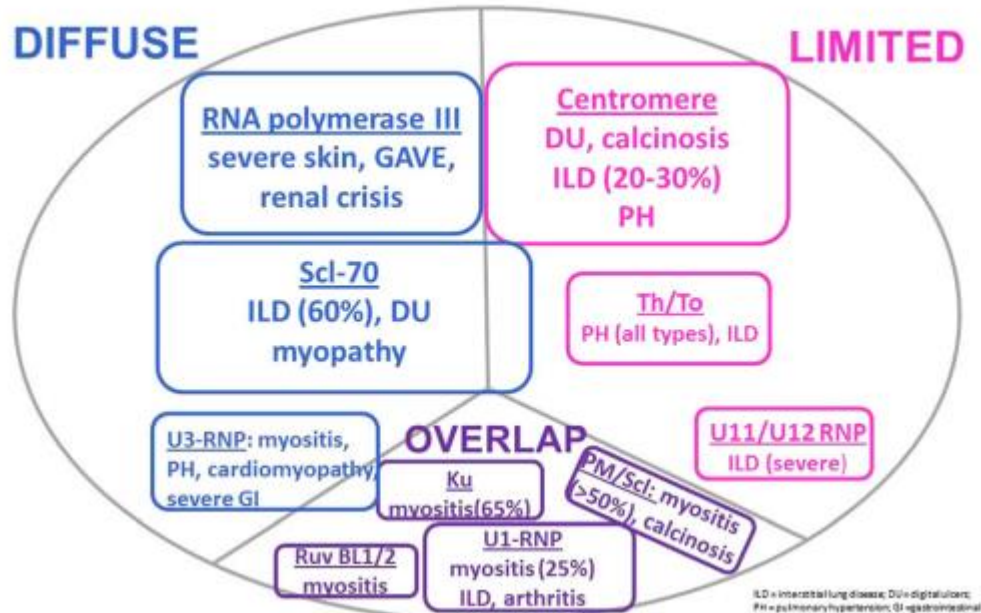
TABLA 7 (frecuencia de autoanticuerpos con manifestaciones clínicas)

Autoantibody type	Frequency (%)	Clinical associations
Anti-centromere	16–39	lcSSc; PAH without PF; PBC; protective for PF and SRC
Anti-topoisomerase I	9–39	dcSSc>lcSSc; PF; SDV
Anti-RNA polymerase	4–25	dcSSc; SRC
Anti-Th/To	1–7	lcSSc; PF; PAH
Anti-U3RNP	1–6	dcSSc>lcSSc; severe disease; muscle involvement; PAH
Anti-PM-Scl	0–6	PM/DM overlap; arthritis overlap; PF
Anti-Ku	1–3	Muscle and joint involvement
Anti-U1RNP	5–35	Overlap syndromes
Anti-U11/U12RNP	1.6–5	PF

Abbreviations: dcSSc, diffuse cutaneous SSc; lcSSc, limited cutaneous systemic sclerosis; PAH, pulmonary arterial hypertension; PBC, primary biliary cirrhosis; PF, pulmonary fibrosis; PM/DM, polymyositis/dermatomyositis; SDV, severe digital vasculopathy; SRC, scleroderma renal crisis; SSc, systemic sclerosis.

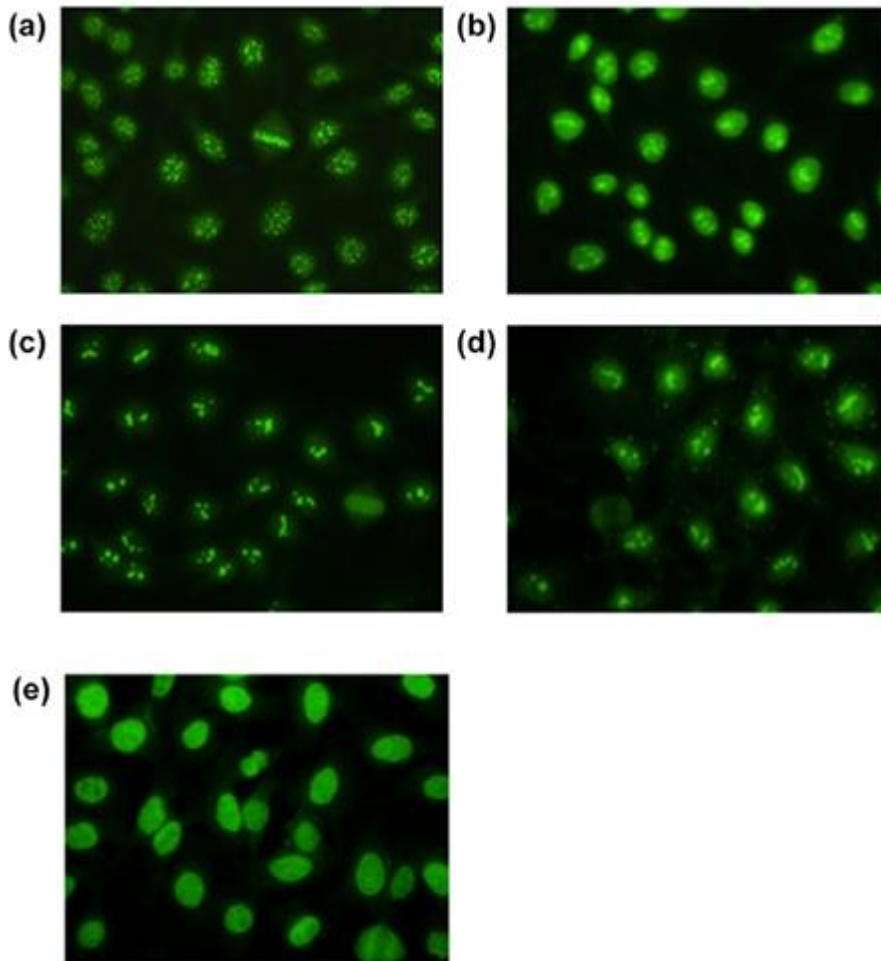
Fuente: Nihtyanova S; Et al (64)

Figura 13: Representación de autoanticuerpos y sus asociaciones con subtipos cutáneos y manifestaciones de órganos internos.



Fuente: Dasic R; et al. (84)

Figura 14 - Patrones de inmunofluorescencia indirecta observados en células HEp-2.



(a) anticuerpo anticentrómero (ac), (b) Ac anti-topoisomerasa I, (c) Ac anti-U3 RNP, (d) Ac anti-Th/To, (e) Ac anti-Ku.

Fuente: Hamaguchi Y Et al; **Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis : News and perspectives.** (89)

6. Pruebas de función pulmonar:

Las pruebas de función pulmonar se realizan en pacientes con ES en el momento del diagnóstico, para determinar si hay presencia y grado de afectación pulmonar. Posteriormente se realizan anualmente o con mayor frecuencia para evaluar la aparición de disnea, tos o anomalías radiográficas. El patrón de anomalías en las pruebas puede ayudar a diferenciar entre los distintos tipos de afectación pulmonar de la ES.

6.1 Espirometría: Una disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC; es decir, una relación FEV1/FVC normal) sugiere un defecto restrictivo y puede estar presente en pacientes con EPI. Sin

embargo, la EPI temprana en pacientes con ES no se puede excluir mediante una espirometría normal.

Volúmenes pulmonares: la FVC, la capacidad pulmonar total (CPT), la capacidad residual funcional (CRF) y el volumen residual (VR) pueden estar disminuidos en la EPI. Los pacientes con ES que tienen una CVF casi normal en la presentación inicial tienen un riesgo bajo de progresión a EPI grave (90). Sin embargo, los volúmenes pulmonares normales no se pueden utilizar para excluir la EPI temprana (91).

6.2 Capacidad de difusión: La capacidad de difusión de monóxido de carbono en una sola respiración (DLCO) es una prueba de detección sensible para la EPI, aunque rara vez los pacientes con ES tendrán una DLCO normal a pesar de la evidencia radiográfica de EPI (90)(92). Una disminución en la DLCO puede ser la primera alteración de las pruebas de función pulmonar en pacientes con EPI asociada a ES, pero no es específica; otros procesos como, hipertensión pulmonar, tabaquismo, enfermedad tromboembólica, anemia, pueden causar una disminución en la DLCO.

La disminución de la DLCO suele ser proporcional a la disminución en los volúmenes pulmonares. Además, la disminución en la DLCO se correlaciona con la gravedad de la EPI detectada por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y es un predictor de un mal pronóstico (93)(94).

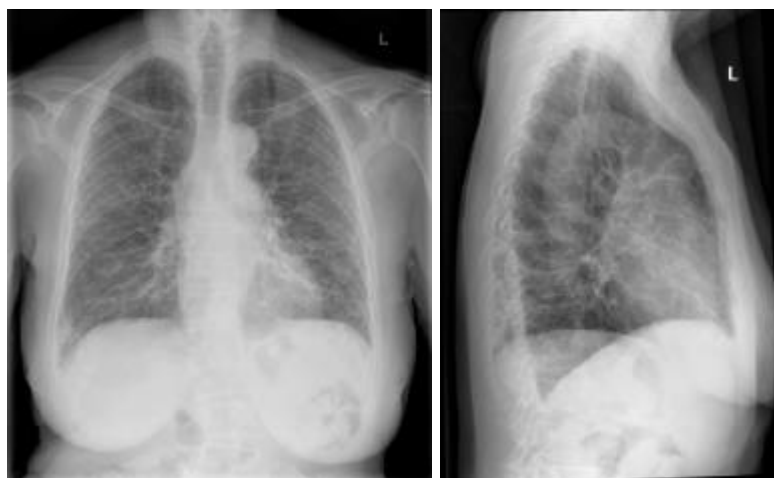
Prueba de caminata de seis minutos: Esta evalúa tanto la distancia recorrida (metros) como el grado de desaturación de oxígeno. Se utiliza como una medida del rendimiento de ejercicio submáximo en una variedad de enfermedades pulmonares como en, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión arterial pulmonar. La evaluación de la desaturación de oxígeno de pulso puede ser problemática en pacientes con ES debido al fenómeno de Raynaud y la mala perfusión periférica. Si se dispone del accesorio adecuado, la medición de la saturación de oxígeno de pulso utilizando un clip en el lóbulo de la oreja puede ser más confiable. La desaturación al caminar es común tanto en la EPI como en la hipertensión pulmonar. El valor de la prueba es algo limitado en la ES, ya que la distancia recorrida no discrimina bien entre pacientes con afectación pulmonar y aquellos sin ella (95). Esto puede deberse a complicaciones musculoesqueléticas y vasculares periféricas.

7. Estudio por Imágenes

7.1 Radiografía de tórax: las radiografías de tórax son poco específicas para la detección de la enfermedad pulmonar intersticial temprana.

Las características radiográficas clásicas consisten en evidenciar opacidades simétricas, reticulares o en vidrio esmerilado que suelen ser más pronunciadas en las bases pulmonares (**Figura 15**).

Figura 15 -Radiografía de tórax frente y perfil en paciente con diagnóstico de EPI



Fuente: Yang N, et al. (96)

7.2 Tomografía computarizada de alta resolución (TACAR): Todos los pacientes con sospecha de EPI asociada a ES deben realizar una TCAR de tórax en la evaluación inicial.

Los patrones de TCAR encontrados en la EPI asociada a ES corresponden a patrones histopatológicos de neumonías intersticiales idiopáticas, neumonía intersticial no específica fibrótica (NSIP), neumonía intersticial usual (UIP) y fibrosis centrolobulillar.

El patrón patológico más común es el NSIP que asocia con el hallazgo en la TCAR de opacidades en vidrio esmerilado en una distribución periférica (**Figura 16**) (97)-(98)-(99). El cambio más temprano suele ser una medialuna subpleural estrecha, a menudo mal definida, de mayor densidad en los segmentos posteriores de los lóbulos inferiores. A medida que progresa la enfermedad, hay una pérdida de volumen asociada con una apariencia reticular y bronquiectasias por tracción.

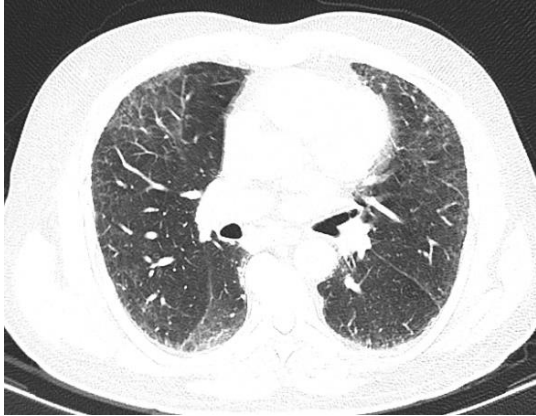
El patrón en panal de abaje rara vez se observa con NSIP.

Históricamente, la neumonía intersticial no específica se dividía en tres grupos; sin embargo, debido a su similitud, los grupos II y III (mixto celular, fibrótico y mayoritariamente fibrótico, respectivamente) ahora se clasifican como de tipo fibrótico(100):

Neumonía intersticial fibrótica no específica:

- Es la más común
- Hay un engrosamiento intersticial que se debe a una fibrosis densa o laxa uniforme y a una inflamación crónica leve.
- A pesar de los cambios fibróticos, las estructuras pulmonares aún se conservan.

Figura 16: Neumonía intersticial fibrótica no específica.



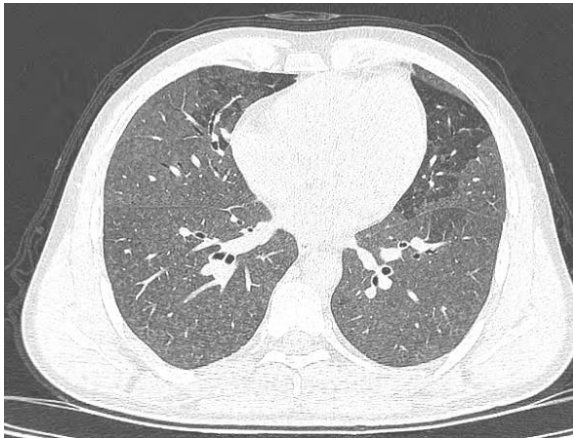
Fuente: Faizi F, Non-specific interstitial pneumonia (NSIP). Case study, Radiopaedia.org (101)

Se observan opacidades reticulares y turbidez en vidrio esmerilado con bronquiectasias por tracción (y bronquiolectasias) en ambos pulmones, predominantemente en los segmentos basales. Se pone en evidencia cierto grado de pérdida de volumen en los lóbulos inferiores y múltiples bullas, generalmente muy pequeñas, en el lóbulo superior derecho. No se observa un panal de abejas convincente.

