



Trabajo Final de la Carrera de Posgrado de Especialización en
Clínica Médica.

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

“Enfermedad pulmonar intersticial difusa en
pacientes con enfermedad autoinmune sistémica en
un Hospital de tercer nivel.”

Autora: Dra. Elisabet Aimetta*.

Tutora: Dra. Mariana Lagrutta*.

Colaboradores: Neri Vernay**, Walter Gardeñez**, Mariela Pellicciotti**.

*Servicio de Clínica Médica- Hospital Provincial del Centenario.

** Servicio de Neumonología- Hospital Provincial del Centenario.

INDICE

Índice.....	Página 2
Abreviaturas.....	Página 3-4
Introducción.....	Página 5-6
Objetivos.....	Página 7
Material y Métodos.....	Página 8
1. Diseño.....	Página 8
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	Página 8
3. Análisis estadístico.....	Página 8
4. Variables.....	Página 9-15
5. Definiciones.....	Página 9-15
Resultados.....	Página 16-28
Discusión.....	Página 29-35
Limitaciones.....	Página 36
Conclusión.....	Página 37
Referencias Bibliográficas.....	Página 38-42

ABREVIATURAS:

EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa.

EAS: Enfermedad autoinmune sistémica.

ETC: Enfermedad del tejido conectivo.

AR: artritis reumatoidea.

ES: esclerosis sistémica.

SS: síndrome de Sjogren.

LES: lupus eritematoso sistémico.

DM/PM: dermatomiositis/polimiositis.

AIF-ILD (siglas en Inglés): enfermedad pulmonar intersticial con características de autoinmunidad.

CTD (siglas en Ingles): enfermedad del tejido conectivo.

CTD-ILD (siglas en Ingles): enfermedad del tejido conectivo asociado a enfermedad pulmonar intersticial.

DBT: diabetes mellitus.

TBC: tuberculosis.

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

ACV: ataque cerebrovascular.

VVZ: virus varicela zoster.

DTP: difteria-tétanos y pertussis.

HPV: virus del papiloma humano.

FAN: Factor antinuclear.

FR: Factor reumatoide.

ANCA p: Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos periféricos.

ANCA c: Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos centrales.

Anti AND n: Anticuerpo anti AND nativo.

Anti RNP: Anticuerpo anti ribonucleoproteinas.

Anti Sm: Anticuerpo anti Smith.

Anti Ro: Anticuerpo anti Ro.

Anti La: Anticuerpo anti La.

Anti ccp: Anticuerpo anti peptido citrulinado.

Proteínas del Complemento: C3- C4-CH50.

Anti Scl 70: anti topoisomerasa tipo I

Anti centrómero: Anticuerpo anti centrómero.

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono.

EULAR: La Liga Europea contra el Reumatismo.

ACR (siglas en inglés): Colegio americano de Reumatología.

CYC: Ciclofosfamida.

AZA: Azatioprina.

MMF: Micofenolato mofetil.

CPT (siglas en Ingles: TLC): Capacidad pulmonar total.

LIN: límite inferior de intervalo de confianza.

CVF (siglas en Ingles: FVC): capacidad vital forzada.

VEF₁ : volumen espiratorio forzado al primer segundo.

PFR: prueba funcional respiratoria.

INTRODUCCIÓN:

Las Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son trastornos inflamatorios difusos y/o fibróticos del parénquima pulmonar Intersticial, que presentan características clínicas, radiológicas e histopatológicas variadas¹.

Respecto a su origen, puede no identificarse una causa determinada, es decir, puede ser idiopática, siendo necesario excluir causas asociadas a la exposición medioambiental, a la toxicidad por diversos fármacos, a las infecciones pulmonares, vinculadas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y a las Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS).²

Su concepto ha experimentado una evolución significativa en los últimos años, con un aumento en su identificación siendo una enfermedad muy compleja y en constante expansión de clasificación. A pesar de los notables avances, el progreso ha sido desafiado por una pobre comprensión de los mecanismos patológicos involucrados, además de la heterogeneidad de su presentación, incluida la variable progresión que puede evidenciarse en los pacientes.³

Característicamente el compromiso pulmonar se describía en estadios avanzados de las EAS ya establecidas. Sin embargo, estudios recientes aseveran que puede ser la primera manifestación o bien la única, presentándose antes e incluso años previos a efectuarse el diagnóstico definitivo de la EAS⁴.