Neumonía intersticial celular no específica: (Figura 17)

- Menos común.
- El engrosamiento intersticial se debe principalmente a la infiltración de células inflamatorias y a la hiperplasia de neumocitos tipo II.
- La arquitectura pulmonar se conserva.
- Mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico.

Figura 17 Neumonía intersticial celular no específica.



Fuente: Ibrahim D, Subacute hypersensitivity pneumonitis. Case study, Radiopaedia.org (102).

Se evidencian nódulos centrolobulillares difusos bilaterales pulmonares mal definidos de opacidad en vidrio esmerilado y patrón en mosaico como una combinación de opacidad en vidrio esmerilado irregular debido a la infiltración pulmonar y lucidez irregular debido a bronquiolitis con atrapamiento de aire.

A la evaluación imagenológica se evidencia un patrón de opacidad en vidrio esmerilado que refiere a término descriptivo un área de mayor atenuación en el pulmón en la tomografía computarizada, con imágenes bronquiales y vasculares conservadas.

Es un signo inespecífico con una amplia etiología que incluye infección, enfermedad intersticial crónica y enfermedad alveolar aguda. La opacificación en vidrio esmerilado también se utiliza en la radiografía de tórax para referirse a una región de radiopacidad pulmonar borrosa, a menudo bastante difusa, en la que los bordes de los vasos pulmonares pueden ser difíciles de apreciar (103).

Su distribución puede ser simétrica o difusamente en todas las zonas o mostrar un predominio basal. La preservación subpleural inmediata es un signo relativamente específico(104). Generalmente es bilaterales y simétricos (86%), pero pueden ser bilaterales y asimétricos (10%) o unilaterales (3%). Su distribución es mayoritariamente periférica (68 %), pero puede ser aleatoria (21 %), difusa (8 %) o central (3 %)(105).

Las opacidades en vidrio esmerilado tienen una etiología amplia:

- caducidad normal
- Llenado parcial de espacios de aire.
- Colapso parcial de los alvéolos.
- Engrosamiento intersticial.
- Inflamación.
- Edema.
- Hemorragia.
- Fibrosis.
- Proliferación lepidica de neoplasia.

Formas morfológicas(106)

- Opacificación focal en vidrio esmerilado (incluye nódulos en vidrio esmerilado). **(Figura 18 A)**
- Opacificación difusa en vidrio esmerilado (incluye nódulos difusos en vidrio esmerilado). **(Figura 18 B)**
- Opacificación difusa aislada en vidrio esmerilado.

Figura 18: Diferencia de patrones en vidrio esmerilado en TACAR tórax.



A) Opacificacion focal en vidrio esmerilado. **B)** Opacificacion difusa en vidrio esmerilado.

Fuente: Weerakkody Y, Haouimi A, Focal ground glass opacification. Reference article, Radiopaedia.org (107).

En el subconjunto de pacientes con un patrón histológico de UIP, el aspecto de la TCAR suele ser similar al de la fibrótica. Sin embargo, a veces el patrón de la TCAR es más consistente con el de la UIP con opacidades reticulares bibasales **(Figura 19)**, asociadas con bronquiectasias por tracción y el desarrollo de espacios aéreos

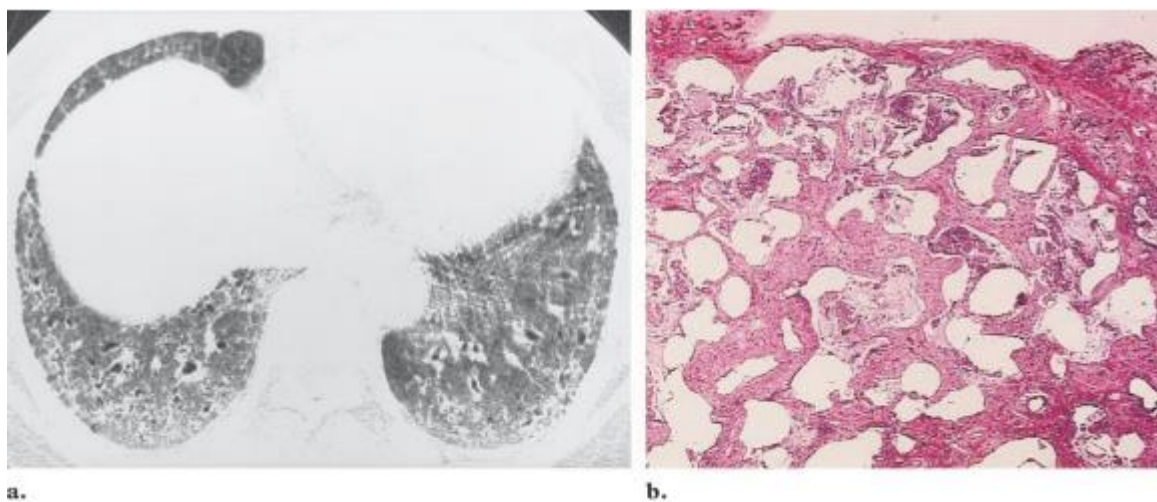
subpleurales en panal de abeja, que finalmente se fusionan en grandes espacios aéreos quísticos. (97)(99)(108)

La fibrosis centrolobulillar es un patrón poco frecuente que se asocia con opacidades consolidadas o en vidrio esmerilado irregulares con una distribución central en la tomografía computarizada de alta resolución.

Otro patrón es el de nódulos centrolobulillares y el patrón de “árbol en brote” son otras características que pueden evidenciarse en aspiración recurrente, en aquellos con ES con afectación esofágica.

La extensión de la enfermedad pulmonar intersticial observada en la TCAR se correlaciona negativamente con la CVF y es un predictor poderoso de supervivencia. (99)(109)

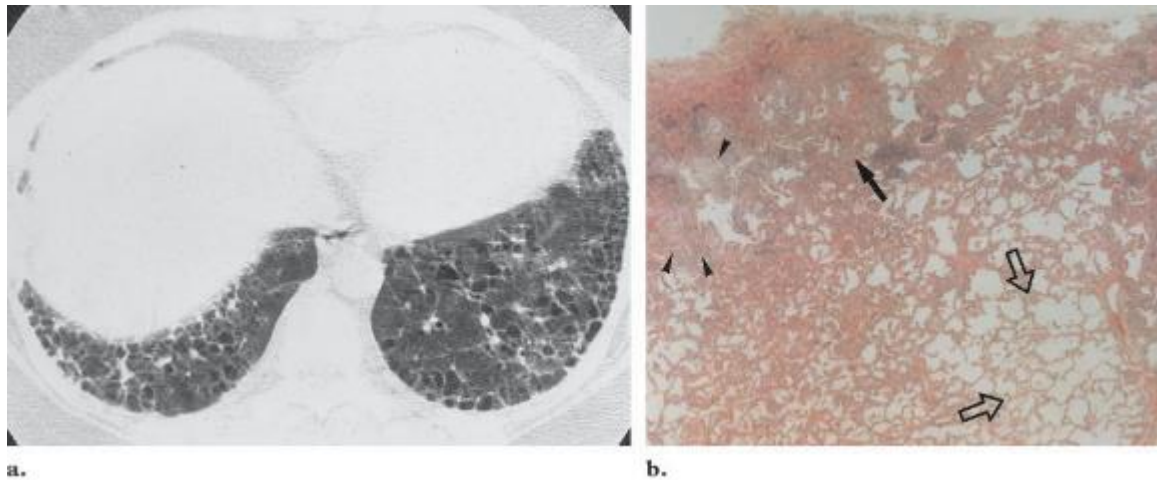
Figura 16 - Patrón Tomográfico en NSIP e histopatología



Esclerosis sistémica progresiva y neumonía intersticial inespecífica en una mujer de 50 años. **(a)** La tomografía computarizada con cortes de 1 mm, obtenida a nivel de la cúpula hepática muestra áreas parcheadas de atenuación en vidrio esmerilado, áreas hiperatenuadas lineales irregulares y bronquiectasias por tracción. **(b)** Fotomicrografía (aumento original 40; tinción H-E) que muestra engrosamiento fibroso intersticial uniforme difuso, mucina intraalveolar e infiltración de células inflamatorias.

Fuente: Eun Akin Et al.(108)

Figura 19 - Patrón tomográfico en UIP e histopatología



Esclerosis sistémica progresiva y neumonía intersticial usual en una mujer de 41 años. **(a)** La tomografía computarizada obtenida al nivel de la cúpula hepática muestra una hiperactividad lineal irregular y en forma de panal, con atenuadas áreas basales de ambos pulmones y atenuación en vidrio esmerilado. **(b)** Microfotografía (Tinción H-E) muestra fibrosis intersticial irregular (flecha sólida) con infiltración de células mononucleares y focos de proliferación fibroblástica (puntas de flecha). También se observa tejido pulmonar normal intervenido (flechas abiertas).

Fuente: Eun Akin Et al. (108)

7.3 Lavado Bronco alveolar: la broncoscopia y el lavado bronco alveolar (BAL) en pacientes con sospecha de EPI rara vez están indicados. Sirve para excluir otras causas de EPI. Sin embargo, para los pacientes con ES con características atípicas, como fiebre, tos productiva, hemoptisis, eosinofilia en sangre periférica o consolidación focal en las imágenes de tórax, puede estar indicada la broncoscopia con BAL.

En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, se han descrito diversos cambios en recuento celulares individuales. Por lo general, no son específicos, pero ocasionalmente, el patrón es lo suficientemente característico como para guiar el diagnóstico diferencial, o raramente, para confirmar el diagnóstico de una EPI particular (110).

7.4 Biopsia pulmonar: la biopsia pulmonar rara vez se justifica en la evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la ES. Puede estar indicada en pacientes con hallazgos en las imágenes que son atípicos para la enfermedad pulmonar o que sugieren una enfermedad granulomatosa, proceso maligno o infección pulmonar, en particular en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores.

Cuando es necesario, la biopsia pulmonar se obtiene típicamente mediante videotoracoscopia. Dado que la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la ES es predominantemente subpleural, es más probable que se encuentren cambios

histológicos significativos en la biopsia pulmonar periférica que en tejido de otras ubicaciones (111).

Anatomía patológica: La histopatología encontrada con mayor frecuencia en la biopsia pulmonar en la ES es la neumonía intersticial no específica fibrótica. (94)-(108)-(112). Dentro de la clasificación de la neumonía intersticial no específica, se pueden observar cantidades variables de infiltración de células mononucleares y fibrosis del tabique alveolar. El patrón es más fibrótico y menos inflamatorio, lo que lleva a la designación de neumonía intersticial no específica fibrótica, en lugar de neumonía intersticial no específica celular.

Las características adicionales de esta son la homogeneidad y la ausencia de focos de fibroblastos. Además del tipo de neumonía intersticial, la biopsia pulmonar puede revelar otros hallazgos histopatológicos, como infiltración de linfocitos, células plasmáticas de las paredes alveolares y fibrosis intersticial (113).

Ocasionalmente se observa un patrón consistente con UIP en la ES (97). En comparación con las biopsias pulmonares de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, las biopsias de UIP asociada a ES tienen un menor número de focos de fibroblastos y un mayor número de centros germinales (114).

En raras ocasiones se observan patrones histopatológicos compatibles con otras neumonías intersticiales.

7.5-1 Ecocardiografía bidimensional y Doppler: El ecocardiograma transtorácico bidimensional y el ecocardiograma Doppler permiten una evaluación no invasiva de las presiones de la arteria pulmonar. Además de evaluar las presiones de la arteria pulmonar, la disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo o el derrame pericárdico en busca de causas de presiones elevadas de la arteria pulmonar distintas de la hipertensión pulmonar. (115)

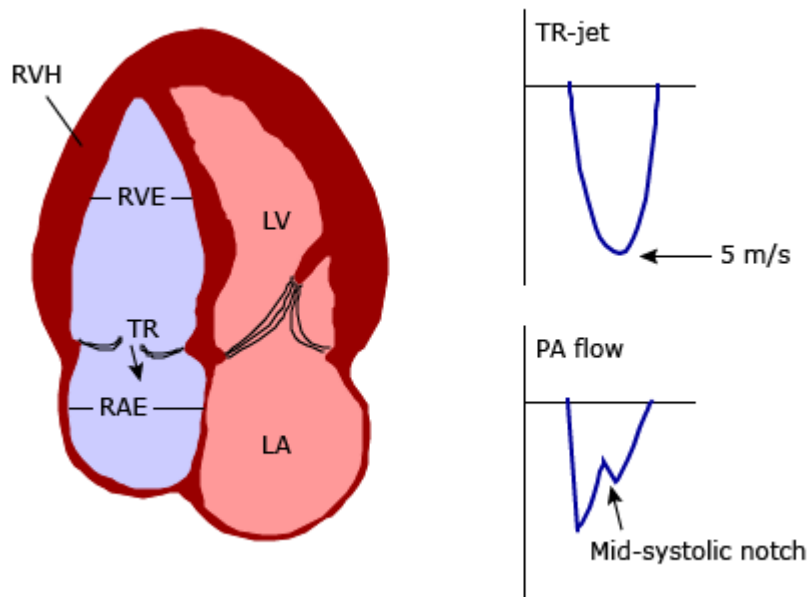
Se debe solicitar en la visita inicial, en aquellos que tienen síntomas o riesgo mayor de HAP (BNP elevado, DLCO baja) o cuando se sospechan otras complicaciones asociadas con la ES (miocardiopatía constrictiva, derrame pericárdico).

No se recomienda la detección ecocardiográfica de rutina para pacientes con ES que no tienen síntomas sugestivos y tienen una DLCO normal. Sin embargo, otros autores, indican realizar ecocardiografía Doppler de rutina para detectar tempranamente HP, en lugar de solo en pacientes con síntomas o anomalías en otras pruebas.

Los resultados de la ecocardiografía Doppler pueden verse como la presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) o la velocidad de regurgitación tricúspidea. En general, una PASP estimada que exceda de 35 a 40 mmHg debe considerarse elevada, lo que se correlacionaría aproximadamente con una velocidad regurgitante tricúspidea >2,9 m/seg (**figura 20**). Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía Doppler para detectar HAP varía con la PASP estimada o la presión ventricular derecha (otro método para estimar la PASP)(116).

Cuando la ecocardiografía Doppler sugiere HP, es necesario realizar un cateterismo cardíaco derecho para confirmar una presión sistólica de la arteria pulmonar elevada y excluir una disfunción ventricular izquierda oculta.