En la bibliografía se citan las enfermedades del tejido conectivo más comúnmente asociadas a las EPID, como son: la Esclerosis Sistémica (ES), la Artritis Reumatoidea (AR), las Miopatías inflamatorias (Polimiositis/ Dermatomiositis), el Síndrome de Sjogren (SS), el Síndrome Antisintetasa, la Enfermedad Mixta e Indiferenciada del Tejido conectivo (EMTC) y en menor frecuencia, el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)⁵.

Con frecuencia en múltiples trabajos de investigación, se menciona la importancia de la sospecha clínica y la evaluación exhaustiva de pacientes con neumonía intersticial idiopática, en particular en mujeres jóvenes, menores de 50 años, que presenten manifestaciones clínicas extra torácicas de una EAS (p. ej., fenómeno de Raynaud), además de auto anticuerpos positivos, entre ellos Anti Scl-70 y Anti Jo-1 altamente específicos, y que tengan características específicas histopatológicas obtenidas de biopsia pulmonar, dado que se ha visto que el 15% de individuos que presentan una EPID finalmente tienen asociado una EAS⁶.

El creciente reconocimiento de esta asociación y su importancia en el pronóstico y en la terapéutica llevó a que actualmente se recomiende la búsqueda sistemática de la EAS en todo paciente que presente sintomatología tanto respiratoria como extra torácica⁷.

En los últimos años hubo un gran interés en establecer estrategias para identificación y clasificación de las EPID, en particular en aquellos casos que no llegan a cumplir criterios diagnósticos de una EAS establecida. Dicho grupo se denominó EPID con características de autoinmunidad (AIF-ILD, siglas en Ingles) cuyos criterios diagnósticos incluyen un dominio morfológico, clínico y serológico⁸.

Cabe aclarar que en el presente trabajo de investigación, no será incluido este grupo dado que se cuenta con una pequeña muestra de pacientes a los que se les efectuaron el diagnóstico de EAS asociada a EPID.

Respecto al manejo terapéutico, la mayoría de los autores coinciden con indicar un tratamiento de inducción y de mantenimiento basado en diferentes drogas inmunosupresoras.⁹

En relación a esto último, se han llevado a cabo escasos estudios randomizados solo en pacientes con Esclerosis Sistémica (ES), en los cuales se recomienda tratamiento inmunosupresor de primer línea con: Ciclofosfamida, Azatioprina, o bien con Micofenolato asociado a glucocorticoides como Prednisona (a dosis de no más de 15 mg/día para evitar la crisis renal esclerodérmica).⁹

Sin embargo, se hace necesario resaltar que existe controversia en cuanto al manejo terapéutico de pacientes asintomáticos o que presenten síntomas leves, en los cuales interesa definir el grado de afectación y extensión de la patología según se evidencie en imágenes, el tipo de EAS asociada, la probabilidad de respuesta terapéutica en relación al patrón radiográfico e histopatológico, la edad del paciente en cuestión y finalmente el grado de adherencia, para definir si adoptar una conducta activa de inicio de tratamiento o bien “esperar y observar” la evolución que tiene la enfermedad en estos pacientes.¹⁰

Por otro lado, no existe un enfoque universalmente aceptado para la evaluación de tales pacientes, sin embargo, las guías internacionales establecen pautas para el diagnóstico de la EPID, en cuanto a: evaluación clínica de las características extra torácicas de una EAS, el dosaje de auto anticuerpos circulantes, la obtención de imágenes específicas por tomografía de tórax y / o características histopatológicas de la biopsia pulmonar.^{10,11}

Cabe mencionar que distintos expertos argumentan que tales evaluaciones se pueden optimizar mediante un enfoque multidisciplinario en donde intervengan diferentes especialidades médicas tales como: Radiología, Patología, Reumatología, Neumonología y Clínica médica.^{11, 12}

Finalmente la relevancia de llevar a cabo el presente trabajo, se centra en poder establecer en la comunidad médica, puntualmente en la práctica del Clínico, la importancia de la sospecha de estas enfermedades, como así también poder definir que metodología diagnóstica pueda ser implementada para poder arribar al diagnóstico y así indicar el tratamiento adecuado.