Figura 20 - Cambios ecocardiográficos en HP.



Representación esquemática de los cambios ecocardiográficos bidimensionales y Doppler en la hipertensión pulmonar grave. Los principales hallazgos son agrandamiento del ventrículo derecho (RVE), hipertrofia del ventrículo derecho (RVH), agrandamiento de la aurícula derecha (RAE), insuficiencia tricuspídea funcional (IT) con un chorro regurgitante de alta velocidad por Doppler (chorro TR) y una muesca mesosistólica en el trazado del flujo Doppler de la arteria pulmonar (flujo PA). El tabique interventricular se desplaza hacia la cavidad ventricular izquierda, lo que produce un aplanamiento del tabique ventricular, particularmente durante la sístole; este aplanamiento es más evidente en la vista de la cavidad ventricular izquierda(117)

Adaptado de: Otto C. Cardiomyopathies, hypertensive and pulmonary heart disease. In: Textbook of Clinical Echocardiography, Otto C, Pearlman AS (Eds), Saunders, Philadelphia, 1995.(117)

7.5-2 Ecocardiografía de esfuerzo: Se ha propuesto como método para detectar en los pacientes la hipertensión pulmonar temprana. Sin embargo, los aumentos inducidos por el ejercicio en las estimaciones Doppler de PASP en la ES son multifactoriales y no específicos de la ES-HAP. (118)

7.6 Cateterismo cardíaco derecho (CCD): La evaluación para la sospecha de HAP en pacientes con ES es la misma que para otros tipos de HAP, y el CCD sigue siendo

el estándar de oro para el diagnóstico si se sospecha ES-HAP según las siguientes características:

- Síntomas y/o signos de HP: aunque los pacientes en quienes se sospecha HP pueden proceder directamente al CCD, generalmente se realiza un ecocardiograma antes del cateterismo para evaluar las causas cardíacas de HP, la función del ventrículo derecho y la válvula tricúspide.
- Ecocardiograma con evidencia de HP (disfunción ventricular derecha o aumento de la presión arterial pulmonar sistólica estimada en reposo o con ejercicio).

El diagnóstico de HAP en ES se confirma cuando la presión arterial pulmonar media (PAP) es mayor de 20 mmHg en reposo (medida por el CCD), la presión capilar pulmonar enclavada es menor o igual a 15 mmHg y la resistencia vascular pulmonar periférica es ≥ 2 unidades Wood en un paciente sin otras etiologías de HP (41).

En el momento del CCD, se mide la gravedad de la HP y, en algunos casos, la respuesta aguda a los vasodilatadores para guiar las opciones de tratamiento. La sospecha de HAP-ES no debe tratarse sin realizar primero un CCD.

7.7 Ultrasonografía pulmonar (USP): La USP ha ocupado un rol fundamental en patologías reumatológicas dado que es un método libre de radiación (119), es una técnica de imágenes costo- efectiva, no invasiva y accesible, que el médico puede utilizar para evaluar la actividad de la enfermedad, cambios estructurales y eficacia terapéutica en relación patologías reumáticas.

En los últimos años se ha incrementado el interés en el uso potencial del US para evaluar diferentes órganos blanco, comprometidos en ES.

se ha puesto en evidencia el posible rol del USP en la evaluación del grado de fibrosis intersticial pulmonar (extensión y cuantificación), incluso en etapas tempranas, ya que se demostró que tiene un alto valor predictivo negativo, según algunos estudios.(120)

Las lesiones ecográficas elementales en la FPI son las líneas B, que consisten en colas de cometas generadas por la reflexión del haz de ultrasonido en los septos interlobulares subpleurales engrosados. Se evidencian como líneas verticales e hiperecogénicas que surgen de la línea pleural(119). Estas líneas son detectables entre los espacios intercostales de pulmón.

Varios autores describen que las líneas B fueron más frecuentes en la forma difusa que en la forma limitada de ES, aunque algunos han sugerido que estas son demasiado poco confiables, subjetivas, difíciles de cuantificar, y que no son específicas, ya que su presencia depende de la configuración, la frecuencia y la técnica del ecografo(121).

No hay consenso sobre cómo cuantificar la EPI con US con sistemas de puntuación cuantitativos o semicuantitativos.(122) Solo permite evaluación de áreas subpleurales. La vasculatura bronquial, pequeños nódulos alrededor de las arterias bronquiales, el signo del vidrio esmerilado profundo, ganglios linfáticos mediastínicos

y las lesiones intersticiales engrosadas y distorsionadas en el tejido pulmonar profundo, no puede detectarlo fácilmente. (123).

Recientemente se ha realizado un metaanálisis de nueve estudios, con un total de 888 participantes, el cual mostro que la ecografía pulmonar tiene una alta precisión diagnóstica. Los datos combinados mostraron una alta sensibilidad general (94%) y una especificidad algo menor (64%), lo que significa que identifica con mucha precisión a los pacientes verdaderamente negativos para EPI, mientras que los hallazgos positivos deben evaluarse más a en profundidad mediante la TCAR(124).

Dentro de la mayoría de los estudios realizado, coinciden que el punto de corte de más de cinco líneas B detectadas en total se considera positivo. Mientras que Tardella et al.(125) Y Gargani et al (126) , sugieren que el punto de corte óptimo sería más de 10 líneas B detectadas en total (con una especificidad y una sensibilidad superior al 90%).

Sin embargo, como la EPI suele ser difusa, para un enfoque más preciso sería una evaluación más completa y exhaustiva, especialmente para el cribado de pacientes con ES (127).

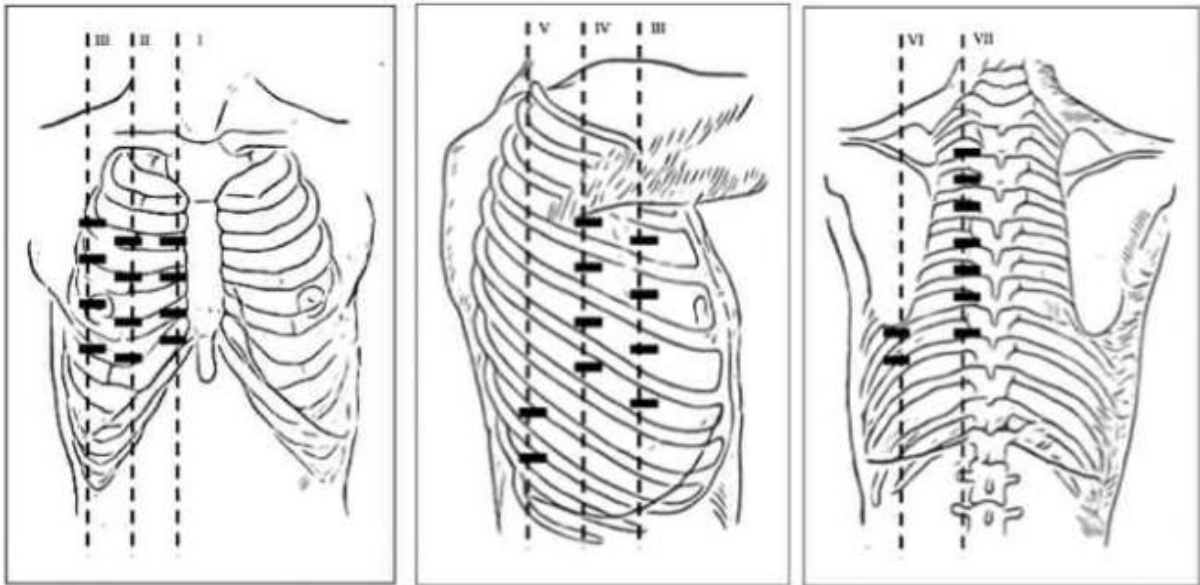
Es necesario estandarizar el protocolo US en la evaluación de EPI y realizar más estudios a gran escala para evaluar los beneficios de la detección US y la evaluación de la gravedad.

Para correlacionar con precisión la ecografía con los hallazgos de la TCAR, se utiliza la siguiente puntuación semicuantitativa, basada en la puntuación de Warrick(128) :

[0 = normal (0 puntos); 1 = leve (< 8 puntos); 2 = moderado (de 8 a 15 puntos) y 3 = marcado (> 15 puntos)

Una puntuación de US simplificada fue creada, que incluía la evaluación de 14 espacios intercostales bilateralmente. Para la parte anterior del tórax: el segundo espacio a lo largo de las líneas paraesternales, el cuarto espacio a lo largo de la línea medio-clavicular, axilar anterior y axilar media; para la región posterior del tórax: el octavo espacio a lo largo de la línea paravertebral, subescapular y líneas axilares posteriores. **(Figura 21 y 22)**(125)**(Tabla 8)**(120)

Figura 21: Espacios evaluados mediante ecografía (125)



I: línea paraesternal; II: línea media clavicuar; III: línea anteroaxilar; IV: línea medial-axilar; V: línea posterior-axilar; VI: línea subescapular; VII: línea paravertebral.

Tabla 8

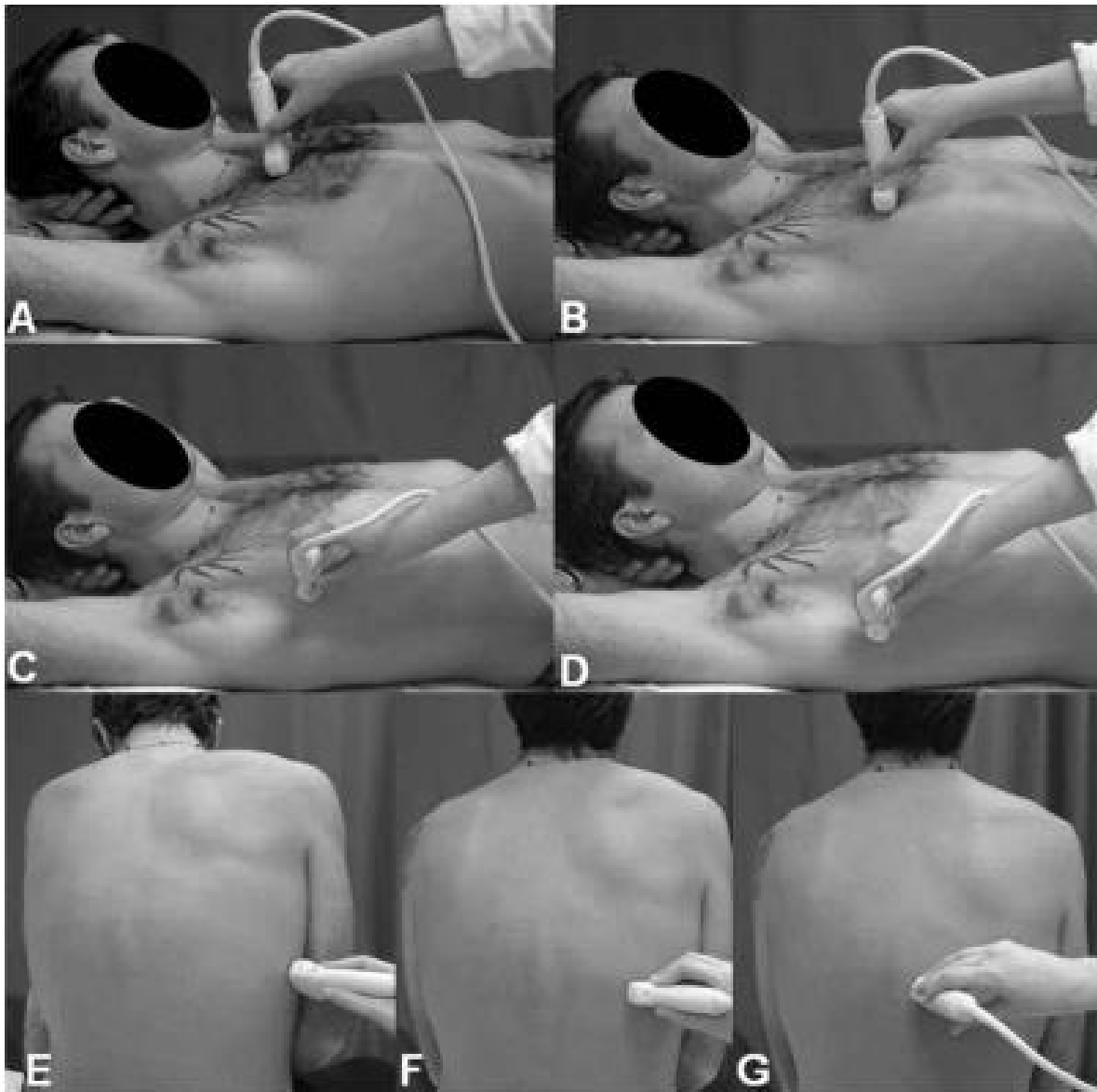
Anatomical sites assessed by comprehensive and simplified US B-lines assessment					
Anatomical lines		Comprehensive US B-lines assessment		Simplified US B-lines assessment	
		Right	Left	Right	Left
ANTERIOR	para-sternal	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th LIS	2 nd LIS	2 nd LIS
	mid-clavicular	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th LIS	4 th LIS	4 th LIS
	antero axillary	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th LIS	4 th LIS	4 th LIS
	mid-axillary	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th LIS	4 th LIS	4 th LIS
	paravertebral	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th , 6 th , 7 th , 8 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th , 6 th , 7 th , 8 th LIS	8 th LIS	8 th LIS
POSTERIOR	sub-scapular	7 th , 8 th LIS	7 th , 8 th LIS	8 th LIS	8 th LIS
	Posterior axillary	7 th , 8 th LIS	7 th , 8 th LIS	8 th LIS	8 th LIS

LIS, lung intercostal spaces; US, ultrasound.