De este modo y de manera precoz, se podría mejorar el pronóstico de estos pacientes, evitando complicaciones futuras por el avance de la enfermedad o por otras causas como principalmente son las infecciones respiratorias, logrando así mejorar su calidad de vida.

OBJETIVOS:

Objetivo primario:

- Describir los datos demográficos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos que presentaron los pacientes con diagnóstico de la EPID asociada a la EAS en un Hospital de tercer nivel.

Objetivos secundarios:

- Determinar la prevalencia de consultas médicas por motivos respiratorios, que no fueran espontáneamente detallados por los pacientes y/o que hubieran requerido de su búsqueda sistemática, previo al diagnóstico de la EAS subyacente.
- Definir la prevalencia de las consultas médicas de pacientes con una EAS subyacente y que tuvieran enfermedad subclínica respiratoria al diagnóstico de la EPID.
- Evaluar si las comorbilidades que presentan los pacientes influyen en la evolución de la historia natural de la EAS-EPID.
- Describir la evolución clínica, imagenológica y respiratoria, mediante el análisis de los hallazgos en las TACAR y en las espirometrías sucesivas, que tuvieron los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS:

- ESTUDIO DE DISEÑO LONGITUDINAL, DESCRIPTIVO- ANALÍTICO Y DE INCLUSIÓN RETROSPECTIVA.

- PROCEDIMIENTO:

Se evaluaron los datos recogidos de las Historias Clínicas de los pacientes que concurrieron consecutivamente al Consultorio externo del Hospital Provincial del Centenario para la pesquisa diagnóstica de la EPID a cargo del servicio de Clínica Médica y/o Neumonología, o bien, porque fueron evaluados por estos servicio inicialmente por presentar sintomatología respiratoria, y que posteriormente permanecieron en seguimiento con los servicios de Clínica Médica y/o de Reumatología por presentar sospecha o ya el diagnóstico de una EAS establecida, durante el periodo comprendido entre los meses de Julio de 2015 a Septiembre de 2019. Se identificaron los pacientes mediante la base de datos del servicio de Clínica Médica, Neumonología y el departamento de estadística del Hospital Provincial del Centenario. Además, cabe aclarar, que se consideraron las historias clínicas del archivo de Internación de aquellos pacientes que hubieran estado internados en el efector.

Se analizaron los datos recabados de las Historias Clínicas de 31 pacientes en total de ambos géneros, mayores de 18 años, que presentaron el diagnóstico de EAS y de EPID.

Se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- CRITERIOS DE INCLUSION:
 - Mujeres y/o Varones mayores de 18 años que presenten diagnóstico establecido de EPID y de EAS a través del estudio serológico, imagenológico y clínico.
- CRITERIOS DE EXCLUSION:
 - Personas de ambos sexos a los que no reunieron criterios clasificatorios: clínicos, serológicos, imagenológicos y/o histopatológicos para ambas enfermedades (EPID y EAS).
 - Personas que presentaran diagnóstico de EAS con compromiso no intersticial (por ej. EPOC, Asma u otras).
 - Personas que presentaran solo el diagnóstico de EPID, sin reunir criterios clasificatorios de alguna EAS asociada.
 - Pacientes que no fueran evaluados en el Hospital de tercer nivel. (Hospital Provincial del Centenario).
- ANALISIS ESTADISTICO:

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software SPSS. Las variables cualitativas se expresarán como n (número de casos) y porcentajes.

Las variables cuantitativas continuas se expresarán como media \pm desvío estándar.

Las asociaciones entre variables cualitativas se evaluarán mediante la prueba de Chi cuadrado o test de Fisher según el tamaño muestral, y las variables cuantitativas mediante test t de Student. Se considerarán diferencias significativas si la p es menor a 0,05.

VARIABLES EVALUADAS Y SUS DEFINICIONES:

- Edad: mayor o igual a 18 años.
- Género: masculino o femenino.
- Tabaquismo: hábito tabáquico expresado por el número de paquetes de cigarrillos consumidos durante los años que fumó (paquetes/años) regularmente durante al menos 12 meses.
- Ex tabaquista: dejó de fumar hace más de 12 meses.
- Comorbilidades asociadas halladas en las historias clínicas, tales como:
 - Hipertensión arterial.
 - Diabetes mellitus.
 - Hipotiroidismo.
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - Asma.
 - Dislipemia.
 - Enfermedad de Chagas.
 - Ataque cerebrovascular.
 - Tuberculosis pulmonar.
 - Obesidad mórbida.
 - Insuficiencia cardiaca congestiva.
 - Etilismo.
 - Arteritis de la temporal.
- Exposición Ocupacional: información obtenida a partir del interrogatorio dirigido sobre probables causas de EPID, descrita en historias clínicas de los pacientes que estuvieron en internación a cargo del servicio de Clínica médica o bien, o bien que concurren a consultorio externo de los servicios de Reumatología y/o Neumonología. Es decir, si presentaron antecedentes de Inhalación de partículas inorgánicas que dan origen a enfermedades como: Neumoconiosis, Silicosis, Asbestosis, Beriliosis. Como así también la inhalación de partículas orgánicas que producen: neumonitis por hipersensibilidad (pulmón del granjero, pulmón de los criadores de palomas, entre otras).
- Consulta inicial por síntomas respiratorios tales como disnea y tos, previo al diagnóstico de EAS subyacente.
- Internaciones: por cuadros respiratorios (neumonía u otras infecciones respiratorias adquiridas con requerimiento de hospitalización) previos al diagnóstico de la EPID.
- Enfermedad subclínica respiratoria: ausencia de síntomas respiratorios o hallazgos patológicos al examen físico del aparato respiratorio, previo al diagnóstico de la EPID.
- Alteraciones evidenciadas al examen físico del aparato respiratorio que fueron descritas en las historias clínicas, tales como:
 - Rales crepitantes tipo "velcro".

- Hipo ventilación bibasal.
- Sibilancias espiratorias/inspiratorias.
- Síntomas extra torácicos mencionados en las historias clínicas de los pacientes, orientadores de enfermedad autoinmune sistémica diagnosticada o no previamente, tales como:
 - Fenómeno de Raynaud
 - Fatiga muscular
 - Rash malar
 - Fotosensibilidad
 - Úlceras orales
 - Debilidad generalizada
 - Telangiectasias
 - Rigidez matinal
 - Livedo reticularis
 - Artritis
 - Dedos puffy
 - Lesiones cutáneas tipo morfea
 - Síndrome seco (boca/ojos secos)
 - Artralgias
 - Esclerodactilia
 - Alopecia
 - Edemas en manos
- Datos serológicos cuantitativos y cualitativos:
 - Factor antinuclear.
 - Factor reumatoide.
 - Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos periféricos.
 - Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos centrales.
 - Anticuerpos anti ADN nativo.
 - Anti RNP: Anticuerpos anti ribonucleoproteínas.
 - Anti Sm: Anticuerpos anti Smith.
 - Anti Ro: Anticuerpos Anti Ro
 - Anti La: Anticuerpos Anti La
 - Anti ccp: Anticuerpos anti péptido citrulinados.
 - Proteínas del Complemento C3- C4-CH50.
 - Anti Scl 70: anti topoisomerasa tipo I
 - Anti Jo1: anticuerpo antisintetasa
 - Anti centrómero.
- TACAR pre tratamiento y post tratamiento. Patrones imagenológicos en la TACAR, según su descripción en informes por parte de los servicios de Radiología y Neumonología. Se utilizaron las siguientes clasificaciones:¹³
 - NSIP: Neumonía intersticial inespecífica: Los hallazgos más frecuentes en NSIP son marcas reticulares aumentadas (87 %), bronquiectasias por tracción (82 %), pérdida de volumen lobular (77 %) y opacificación de vidrio esmerilado predominantemente en las zonas pulmonares inferiores (92 %).
 - UIP: Neumonía intersticial usual: patrón característico de opacidades reticulares bibasales periféricas (subpleurales) asociadas con la

distorsión arquitectónica, incluidos los cambios de panal y la bronquiectasia de tracción.