Fuente: Marwin G Et al(129)

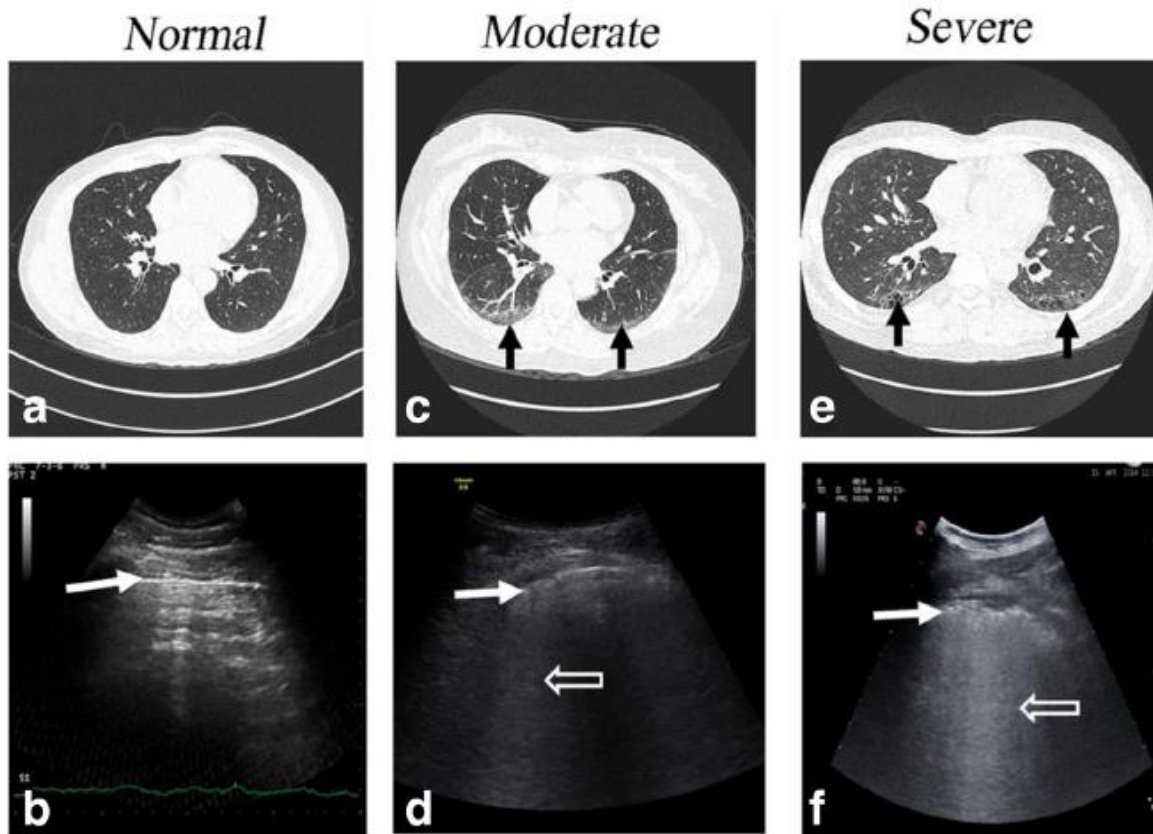
Se encontró correlación significativa entre la evaluación simplificada mediante US y los hallazgos de TAC en la cuantificación y la extensión de la FPI. **(Figura 23)**

Figura 22 - Posiciones de los pacientes que muestran los puntos exactos donde se colocó la sonda ecográfica.



A. Segundo espacio intercostal izquierdo a lo largo de la línea paraesternal. **B.** Cuarto a lo largo de la línea media clavicular. **C.** Cuarto a lo largo de la línea axilar anterior. **D.** Cuarto a lo largo de la línea axilar media. **E.** Octavo a lo largo de la línea axilar posterior. **F.** Octavo a lo largo de la línea subescapular. **G.** Octavo a lo largo de la línea paravertebral.

Figura 23 - Diferencia entre patrones Tomográficos y Ultrasonografía (127)



A. Normal. **B.** US: línea pleural normal (flecha blanca). No hay líneas B visibles. **C.**TCAR: opacidad en vidrio esmerilado (flecha negra). **D.** US: línea pleural borrosa e irregular (flecha blanca) y múltiples líneas B (flecha blanca vacía). **E.** TCAR: panal de abeja (flecha negra). **F.**US: línea pleural borrosa e irregular (flecha blanca) y múltiples líneas B (“pulmón blanco”, flecha blanca vacía).

8. Diagnostico:

Los criterios de clasificación para esclerosis sistémica surgen en 1980 a partir del colegio americano de Reumatología, en donde la intención de estos no es ayudar en el diagnóstico de la esclerosis sistémica temprana en el paciente individual, sino más bien para establecer un estándar para enfermedad definida y permitir la comparación de grupos de pacientes de diferentes centros. Estos criterios fueron diseñados para ayudar en la evaluación adecuada, de los resultados de la investigación clínica y los ensayos terapéuticos(130). Sin embargo, un importante porcentaje de pacientes con subtipo de enfermedad limitada, así como aquellos con esclerodermia temprana no eran detectados con estos criterios.

Luego en 1988, LeRoy ha propuesto nuevas herramientas diagnósticas, como son los autoanticuerpos específicos y la capilaroscopia, que en 2001 junto a Medsger, establecen nuevos criterios para aumentar la sensibilidad y detectar en forma más temprana de la enfermedad (131).

Debido a la baja sensibilidad de los criterios de 1980 y al avance en el conocimiento sobre la ES, la ACR y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) establecieron un comité para proporcionar una propuesta conjunta de nuevos criterios de clasificación en 2013.

Los objetivos eran desarrollar criterios que abarquen un espectro más amplio de la enfermedad, incluidos pacientes en etapa temprana y en la etapa tardía; manifestaciones vasculares, inmunológicas y fibróticas; que sean factibles de utilizar en la práctica diaria; que cumplan con los criterios utilizados para el diagnóstico de ES (130).

Los nuevos criterios de clasificación determinan al engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas, como único criterio suficiente para determinar clasificación, siempre que no se deba a otra causa (traumatismo, lesión).

La puntuación máxima posible es diecinueve, y pacientes con una puntuación de mayor e igual a nueve están clasificados como ES.

Los siete criterios para evaluar son: (Tabla 9) (132)

Engrosamiento de la piel de los dedos (solo cuenta la puntuación más alta)

- **Dedos hinchados:** Aumento difuso de tejido blando de los dedos que se extiende más allá de los límites normales de la capsula articular.
- **Esclerodactilia** (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales). Engrosamiento o endurecimiento de la piel que no se debe a cicatrices después de una lesión, traumatismo, etc.

Lesiones en la punta de los dedos

- **Úlcera digital:** Úlceras o cicatrices distales o en la articulación interfalángica proximal, que no pertenece a traumatismo.
- **Cicatrices como picaduras en yemas de dedos:** Las cicatrices digitales son áreas deprimidas en las puntas de los dedos como resultado de isquemia, de causa no traumática ni exógenas.

Telangiectasia: Son vasos sanguíneos superficiales dilatados maculares visibles, que colapsan con la presión y se llenan lentamente cuando la misma se libera. Las telangiectasias en Esclerodermia son redondas, bien delimitadas y se encuentran en las manos, los labios, el interior de la boca y/o son grandes telangiectasias en forma de estera. Se distingue de los angiomas en araña que se llenan rápidamente.

Capilares ungueales anormales: Capilares agrandados y/o pérdida de capilares con o sin hemorragias peri capilares en el pliegue ungueal.

Enfermedad Pulmonar

- **Hipertensión arterial pulmonar:** Diagnosticada mediante cateterismo cardíaco derecho según las definiciones estándar.
- **Enfermedad pulmonar intersticial:** Fibrosis pulmonar observada en TC de alta resolución o radiografía de tórax, más acentuada a nivel basal de los pulmones, o aparición de crepitantes en forma de "Velcro" en la auscultación, que no se deben a otra causa, como, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva.

Fenómeno de Raynaud: Debe ser informado por un médico y presentar al menos un cambio de color de 2 fases en los dedos de las manos y, a menudo, de los pies, que consiste en palidez, cianosis y/o hiperemia reactiva en respuesta a la exposición al frío o a una emoción; Por lo general, una fase es la palidez.

Autoanticuerpos relacionados con la ES:

- Anticentrómero
- Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70)
- Anti-ARN polimerasa III

Tabla 9 - Criterios del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea Contra el Reumatismo para la clasificación de la esclerosis sistémica

Item	Sub-item(s)	Weight/ score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)	–	9
Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>)	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

*These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a systemic sclerosis study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (eg, nephrogenic sclerosing fibrosis, generalised morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

†The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite systemic sclerosis. SSc, systemic sclerosis.

Fuente: Van den Hoogen F et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2013) 72(11) 1747-1755.

Para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en esclerodermia, es crucial realizar una evaluación integral del paciente que incluya historia clínica detallada, exploración física y pruebas diagnósticas específicas (serológicas e imágenes).

Es necesario confirmar el diagnóstico de esclerodermia sistémica o limitada mediante criterios clínicos y serológicos (131), dado que la afectación pulmonar se produce más frecuentemente en los primeros años de la enfermedad, y muy rara vez algunos pacientes presentan primero compromiso pulmonar y posteriormente hallazgos clínicos, como fenómeno de Raynaud, esclerodactilia o autoanticuerpos positivos.

El gold standard siguen siendo los hallazgos patológicos en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax, en un paciente con ES conocida y la exclusión de otras etiologías de enfermedad parenquimatosa pulmonar, como insuficiencia cardíaca, toxicidad pulmonar inducida por fármacos, aspiración recurrente o enfermedad vascular pulmonar.

Una vez que se identifica la EPI en la TCAR, el patrón radiográfico generalmente se puede utilizar para determinar el tipo de afectación, la más común de EPI asociada a la ES como la neumonía intersticial no específica fibrótica u otro tipo de EPI, como la neumonía intersticial habitual.

La TCAR además parece predecir la progresión de la enfermedad y la mortalidad. La presencia de fibrosis pulmonar radiológica en pacientes con ES al inicio confiere un mayor riesgo de mortalidad incluso entre aquellos con una capacidad vital forzada preservada (133). Se demostró que los cambios de la TCAR que afectan a >20 por ciento del pulmón son predictores de mayor mortalidad (134,135).

9. Tratamiento

En la mayoría de los pacientes con EPI en ES, la lesión pulmonar se caracteriza por un patrón denominado, neumonía intersticial no específica (NSIP)(94). Histopatológicamente la NSIP presenta diversos grados de inflamación y fibrosis pulmonar, siendo algunas formas predominantemente inflamatorias (NSIP celulares) y otras predominantemente fibróticas (NSIP fibrótico). Los pacientes con NSIP más fibróticos tienen peor pronóstico que aquellos con NSIP celulares(136).

Una minoría de pacientes con EPI en ES tiene un patrón histopatológico de UIP(94), que es el más frecuente asociado con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Este patrón es distintivo debido a la presencia de focos fibroblastos dispersos, distribución heterogénea de áreas de fibrosis densa, baja inflamación y cambios en panal de abeja. Si bien la neumonía intersticial usual (UIP) es menos común, cuando está presente se relaciona con peor pronóstico(137).

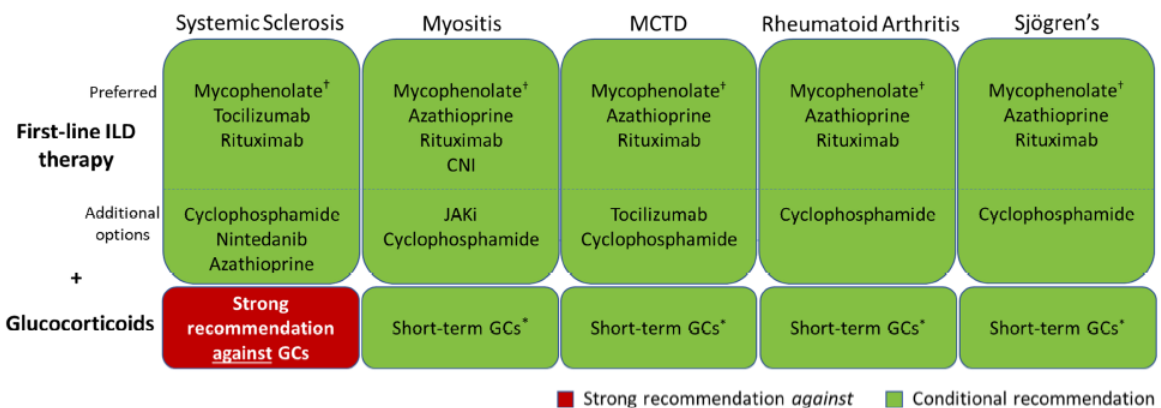
Actualmente se desconoce cuál es el tratamiento óptimo para EPI en ES, si nos basamos en la mejor evidencia disponible, se recomienda iniciar terapia

inmunomoduladora en pacientes sintomáticos y que presenten características con alta probabilidad de progresión (**Tabla 10**) (138) .

Las últimas guías desarrolladas por el colegio americano de reumatología (ACR) en conjunto con el colegio americano de medicina torácica (CHEST) proponen como primera línea de tratamiento a micofenolato de mofetilo por sobre ciclofosfamida debido a su mejor perfil de seguridad y eficacia comparable (**Figura 24**). Otra alternativa como recomendación condicional es Tocilizumab que puede considerarse en pacientes con contraindicaciones o intolerancia a la ciclofosfamida y micofenolato.

Si bien incluyen como recomendación condicional dentro de la primera línea a rituximab y nintedanib, dado los costos y accesibilidad de los mismo, se reservan para tratamiento de progresión de enfermedad.

Figura 24 - Tratamiento de primera línea propuesto por ACR/CHEST para tratamiento de EPI

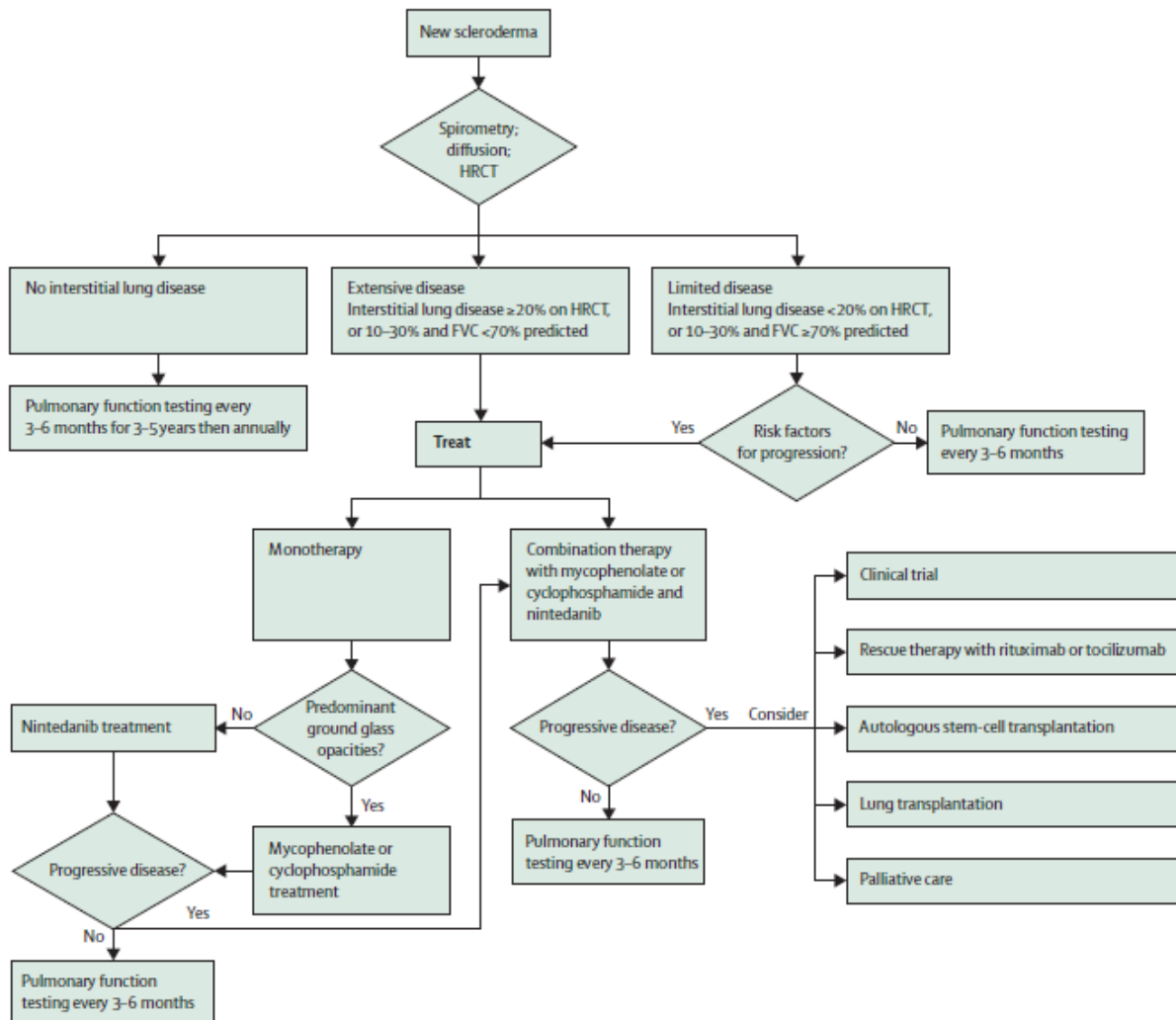


Fuente: 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases(139).

EL inicio de terapia inmunomoduladora suele ser un desafío, dado que no se han establecido criterios precisos para inicio de esta, las toxicidades pueden ser significativas y teniendo en cuenta que muchos pacientes presentan enfermedad estable o de progresión lenta, elegir el tratamiento adecuado, implica evitar agentes potencialmente tóxicos y tratar a aquellos con mayor probabilidad de progresar.

Se cree que es más probable que se beneficien del tratamiento si se inicia temprano en el curso de la enfermedad, antes de que se produzca una pérdida significativa de la función pulmonar (140). En aproximadamente la mitad de los pacientes con EPI debido a ES avanzada, la disminución más rápida de la capacidad vital forzada (FVC) ocurre dentro de los primeros 3 años de su aparición, lo que indica que la lesión pulmonar y la fibrosis pueden ser complicaciones tempranas(141). (**Figura 25**).

Figura 25: Algoritmo de tratamiento sugerido para EPI-ES



Fuente: Perales A, et al(20).

Las características relacionadas con la progresión de EPI incluyen:

- **Duración de enfermedad:** Los pacientes con EPI-ES temprana, suelen tener inflamación activa y responder a tratamientos con agentes inmunomoduladores con respecto a aquellos con enfermedad de larga evolución(141). Si bien no hay consenso sobre cómo definir la enfermedad temprana, generalmente se refiere a los 12 a 24 meses desde el diagnóstico de ES antes de que se establezca fibrosis irreversible. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que pacientes con enfermedad temprana, el compromiso pulmonar puede mostrar progresión incluso cuando está presente por más de cuatro años (142).
- **Función pulmonar:** Actualmente no se han establecido parámetros específicos de pruebas de función pulmonar como indicadores de inicio de terapia en la EPI-ES. Estudios demuestran que un empeoramiento de la

función pulmonar (una caída del 10% de FVC o la capacidad de difusión de monóxido de carbono [DLCO]) es una condición para definir como enfermedad progresiva para la cual se debe considerar el inicio del tratamiento.

Sin embargo, una proporción de pacientes con EPI-ES tendrá una función pulmonar normal a pesar de la evidencia de EPI en la TCAR (143).

- **Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax:** La extensión de pulmón afectado por EPI se puede evaluar mediante TCAR y parece predecir la progresión de la enfermedad y la mortalidad. La presencia de fibrosis pulmonar radiológica en pacientes con ES al inicio del diagnóstico confiere un mayor riesgo de mortalidad incluso entre aquellos con una capacidad vital forzada preservada (133). Los cambios que afectan a más de un 20 por ciento del pulmón son predictores de una mayor mortalidad (144). El hallazgo de panalización generalizada con EPI-ES, sugiere fibrosis avanzada que es poco probable que mejore con terapia inmunomoduladora.

Tabla 10 -Características de mayor probabilidad de progresión de EPI en ES

Duración de la enfermedad <4 años
Esclerosis sistémica cutánea difusa
Pruebas de función pulmonar
CVF <65%
DLCO <55%
TAC de alta resolución
Enfermedad pulmonar intersticial que afecta >20% del pulmón
Serología
Anticuerpos anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70)

FVC: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; SpO₂ : saturación de oxígeno; 6MWT: prueba de marcha de seis minutos; HRCT: tomografía computarizada de alta resolución.

Fuente: Nihtyanova Et al. (138)

Una vez que se decide comenzar tratamiento de la EPI, las recomendaciones, como se mencionó anteriormente, sugieren utilizar micofenolato de mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida como tratamiento inicial según la evidencia de una eficacia comparable y un mejor perfil de efectos secundarios para los pacientes (145), dado que no se encontró diferencias significativas en la función pulmonar, pero sí una mejor tolerancia del MMF.(145)

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. (FDA) aprobó el tocilizumab para retardar el deterioro de la función pulmonar en pacientes con EPI-ES y tiene un perfil de seguridad relativamente favorable. El mismo puede considerarse como una alternativa al micofenolato en el tratamiento inicial. En cuanto a Rituximab también puede considerarse como una alternativa al micofenolato, sin embargo, en la práctica clínica, a menudo se utiliza como un “tratamiento de rescate” más que como un fármaco de primera línea para EPI en ES.

La azatioprina es inferior a la ciclofosfamida en el tratamiento de la EPI-ES y generalmente se usa sólo cuando no se toleran otros tratamientos iniciales.

Micofenolato de mofetilo: Es un profármaco del ácido micofenólico (MPA), un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (146,147), enzima implicada en la síntesis de nucleótidos de guanosina(148). Produce inhibición de la proliferación de linfocitos T y B por lo que se usa ampliamente para tratar manifestaciones extrapulmonares de ES y otras enfermedades reumáticas(148). También se ha descubierto que el MPA inhibe el factor de crecimiento transformante por lo que reduce la fibrosis intersticial(149).

La dosis objetivo de MMF suele ser de 1,5 a 3 g por día, generalmente administrada en dos dosis divididas (145). Comenzar con una dosis más baja puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal del MMF. En la práctica clínica, el aumento de la dosis de MMF suele realizarse durante 4 a 6 semanas, dependiendo de la dosis objetivo. La dosis máxima de MMF debe reducirse en pacientes con enfermedad renal terminal. Muchas interacciones medicamentosas pueden afectar las concentraciones séricas, en particular, los inhibidores de la bomba de protones, los antiácidos y los suplementos minerales, que se utilizan con mucha frecuencia en pacientes con ES, que pueden interferir con la absorción. Las dosis de antiácidos y suplementos minerales deben separarse al menos 2 horas de las dosis de MMF.

Se desconoce la duración óptima de tratamiento con MMF, la mayoría de los expertos, consideran continuar durante varios años como terapia de mantenimiento en pacientes que muestran una estabilización de la función pulmonar.

Hay que realizar monitoreo tras el inicio de terapéutica por riesgo a supresión medular y síntomas gastrointestinales, que son los efectos adversos mayormente reportados. Se debe realizar laboratorio una o dos semanas después del inicio de tratamiento y periódicamente durante el aumento de la dosis. Si no hay evidencia de citopenias, los controles hematológicos se llevan a cabo de seis a ocho semanas.

Los síntomas gastrointestinales, como náuseas, diarrea y calambres abdominales, son frecuentes, pero pueden mejorar con dosis divididas (tres a cuatro veces al día) o una reducción en la dosis diaria total. El micofenolato sódico con cubierta entérica puede ser una alternativa, pero requiere un ajuste de la dosis.

Se debe evitar el uso durante el embarazo por mayor riesgo de aborto espontáneo y anomalías congénitas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos

anticonceptivos. Además, el MMF se excreta en la leche materna y está contraindicado en mujeres lactantes.

Los inmunomoduladores como tocilizumab y ciclofosfamida se pueden utilizar como terapia inicial alternativa. En comparación con el placebo, se demostró que tocilizumab reduce el deterioro de la función pulmonar. La ciclofosfamida tiene una eficacia similar al MMF, pero es significativamente más tóxica. La azatioprina se ha utilizado durante muchos años en pacientes con EPI-ES para quienes otros fármacos no son adecuados o son intolerables, aunque es probable que tenga un peor resultado.

Tocilizumab: Es un anticuerpo humanizado anti-receptor de interleucina (IL)-6 que se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes y la artritis idiopática juvenil poliarticular. En la ES, la IL-6 circulante elevada predice la progresión de la EPI, lo que sugiere un posible beneficio terapéutico del antagonismo de la IL-6 (150).

Fue aprobado por la FDA en 2021 para ralentizar la tasa de deterioro de la función pulmonar en la EPI ES. Esta aprobación se basó en los resultados de focuSSced trial de fase III (151), que demostró mejoras en la fibrosis de la piel que no fueron estadísticamente significativas en comparación con el placebo; sin embargo, hubo menos disminución en la función pulmonar y cambios cuantitativos en la TC.

El mecanismo del efecto anti fibrótico del tocilizumab podría atribuirse a la interferencia entre la IL-6 y mediadores profibróticos más convencionales como el TGF β .

Cabe destacar que no se utiliza para tratar la enfermedad cutánea de la ES. En contra partida podemos decir que no se ha comparado directamente con MMF.

Este tratamiento puede ser una alternativa razonable al MMF como terapia inicial para pacientes con ES difusa temprana y EPI, en particular aquellos que no pueden tomar MMF y tienen signos tempranos de progresión de EPI o afectación musculoesquelética significativa.

La dosis es de 162 mg por vía subcutánea una vez a la semana.

Antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab, se debe descartar infección tardía por Mycobacterium tuberculosis. Se deben realizar hemograma completo, mediciones de alanina aminotransferasa (ALT) / aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes del tratamiento, de 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento, y posteriormente cada 3 meses.

No se recomienda el uso de tocilizumab durante el embarazo. Los efectos secundarios más comunes asociados con el mismo son infección del tracto respiratorio superior, cefalea, hipertensión arterial, elevación de transaminasa y reacciones en el lugar en el sitio de inyección. Es posible que sea necesario interrumpir la administración si se observan anomalías de laboratorio como

neutropenia, trombocitopenia o enzimas hepáticas elevadas. Se debe evitar la administración de vacunas vivas durante el tratamiento.

Ciclofosfamida: la ciclofosfamida (CYC) es una alternativa de tratamiento óptima para la EPI-ES, pero en contra partida con MMF y tocilizumb, presenta mayor riesgo de eventos adversos relacionados (145). Se prefiere la administración intravenosa mensual durante 6 meses a la administración oral diaria durante 12 meses para el tratamiento de EPI-ES.

La terapia intravenosa tiene dosis acumulativas más bajas, efectos secundarios menos frecuentes y asegura una hidratación adecuada antes de la administración (para reducir el riesgo de toxicidad en la vejiga).

Después de completar el tratamiento con ciclofosfamida, se debe pasar a tratamiento de mantenimiento con agentes menos tóxicos (como ácido micofenólico o tocilizumab).

El primer ensayo que estudio el tratamiento de CYC en EPI-ES fue “Scleroderma Lung Study” (SLS-1)(152), Es el único ensayo controlado aleatorio (ECA), que comparo CYC con placebo. Se administró ciclofosfamida en una dosis de hasta 2 mg/kg por día o placebo durante 1 año. Los pacientes del grupo de tratamiento mostraron menos disnea, engrosamiento de la piel, una mejor capacidad funcional, y mejores puntuaciones en algunos componentes del cuestionario de calidad de vida SF-36. Además, hubo una mejora pequeña (2,5%) pero estadísticamente significativa en la CVF en comparación con el placebo. El beneficio pareció ser mayor en aquellos con enfermedad pulmonar más extensa. Más allá de las mejoras en los síntomas, el análisis TCAR también mostró que la ciclofosfamida se asoció con puntuaciones fibróticas más bajas(153). Sin embargo, los efectos secundarios fueron relativamente comunes en el grupo de tratamiento, con un beneficio modesto, y a los 2 años de seguimiento, en consecuencia, la administración oral, fue reemplazada por la forma intravenosa debido al perfil de toxicidad más bajo asociado con esta vía.

La escasez de beneficios sostenidos después de suspender CYC en el estudio SLS-I proporcionó un impulso para identificar una estrategia a largo plazo menos tóxica para evitar la progresión de la enfermedad (154), por lo cual surge El ensayo SLS-II, comparando MMF con CYC(155). El mismo proporcionó a los médicos un tratamiento igualmente eficaz para la EPI-ES con MMF, en ausencia de toxicidad significativa o problemas de fertilidad a largo plazo asociados con la CYC.

La mayoría de los pacientes de cada grupo tuvieron una mejora en la FVC durante el estudio, y en aquellos con un cambio positivo en la FVC, la mejora promedio fue del 7 al 8%. También se observaron efectos beneficiosos en resultados secundarios como la puntuación cutánea de Rodnan modificada y disnea.

A diferencia de SLS-1, el efecto del tratamiento persistió a los 2 años en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a ciclofosfamida durante 1 año seguido de placebo. Sin embargo, después de controlar las puntuaciones iniciales de FVC

previstas y de fibrosis cuantitativa, no hubo diferencias durante 24 meses entre los brazos de ciclofosfamida de SLS-1 y SLS-2(156).

Las puntuaciones de fibrosis de la TCAR se redujeron en ambos grupos en igual medida, y los pacientes que tenían la fibrosis más grave al inicio del estudio obtuvieron el mayor beneficio. En particular, la proporción de pacientes que informaron tos frecuente se redujo en más del 40% durante el período de tratamiento (154).

Los datos favorecieron al micofenolato sobre la ciclofosfamida, y menos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos secundarios, muerte o fracaso del tratamiento. Finalmente, tanto la DLCO como la DLCO dividida por el volumen alveolar tendieron a mejorar en el grupo de micofenolato, lo que sugiere un efecto potencial sobre la remodelación vascular(157).

La evidencia sobre el uso de ciclofosfamida en la EPI-ES es mixta tanto para estudios orales como intravenosos. Sugieren que la ciclofosfamida tiene efectos modestos en pacientes con ES con enfermedad pulmonar sintomática temprana (145) (158,159).

Durante el tratamiento hay que monitorear mensualmente el recuento de glóbulos blancos, la función renal y el análisis de orina, dado que tiene efectos tóxicos potenciales a corto y largo plazo, que incluyen infertilidad, infecciones oportunistas, cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga, neutropenia e interacciones farmacológicas adversas (160). Las pacientes deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces para prevenir el embarazo durante el tratamiento.

Los inmunodeprimidos presentan mayor riesgo de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), por lo tanto, se sugiere profilaxis contra la PCP, durante el tratamiento.

Azatioprina: La zatioprina es un agente inmunosupresor que inhibe la síntesis de purinas y la replicación del ADN en los linfocitos y se usa ampliamente como terapia de segunda línea en la EPI fibrosante (161).

Se ha demostrado que después de la inducción intravenosa de CYC estabiliza o mejora la función pulmonar tanto en un estudio retrospectivo de 2008 como en el ensayo aleatorizado de Alveolitis fibrosante en esclerodermia (FAST)(162).

Parece ser menos eficaz como terapia de inicio para la EPI-ES que la ciclofosfamida y, por extensión, el MMF, aunque no se ha comparado directamente con MMF(163).

Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar la presencia de deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT). Esta confiere un mayor riesgo de inmunosupresión potencialmente mortal con el tratamiento con azatioprina. Por lo general, se realizan un hemograma completo y pruebas de función hepática a los 10 días, mensualmente durante los primeros meses de tratamiento y luego cada tres meses una vez que se logra una dosis estable.

Después del tratamiento inicial, la terapia inmunomoduladora generalmente se continúa durante varios meses o años. Se desconoce cuál es el agente óptimo y la

duración de la terapia de mantenimiento. Una razón para el tratamiento a largo plazo es que las mejoras de la función pulmonar asociadas con la ciclofosfamida parecen disminuir 12 meses después de la interrupción del tratamiento activo (164). Aunque se ha demostrado que tanto CYC como MMF mejoran la función pulmonar durante hasta 24 meses, las tasas de supervivencia a largo plazo fueron similares para los grupos de CYC/placebo y de MMF/CYC (145) (163). Los datos de observación y la experiencia clínica respaldan el uso de MMF, generalmente en dos dosis divididas, como agente de mantenimiento o azatioprina. (165)(166)

9.1 Enfermedad progresiva

Se han utilizado diversos fármacos para pacientes con ES que experimentan una pérdida progresiva de la función pulmonar a pesar de los tratamientos anteriormente mencionados (**Figura 26**). Antes de cambiar a otros para EPI-ES, deben ser reevaluados para estudiar las posibles razones de la falta de mejoría clínica, como complicaciones de otras enfermedades (neumonía por aspiración, enfermedad pleural o pericárdica, hipertensión pulmonar) o enfermedades comórbidas como, enfermedad tromboembólica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Para definir enfermedad progresiva como tal, la Sociedad Torácica Estadounidense (ATS) propone al menos dos de los tres criterios siguientes (167):

- Desmejora de síntomas respiratorios (disnea o tos).
- Disminución significativa de la función pulmonar mayor o igual al 5% de disminución absoluta de la capacidad vital forzada [FVC] o mayor o igual al 10 % de disminución absoluta de la capacidad de difusión [DLCO] ajustada por hemoglobina.
- Evidencia radiográfica de progresión de enfermedad.

En el caso de aquellos, en los que la enfermedad progresa a pesar de los tratamientos inmunomoduladores, las guías sugieren agregar Nintedanib o Rituximab (139). Los pacientes con más características inflamatorias en las imágenes pueden beneficiarse con Rituximab, mientras que aquellos con más características de fibrosis pueden beneficiarse con Nintedanib.

En la práctica, la combinación de micofenolato y nintedanib suele ser mal tolerada (normalmente debido a la diarrea) y con frecuencia se emplean reducciones de dosis.

Los pacientes con enfermedad progresiva y sin contraindicaciones deben ser sometidos a evaluación para trasplante de pulmón.

Nintedanib: Es un inhibidor de múltiples tirosina quinasas, retarda la progresión de la enfermedad en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y está aprobado por la FDA de EE. UU. para su uso en FPI(168), EPI fibrosante progresiva (169) y EPI-ES (170).

El ensayo SENSICIS(171), fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con EPI asociada con esclerosis sistémica. Ha demostrado un beneficio con nintedanib en el tratamiento de la EPI-ES, con una tasa reducida de pérdida de FVC (170)(172)y

puede retardar la progresión; Presenta efectos antifibróticos, antiinflamatorios y de remodelación vascular en varios modelos animales que se asemejan a aspectos de la esclerosis sistémica, la EPI asociada con la esclerosis sistémica y otras EPI fibrosantes; Sin embargo, se desconocen los pacientes con EPI-ES con mayor probabilidad de beneficiarse con nintedanib, y el momento óptimo de inicio y duración del tratamiento.

Otro ensayo fue el INBUILD llevado a cabo en pacientes con fibrosis pulmonar progresiva. Un estudio doble ciego y controlado con placebo, asignados aleatoriamente pacientes con enfermedad pulmonar fibrosante que afectaba a más del 10% del volumen pulmonar en una tomografía computarizada (TC) de alta resolución para recibir nintedanib en una dosis de 150 mg dos veces al día o placebo. Todos los pacientes cumplían los criterios de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial en los últimos 24 meses a pesar del tratamiento y tenían una FVC de al menos el 45% del valor previsto y una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono que oscilaba entre 30 a 80% menos del valor previsto. La aleatorización se estratificó según el patrón fibrótico UIP u otros patrones en la TC de alta resolución.(173)

Como resultado se observó que la tasa anual de disminución de la FVC fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron nintedanib que entre los que recibieron placebo. Al igual que en SENSICIS La diarrea fue el evento adverso común.

También puede ser un tratamiento alternativo para la EPI-ES en pacientes que no pueden tomar MMF o ciclofosfamida. Sin embargo, no se ha determinado si es apropiado iniciar el tratamiento de la EPI-ES con nintedanib como monoterapia o como tratamiento inicial combinado.

La dosis de nintedanib es de 150 mg dos veces al día. Previo al inicio de tratamiento se deben evaluar función hepática; Aquellos que presentan insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh B o C) no deben iniciar nintedanib(174). Es importante destacar que puede causar daño fetal, por lo tanto, se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil y utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el mismo (174).

Si bien nintedanib no afecta la eficacia de los anticonceptivos orales, la diarrea o los vómitos pueden alterar absorción, lo que puede requerir el uso de un método anticonceptivo alternativo. Se debe evitar la concepción hasta al menos tres meses después de la última dosis de nintedanib.

Rituximab: Es un anticuerpo monoclonal que actúa contra los linfocitos B CD20 positivos, lo que provoca una disminución prolongada de las células B circulantes, demostró una disminución en los títulos de autoanticuerpos en pacientes con esclerodermia durante tratamiento a largo plazo y disminución de niveles de IL-6. También se evidenció Cambios en la biopsia de piel en pacientes con esclerodermia, junto con reducción de citoquinas (175). Según los resultados de diversos ensayos

clínicos, el rituximab puede ser una opción para la EPI-ES (176,177); y si bien según las últimas guías (ACR/CHEST) es una recomendación condicional como tratamiento de primera línea hay que tener cauteala por el riesgo de desarrollar infecciones, citopenias, reactivación de VHB, el costo y el impacto en la inmunogenicidad de las vacunas(178).

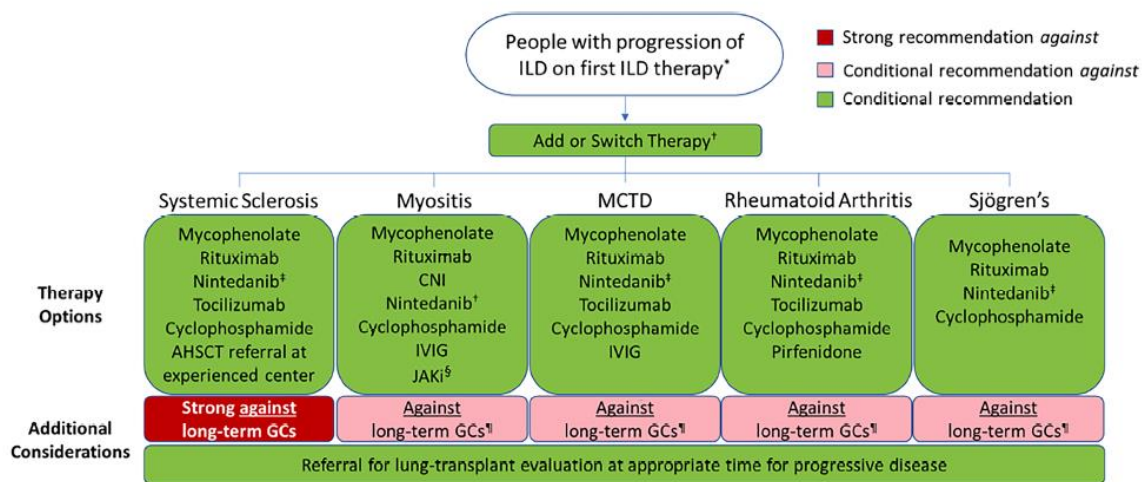
La dosis es de 1 g IV cada 2 semanas durante 2 dosis (día 0-14) ; se puede repetir cada 24 semanas (6 meses) según sea necesario.

Trasplante de pulmón: Este puede ser una opción para aquellos con ES que presentan EPI grave y no responde a tratamientos farmacológicas (179,180). Sin embargo, es esencial realizar una evaluación cuidadosa para detectar enfermedades extrapulmonares como, por ejemplo, aspiración no controlada secundario a enfermedad esofágica, enfermedad renal o cardíaca, que podrían afectar la tolerancia al trasplante de pulmón.

La dismotilidad esofágica y el reflujo gastroesofágico, no deben ser una contraindicación para el trasplante cuando están bien controlados (181).

Los que se someten a un trasplante de pulmón tienen una morbi-mortalidad comparable a los pacientes sin ES que se someten a trasplante enfermedad pulmonar fibrótica (182,183).

Figura 26 - Opciones de tratamiento en progresión de EPI propuesto por ACR/CHEST



Fuente: 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases(139).

El seguimiento luego de inicio de tratamiento debe realizarse al menos una vez al mes para detectar efectos adversos y en ausencia de los mismos, se debe evaluar síntomas respiratorios, tolerancia al ejercicio, examen físico y las pruebas de función pulmonar

(espirometría, capacidad de difusión de monóxido de carbono [DLCO], prueba de caminata de seis minutos) en intervalos de tres a seis meses (184,185).

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax rara vez se repite con fines de seguimiento, ya que no hay datos que respalden el uso de TCAR seriadas en este contexto. Generalmente se solicita una TCAR de seguimiento solo en respuesta a un cambio en los síntomas o las pruebas de función pulmonar, o cuando existe la preocupación de una infección pulmonar o cáncer de pulmón (185).

Tratamiento de soporte

Los pacientes deben recibir las mismas medidas generales, que se utilizan en el tratamiento de otros tipos de EPI. Estas incluyen dejar de fumar, oxígeno suplementario según lo indique la saturación de oximetría de pulso y vacunas contra infecciones respiratorias.

La rehabilitación pulmonar también puede ser beneficiosa para reducir la disnea y mejorar la tolerancia al ejercicio.

Reflujo gastroesofágico y aspiración: Estas manifestaciones son comunes como complicación de ES. Se recomienda modificaciones del estilo de vida (elevación de la cabecera de la cama a 30 grados, evitar las comidas y el alcohol dos horas antes de acostarse) en aquellos pacientes en quienes se sospecha micro aspiración y hallazgos compatibles por TAC

Otras terapias posibles que están siendo investigadas para la EPI-ES, es el abatacept y el trasplante de células hematopoyéticas. Además, se han evaluado agentes que tienen eficacia en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), como la pirfenidona.

- **Pirfenidona** es un agente antifibrótico que está aprobado para fibrosis pulmonar idiopática, aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso.
- **Abatacept** inhibe la activación de las células T (linfocitos T) al unirse a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos (APC), bloqueando así la interacción CD28 requerida entre las APC y las células T.
- **Trasplante de células madre hematopoyéticas:** la terapia inmunomoduladora seguida de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH) ha demostrado ser beneficiosa en algunos pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa grave (186).

Los tratamientos utilizados en la antigüedad para tratar EPI-ES no produjeron ninguna mejora en la función pulmonar. Entre ellos encontramos colchicina, el ácido paraaminobenzoico, clorambucilo, ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA), la metisergida y la relaxina.

Entre otros agentes sin un beneficio claro se encuentra: D-penicilamina que es un agente inmunomodulador que inhibe la formación de enlaces cruzados de colágeno. Si bien se ha utilizado durante más de cuatro décadas para tratar la ES, la eficacia

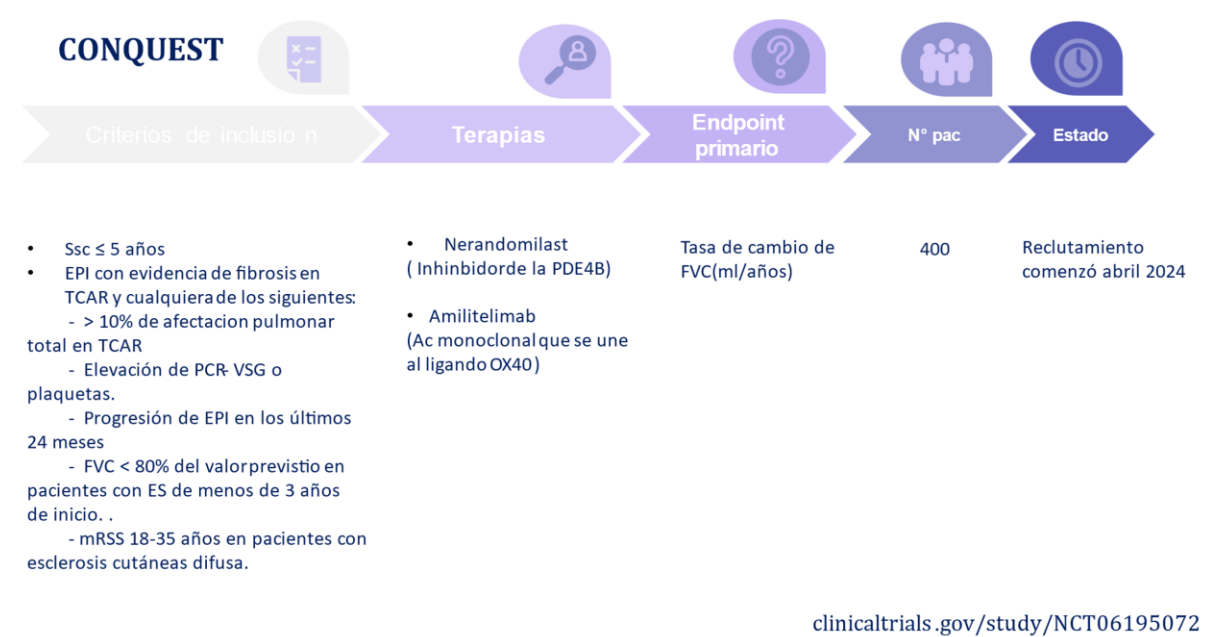
sigue siendo incierta, y los efectos secundarios son más comunes que los beneficiosos (187).

Los glucocorticoides, en monoterapia o en combinación, se han utilizado ampliamente para tratar la EPI-ES con beneficios variables (188). Dada la falta de beneficios reales y mayor riesgo de crisis renal esclerodérmica, no se recomienda la monoterapia con glucocorticoides.

Metotrexato: Se ha utilizado para tratar tanto la ES como las formas localizadas de esclerodermia con una modesta mejoría en la afectación cutánea; sin embargo, no se ha demostrado un efecto beneficioso en la afectación pulmonar. Debido a que el metotrexato se ha asociado ocasionalmente con el desarrollo de neumonitis, no se recomienda se usó en el tratamiento de la EPI-ES.

Anti TNF- Alfa: los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa no han demostrado ser beneficiosos en la esclerosis sistémica.

Nuevos clinical-Trials en curso para tratamiento de EPI-ES



“Manifestaciones pulmonares en esclerosis sistémica, con enfoque diagnóstico y terapéutico en enfermedad pulmonar intersticial”. Monografía.

Terapias	Mecanismo de acción	Criterios de inclusión	Endpoint 1°	N°	Finalización
Ezofitimod (Fase II) 1	Prot de fusión. Modular selectivo de neuropilina2	<ul style="list-style-type: none"> Dx SSc < 48 meses Lab con actividad de enfermedad o caída del 10% FVC predicha > 10 % de compromiso por TACAR. 	Cambios en valoración de fibrosis por FVC o TAC en los últimos 24 meses	25	DIC 24
Tulisokibart (Fase II) 2	Ac monoclonal contra el ligando 1A similar a TNF	<ul style="list-style-type: none"> SSc < 5 años Enfermedad cutánea difusa 	Efectos adversos Tasa de cambio de FVC (ml) durante 50 sem	152	DIC 25
Belimumab (FASE III) 3	Ac monoclonal contra citocina estimuladora de Linfocito B	<ul style="list-style-type: none"> SSc cutáneo difusa activa/progresiva 	Cambio absoluto en FVC (ml) a la sem 52	300	Feb 27
Vixarelimab (Fase II) 4	Ac monoclonal inhibidor de IL-31 y oncostatina M	<ul style="list-style-type: none"> >10% de fibrosis pulm por TACAR Fibrosis pulmonar progresiva. 	Cambio absoluto en FVC (ml) a la sem 52	320	Ago 27

1- clinicaltrials.gov/study/NCT05892614
2- clinicaltrials.gov/study/NCT05270668
3- clinicaltrials.gov/study/NCT05878717
4- clinicaltrials.gov/study/NCT05785624

10. Pronóstico:

En pacientes con ES, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) predice una mayor mortalidad (189),(190),(191),(192).

Se han examinado diversos parámetros como predictores de mala evolución en la EPI-ES (**Figura 27**)

Menor CVF y menor capacidad de DLCO predicen mayor mortalidad (193).

- El sexo masculino, la puntuación cutánea de Rodnan modificada más alta y los síntomas de reflujo o disfagia fueron los predictores más fuertes de la disminución de la CVF durante cinco años. Los pacientes masculinos también han demostrado tasas más altas de disminución de la CVF y mayor mortalidad en ensayos aleatorizados (194).
- La extensión de enfermedad pulmonar evidenciada por TACAR de tórax predice en forma independiente la mortalidad y la progresión (193).
- La gravedad de sintomatología es mejor predictora del resultado que el subtipo histopatológico (136).
- Los recuentos de células del lavado Bronco alveolar (BAL), que alguna vez se creyó que tenían valor pronóstico, no parecen ser un indicador confiable del pronóstico (191),(195).

11. Bibliografía:

1. Muangchan C, Markland J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, et al. The 15% Rule in Scleroderma: The Frequency of Severe Organ Complications in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. Vol. 40, Journal of Rheumatology. 2013. p. 1545–56.
2. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. Vol. 44, Rheumatology. 2005. p. 1212–6.
3. Strauchen J, Smith LH. “Something Old, Something New, Something Borrowed, Something Blue” Scleroderma was diagnosed at that time, and she.
4. Neschis M, Siegelman SS, Rotstein J, Parker JG. The Esophagus in Progressive Systemic Sclerosis A Manometric and Radiographic Correlation.
5. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G., Landmark. article May 23, 1942: Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. . JAMA . 1984 Mar;251(12):23–30.
6. Altman RD, Dangelo WA, Fries JF, Leroy EC, Kirsner AB, Mackenzie AH, et al. PRELIMINARY CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA) SUBCOMMITTEE FOR SCLERODERMA CRITERIA OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CRITERIA COMMITTEE*. Rheumatology Progressive Care Center. Toledo Clinic, Inc;
7. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Vol. 29, Rheumatic Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2003. p. 239–54.
8. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology (United Kingdom). 2012 Jun;51(6):1017–26.
9. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2014 Oct 1;44(2):208–19.
10. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum. 2003 Aug 1;48(8):2246–55.
11. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò 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(10):1809–15.

12. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2014 Feb 14;16(1).
13. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. 2013. p. 340–54.
14. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 Mar 1;72(3):465–76.
15. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Apr 23;1.
16. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: Prospective study of 105 cases. *European Respiratory Journal*. 2010 Jan;35(1):112–7.
17. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul 3;26(4):588–93.
18. Zanatta E, Huscher D, Ortolan A, Avouac J, Airò P, Balbir-Gurman A, et al. Phenotype of limited cutaneous systemic sclerosis patients with positive anti-topoisomerase I antibodies: Data from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2022 Dec 1;61(12):4786–96.
19. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: Histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134(3):601–5.
20. Perelas A, Silver RM, Arrossi A V., Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 304–20.
21. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257–73.
22. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2016. p. 417–26.
23. Marie I. Systemic sclerosis and occupational exposure: Towards an extension of legal recognition as occupational disorder in 2014? *Revue de Medecine Interne*. 2014 Oct 1;35(10):631–5.

24. Martin JE, Broen JC, David Carmona F, Teruel M, Simeon CP, Vonk MC, et al. Identification of CSK as a systemic sclerosis genetic risk factor through genome wide association study follow-up. *Hum Mol Genet.* 2012 Jun;21(12):2825–35.
25. Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: Analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):822–7.
26. Gilchrist FC, Bunn C, Foley PJ, Lympny PA, Black CM, Welsh KI, et al. Class II HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP [Internet]. Vol. 2, *Genes and Immunity*. 2001. Available from: www.nature.com/gene
27. Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, et al. Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis: Associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis and Rheumatology.* 2015 Feb 1;67(2):498–507.
28. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, Leroy C, Trojanowska M. Increased Expression of TGF- β Receptors by Scleroderma Fibroblasts: Evidence for Contribution of Autocrine TGF- β Signaling to Scleroderma Phenotype. 1998.
29. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. Vol. 14, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 69–82.
30. Cabral-Marques O, Riemekasten G. Vascular hypothesis revisited: Role of stimulating antibodies against angiotensin and endothelin receptors in the pathogenesis of systemic sclerosis. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2016. p. 690–4.
31. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, Rosen A, Wigley FM, Wise RA. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest.* 1998;114(3):801–7.
32. Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2004 Jun;31(6):1112-20 . 2004 Jun 31;1112–20.
33. Ludwicka-Bradley A, Silver RM, Bogatkevich GS. Coagulation and Autoimmunity in Scleroderma Interstitial Lung Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Oct;41(2):212–22.

34. Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the pathogenesis of human fibrotic diseases. Vol. 5, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2016.
35. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Vol. 54, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
36. Fan MH, Feghali-Bostwick CA, Silver RM. Update on scleroderma-associated interstitial lung disease. Vol. 26, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 630–6.
37. Zamora AC, Marmai C, Wolters PJ. Enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica progresiva medigraphic en línea. Vol. 65, Carmen Navarro. 2006.
38. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: An overlooked determinant of physical function in scleroderma. Rheumatology. 2009;48(2):165–9.
39. Thombs BD, Bassel M, McGuire L, Smith MT, Hudson M, Haythornthwaite JA. A systematic comparison of fatigue levels in systemic sclerosis with general population, cancer and rheumatic disease samples. Vol. 47, Rheumatology. 2008. p. 1559–63.
40. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T V., Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jun 15;165(12):1581–6.
41. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
42. Gaillard F, Campos A, Sharma R. <https://radiopaedia.org/articles/8843>. 2010. Pulmonary hypertension.
43. Chung WS, Lin CL, Sung FC, Hsu WH, Yang WT, Lu CC, et al. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: A nationwide cohort study. Rheumatology (United Kingdom). 2014;53(9):1639–45.
44. Nil, Li X, MI J, Wei P, Hp D, Cui A, et al. Declaration of patient consents Financial support and sponsorship Conflicts of interest Pulmonary capillary hemangiomas: A clinicopathologic analysis of 2 cases with review of literature (in. J Peking Univ (Healt Sci). 2017;130:699–703.

45. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Müller KM, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol.* 2007 Jun;38(6):893–902.
46. Di Muzio B. Radiopaedia.org. 2018. Pulmonary veno-occlusive disease. Case study,.
47. Flavia V Castelino, John Varga. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther.* Castelino and Varga *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:213. 2010;4:12–213.
48. Carrera LG, Bonilla Hernan G. Pulmonary Manifestations of Collagen Diseases. Vol. 49, *Arch Bronconeumol.* 2013.
49. Yoon J, Finger DR, Pina JS. Spontaneous pneumothorax in scleroderma. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2004 Aug;10(4):207–9.
50. M. ZEUNER, U. MOLLER-LADNER, V.D. MOHR, B. LANG. Spontaneous pneumothorax in a patient with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 1996.
51. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Parodi A, Cittadini G, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in Scleroderma: A study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Mar 1;179(5):408–13.
52. Radswiki T., Anan R., Ranchod A. Radiopaedia.org . 2010. Aspiration pneumonia. Reference article.
53. Markey P. Radiopaedia.org. 2022. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. Case study,.
54. Quadrelli SA, Molinari L, Ciallella LM, Bosio M, Salvado A. Patterns of pulmonary function in smoking and nonsmoking patients with progressive systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2009 Jun;29(9):995–9.
55. Boehler A, Vogt P, Speich R, Weder W, Russi EW. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *European Respiratory Journal.* 1996;9(6):1317–9.
56. Kwong Y. Radiopaedia.org . 2014. Air trapping secondary to obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. Case study.
57. Al Salam H. Radiopaedia.org. 2016. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis with possible follicular bronchiolitis. Case study.
58. Lavie F, Rozenberg S, Coutaux A, Koeger AC, Bourgeois P, Fautrel B. Bronchiectasis in a patient with CREST syndrome. 2002.

59. Gaillard F, Ibrahim D, Silverstone L. Radiopaedia.org. 2008. Bronquiectasia del lóbulo superior. Artículo de referencia.
60. Katzen JB, Raparia K, Agrawal R, Patel JD, Rademaker A, Varga J, et al. Early stage lung cancer detection in systemic sclerosis does not portend survival benefit: A cross sectional study. PLoS One. 2015 Feb 17;10(2).
61. Pugazhenthii M, Cooper D, Sanjay Ratnakant B, Postlethwaite A, Carbone L. Hypercapnic Respiratory Failure in Systemic Sclerosis. 2003.
62. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug Induced Interstitial Lung Disease. Vol. 6, The Open Respiratory Medicine Journal. 2012.
63. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum. 2013 Dec;65(12):3194–201.
64. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. Vol. 6, Nature Reviews Rheumatology. 2010. p. 112–6.
65. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: An analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1355–60.
66. Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. Arthritis Rheum. 2007 Aug;56(8):2740–6.
67. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. Ann Rheum Dis. 2007;66(6):754–63.
68. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Åkesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. Rheumatology. 2003 Apr 1;42(4):534–40.
69. Reveille JD, Solomon DH, Schur P, Kavanaugh A, Sherrer YRS, Lahita R. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Vol. 49, Arthritis Care and Research. John Wiley and Sons Inc.; 2003. p. 399–412.
70. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: The French ItinérAIR-Sclérodermie study. Rheumatology. 2009;48(3):304–8.

71. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: The French ItinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology*. 2009;48(3):304–8.
72. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, Del Junco D, Reveille JD, Gonzalez EB, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):530–4.
73. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Komura K, Kaji K, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *British Journal of Dermatology*. 2008 Mar;158(3):487–95.
74. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: A longitudinal EUSTAR study. *PLoS One*. 2016 Oct 1;11(10).
75. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, Hasegawa M, Inaba Y, Usuda T, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis and Rheumatology*. 2015 Apr 1;67(4):1045–52.
76. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2787–95.
77. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA. A comparison between anti-TH/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan 1;48(1):203–9.
78. Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis.
79. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis C V., Medsger TA. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):1112–8.
80. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Kuwana M, Lucas M, Medsger TA, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: A new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009 Jul 15;61(7):958–65.
81. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C, Egberts WV, Seelig HP, Van Venrooij WJ, et al. PM-Scl-75 Is the Main Autoantigen in Patients with the Polymyositis/Scleroderma Overlap Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):565–9.
82. Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: Clinical, genetic and diagnostic insights. Vol. 6, *Autoimmunity Reviews*. 2007. p. 432–7.

83. Hanke K, Brückner CS, Dährich C, Huscher D, Komorowski L, Meyer W, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther*. 2009 Feb 16;11(1).
84. Domsic RT, Medsger TA. Autoantibodies and Their Role in Scleroderma Clinical Care. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2016 Sep;2(3):239–51.
85. Rozman B, Čučnik S, Sodin-Semrl S, Czirják L, Varjú C, Distler O, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: A European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1282–6.
86. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, Sato S, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis.
87. Assous N AYBFMCTPWBKA. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol* . 2055 Mar;23(2):199–204.
88. Boin F, Franchini S, Colantuoni E, Rosen A, Wigley FM, Casciola-Rosen L. Independent association of anti- β 2-glycoprotein I antibodies with macrovascular disease and mortality in scleroderma patients. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2480–9.
89. Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis : News and perspectives. Vol. 3, *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 201–13.
90. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Pulmonary function tests: High rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis and Rheumatology*. 2015 Dec 1;67(12):3256–61.
91. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: Initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2006 Aug 15;55(4):598–602.
92. Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, Aaby D, Lee J, Richardson C, et al. Performance of forced vital capacity and lung diffusion cutpoints for associated radiographic interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*. 2018 Nov 1;45(11):1572–6.
93. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. *Amerlcdn College of Rheumatology voi 40*. Vol. 0, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1997.

94. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T V., Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165(12):1581–6.
95. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *Journal of Rheumatology*. 2009 Feb;36(2):330–6.
96. Yang N, Yap J, Weerakkody Y. Scleroderma (pulmonary manifestations). 2024.
97. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: Histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134(3):601–5.
98. De Souza RBC, Borges CTL, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: An underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration*. 2009 May;77(4):389–97.
99. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):358–67.
100. Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: Evolving concepts. Vol. 221, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2001. p. 583–4.
101. Faizi F. Radiopaedia.org . 2019. Non-specific interstitial pneumonia (NSIP). Case study.
102. Ibrahim D. Radiopaedia.org . 2019. Subacute hypersensitivity pneumonitis. Case study.
103. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. Vol. 246, *Radiology*. 2008. p. 697–722.
104. Silva CIS, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: Changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology*. 2008 Apr;247(1):251–9.
105. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby T V, Myers JL, Tazelaar HD, et al. Abbreviations: AIP acute interstitial pneumonia BOOP bronchiolitis obliterans organizing pneumonia DIP desquamative interstitial pneumonia NSIP nonspecific interstitial pneumonia UIP usual interstitial pneumonia 1 From the Depts of Diagnostic Radiology Nonspecific Interstitial Pneumonia: Variable Appearance at High-Resolution Chest CT 1. Vol. 217, Royal Brompton Hospital. 2000.
106. Miller WT, Shah RM. Chest Imaging Miller and Shah Ground-Glass Opacity in Thoracic CT Review Isolated Diffuse Ground-Glass Opacity in Thoracic CT:

- Causes and Clinical Presentations [Internet]. AJR. 2005. Available from: www.ajronline.org
107. Weerakkody Y, Haouimi A. Radiopaedia.org . 2021. Focal ground glass opacification. .
 108. LUNGS Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings 1.
 109. Acharya S, Shukla S, Mahajan SN, Banode P, Mahure C, Mathew L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University. 2013;8(1):57–9.
 110. Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Perrone A, Cekorja B, Boncompagni B, et al. Integrated approach to bronchoalveolar lavage cytology to distinguish interstitial lung diseases. Eur J Intern Med. 2021 Jul 1;89:76–80.
 111. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Arnerlcdn College of Rheumatology voi 40. Vol. 0, ARTHRITIS & RHEUMATISM. 1997.
 112. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, Yang Y, Yamadori I, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis [Internet]. Available from: <http://ard.bmj.com/>
 113. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, Soosay G, Dewar A, Black CM, et al. Structural Features of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis 1 , 2.
 114. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby T V., Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. Chest. 2009 Jul 1;136(1):23–30.
 115. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum. 2013 Dec;65(12):3194–201.
 116. Gladue H, Steen V, Allanore Y, Saggar R, Saggar R, Maranian P, et al. Combination of echocardiographic and pulmonary function test measures improves sensitivity for diagnosis of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Analysis of 2 cohorts. Journal of Rheumatology. 2013 Oct;40(10):1706–11.
 117. Otto C. Cardiomyopathies, hypertensive and pulmonary heart disease. Pearlman AS. Philadelphia: Otto C; 1995.
 118. Gargani L, Pignone A, Agoston G, Moreo A, Capati E, Badano LP, et al. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A multicenter study. Am Heart J. 2013 Feb;165(2):200–7.

119. Bruni C, Mattolini L, Tofani L, Gargani L, Landini N, Roma N, et al. Lung Ultrasound B-Lines in the Evaluation of the Extent of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Diagnostics*. 2022 Jul 1;12(7).
120. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders - preliminary results. *Arthritis Res Ther*. 2011 Aug 18;13(4).
121. Fairchild R, Chung M, Yang D, Sharpless L, Li S, Chung L. Development and Assessment of Novel Lung Ultrasound Interpretation Criteria for the Detection of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Sep 1;73(9):1338–42.
122. Mongodi S, De Luca D, Colombo A, Stella A, Santangelo E, Corradi F, et al. Quantitative Lung Ultrasound: Technical Aspects and Clinical Applications. Vol. 134, *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 949–65.
123. Yan JH, Pan L, Gao YB, Cui GH, Wang YH. Utility of lung ultrasound to identify interstitial lung disease: An observational study based on the STROBE guidelines. *Medicine (United States)*. 2021 Mar 26;100(12):E25217.
124. Radić M, Đogaš H, Gelemanović A, Jurić Petričević S, Škopljanac I, Radić J. Pulmonary Ultrasonography in Systemic Sclerosis-Induced Interstitial Lung Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
125. Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C, et al. Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: Correlation with high-resolution computed tomography. *Journal of Rheumatology*. 2012 Aug;39(8):1641–7.
126. Gargani L, Doveri M, D’Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1382–7.
127. Wang YK, Gargani L, Barskova T, Furst DE, Cerinic MM. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A literature review. Vol. 19, *Arthritis Research and Therapy*. BioMed Central Ltd.; 2017.
128. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol*. 1991 Oct 18;1520–8.
129. Santiago L, Kourilovitch M, Luis Sedano Santiago Ó, Gutierrez M, Nombre Del Grupo Panlar Ecografía E DE. *Ecografía en Esclerosis Sistémica. Su Rol en la Evaluación Integral de la Enfermedad, de la Articulación al Pulmón* Ultrasound

- in Systemic Sclerosis. Its role in an Integral Assessment of the Illness, from Joint to Lung. Vol. 30, Rev. chil. reumatol. 2014.
130. Altman RD, Dangelo WA, Fries JF, Leroy EC, Kirsner AB, Mackenzie AH, et al. PRELIMINARY CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA) SUBCOMMITTEE FOR SCLERODERMA CRITERIA OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CRITERIA COMMITTEE*. Rheumatology Progressive Care Center. Toledo Clinic, Inc;
 131. E. CARWILE LeROY, THOMAS A. MEDSGER Jr. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. J Rheumatol 2001;28:1573–6). 2001;28(6):20–1573.
 132. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1747–55.
 133. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 15;200(10):1258–66.
 134. Acharya S, Shukla S, Mahajan SN, Banode P, Mahure C, Mathew L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University. 2013;8(1):57–9.
 135. Moore OA, Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. Rheumatology (United Kingdom). 2013 Jan;52(1):155–60.
 136. Joo HP, Dong SK, Park IN, Se JJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Apr 1;175(7):705–11.
 137. Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: High resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. Thorax. 2014;69(3):216–22.
 138. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatology. 2014;66(6):1625–35.
 139. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY Empowering Rheumatology Professionals Empowering rheumatology professionals to excel in their specialty 2023 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune.

140. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease - Mechanisms and management. Vol. 10, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 728–39.
141. Steen VD, Medsger TA. SEVERE ORGAN INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS WITH DIFFUSE SCLERODERMA. Vol. 43, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2000.
142. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, Steen V, Furst DE, Clements PJ, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3078–85.
143. Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, Aaby D, Lee J, Richardson C, et al. Performance of forced vital capacity and lung diffusion cutpoints for associated radiographic interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*. 2018 Nov 1;45(11):1572–6.
144. Acharya S, Shukla S, Mahajan SN, Banode P, Mahure C, Mathew L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. 2013;8(1):57–9.
145. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep 1;4(9):708–19.
146. Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: Current status. Vol. 21, *Current Opinion in Rheumatology*. 2009. p. 636–41.
147. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: A systematic review. Vol. 38, *Journal of Rheumatology*. 2011. p. 289–96.
148. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action [Internet]. Vol. 47, *Immunopharmacology*. 2000. Available from: www.elsevier.com/locate/immpharm
149. Djamali A, Vidyasagar A, Yagci G, Huang LJ, Reese S. Mycophenolic acid may delay allograft fibrosis by inhibiting transforming growth factor- β 1-induced activation of Nox-2 through the nuclear factor- κ B pathway. *Transplantation*. 2010 Aug 27;90(4):387–93.
150. De Laetis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NSL, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*. 2013 Apr;40(4):435–46.
151. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct 1;8(10):963–74.

152. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease A BS TR AC T [Internet]. Vol. 354, N Engl J Med. 2006. Available from: www.nejm.
153. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, Yan X, Lynch D, Strollo D, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: Findings from the scleroderma lung study. *Chest*. 2009 Nov 1;136(5):1333–40.
154. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):1026–34.
155. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep 1;4(9):708–19.
156. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Khanna D, Roth MD, et al. Cyclophosphamide for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A comparison of scleroderma lung study I and II. *Journal of Rheumatology*. 2019;46(10):1316–25.
157. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, Volkmann E, Furst D, Clements P, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov 1;15(11):1286–95.
158. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3962–70.
159. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP, Goldin JG, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2011 Sep;63(9):2797–808.
160. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, Strange C, Tashkin DP, Roth MD, et al. Adverse events during the scleroderma lung study. *American Journal of Medicine*. 2011 May;124(5):459–67.
161. Jonathan S. Maltzman, Gary A. Koretzky. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest* 15 de abril de 2003; 111(8): 1122–1124. 2003 Apr 15;8(111):1122–4.
162. Bérezné A, Valeyre D, Ranque B, Guillevin L, Mouthon L. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: What is the evidence for efficacy of

- cyclophosphamide? In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2007. p. 271–84.
163. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar;25(2):205–12.
 164. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):1026–34.
 165. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Personal non-commercial use only [Internet]. Vol. 35, *The Journal of Rheumatology*. 2008. Available from: www.jrheum.org
 166. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Journal of Rheumatology*. 2013 May;40(5):640–6.
 167. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. 2024; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.202301-056OC>,
 168. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014 May 29;370(22):2071–82.
 169. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.
 170. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 27;380(26):2518–28.
 171. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 27;380(26):2518–28.
 172. Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, et al. Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease–Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2022 Jun 1;74(6):1039–47.

173. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.
174. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205832s014lbl.pdf [Internet]. FDA. Información de prescripción de Ofev (nintedanib). .
175. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: Open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018 Dec 1;57(12):2106–13.
176. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Distler O. Assessment of recent evidence for the management of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review. Vol. 7, *ERJ Open Research*. European Respiratory Society; 2021. p. 1–9.
177. Simms RW, Lafyatis R. Rituximab: A potential therapeutic advance in scleroderma. Vol. 49, *Rheumatology*. 2010. p. 201–2.
178. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024 Aug 1;
179. Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. Vol. 43, *Presse Medicale*. Elsevier Masson SAS; 2014. p. e345–63.
180. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D’Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: A nationwide cohort study. *Arthritis and Rheumatology*. 2015 May 1;67(5):1314–22.
181. Kim HJ, Tashkin DP, Gjertson DW, Brown MS, Kleerup E, Chong S, et al. Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul 1;75(7):1367–71.
182. Fernández-Codina A, Berastegui C, Pinal-Fernández I, Silveira MG, López-Meseguer M, Monforte V, et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study. *Joint Bone Spine*. 2018 Jan 1;85(1):79–84.
183. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, Tshibaka C, Hanhan Z, Snow NJ, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg*. 2005 Nov;29(11):1510–5.

184. Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, Kim HJ, Goldin J, Clements P, et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb 1;75(2):374–81.
185. Katzen JB, Raparia K, Agrawal R, Patel JD, Rademaker A, Varga J, et al. Early stage lung cancer detection in systemic sclerosis does not portend survival benefit: A cross sectional study. *PLoS One*. 2015 Feb 17;10(2).
186. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 4;378(1):35–47.
187. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al. HIGH-DOSE VERSUS LOW-DOSE D-PENICILLAMINE IN EARLY DIFFUSE SYSTEMIC SCLEROSIS Analysis of a Two-Year, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. Vol. 42, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1999.
188. Hughes DTD, Lee FI. Lung function in patients with systemic sclerosis. Vol. 18, *Thorax*. 1963.
189. Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of Morbidity and Mortality of Systemic Sclerosis in Canada. Vol. 39, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010. p. 269–77.
190. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: Impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):569–77.
191. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T V., Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165(12):1581–6.
192. Moinszadeh P, Bonella F, Oberste M, Weliwitage J, Blank N, Riemekasten G, et al. Impact of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease With and Without Pulmonary Hypertension on Survival: A Large Cohort Study of the German Network for Systemic Sclerosis. *Chest*. 2024 Jan 1;165(1):132–45.
193. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne J V., Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: A systematic review. *Chest*. 2014;146(2):422–36.
194. Volkmann ER, Tashkin DP, Silver R, Bostwick CF, Assassi S, Baker Frost DA, et al. Sex differences in clinical outcomes and biological profiles in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a post-hoc analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Rheumatol*. 2022 Oct 1;4(10):e668–78.

195. Goh NSL, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;56(6):2005–12.