- LIP: Neumonía Intersticial linfocítica: La atenuación del vidrio esmerilado, los nódulos centro lobulares y el engrosamiento intersticial se ven con frecuencia con un predominio del lóbulo inferior. Estos hallazgos son similares a los de la neumonía intersticial inespecífica (NSIP). Los quistes pulmonares ocurren en el 68 a 82 % de los pacientes con LIP mientras que son raros en NSIP y linfoma pulmonar, y pueden ser útiles para distinguir LIP de estas entidades. Los quistes en LIP tienden a ser discretos y de distribución peribroncovascular. El engrosamiento pleural y los derrames son poco frecuentes en el LIP, al igual que la linfadenopatía hilar y mediastínica, por lo que estos hallazgos sugieren un proceso maligno subyacente.
- ON: Neumonía organizada. Es una entidad clínica distinta con características de una neumonía inflamatoria más que un trastorno primario de la vía aérea. Los hallazgos histopatológicos característicos de la ON incluyen un exceso de proliferación de tejido de granulación dentro de pequeñas vías respiratorias (bronquiolitis proliferativa) y conductos alveolares, además de compromiso irregular y fibrosis caracterizada por transiciones abruptas que resultan en un patrón de mosaico, distorsión arquitectónica la cual implica cambio de panal y / o cicatrices intersticiales y focos de fibroblastos asociados con inflamación crónica en los alvéolos circundantes^{13,14}.
- Ecocardiograma tras torácico bidimensional: si fue realizado o no. Presencia de Hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertrofia ventricular izquierda o bien sin hallazgos patológicos.
- Test de la caminata de 6 (seis) minutos: la cual consiste en caminar durante 6 minutos con saturometría continua. Durante el periodo evaluado, se intentó recabar una prueba inicial, intermedia (entre 3 a 6 meses durante el seguimiento) y una última. Cabe aclarar que no en todos los pacientes se obtuvo datos sobre la misma. Se observó si hubo caída de la saturación de oxígeno y cuál fue la distancia recorrida expresada en metros y en porcentaje.
- Prueba de la DLCO: es la capacidad de difusión de monóxido de carbono la cual se encuentra descendida en enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Debe realizarse siempre que sea posible. Es un indicador precoz de afectación del intersticio, de la severidad y de la extensión de la enfermedad. Se toma en cuenta la DLCO medida en porcentaje y en valor absoluto.
- Espirometría: es una de las pruebas funcionales respiratorias que permite evidenciar predominantemente la incapacidad ventilatoria restrictiva por disminución de la capacidad pulmonar total (CPT) que se manifiesta por el descenso de la capacidad vital forzada (CVF). Se clasifica según distintos grados de compromiso: leve, moderado o severo según valores resultantes, expresados en porcentaje y en valores absolutos de CVF.
- Capilaroscopia: es un estudio del compromiso vascular de los pacientes con Esclerodermia, cuyas alteraciones capilaroscópicas tienen alta especificidad y sensibilidad para la enfermedad. (sensibilidad del 91% y especificidad del

92%), motivo por el cual se decidió incluir a esta técnica en los criterios de clasificación de diagnóstico muy temprano de Esclerodermia.¹⁵

- Biopsia: del tejido celular de diferentes sitios según sospecha de EAS, (cutánea, de mucosa yugal y/o pulmonar) si se hubiera realizado. Descripción de las características que presenta la misma con finalidad diagnóstica. Cuando los resultados de la evaluación clínica, del laboratorio, de las imágenes, incluida la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) y las pruebas de función pulmonar no permiten hacer un diagnóstico confiable de un tipo o etapa determinada de la EPID, la biopsia pulmonar es a menudo necesaria.
- Enfermedades autoinmunes sistémicas que mayormente se vinculan a la EPID. A continuación se exponen los criterios clasificatorios utilizados en este trabajo:

Esclerosis sistémica difusa y localizada: es una enfermedad crónica multisistémica caracterizada por disfunción vascular generalizada y fibrosis progresiva de la piel y de los órganos internos. El diagnóstico de ES y los trastornos relacionados se basan principalmente en la presencia de hallazgos clínicos característicos y anomalías serológicas específicas. *Criterios clasificatorios EULAR/ACR 2013*¹⁶:

- ✓ Endurecimiento de la piel de ambas manos próximas a las articulaciones metacarpo falángicas.
- ✓ Endurecimiento de la piel de los dedos- hinchazón de la totalidad de los mismos.
- ✓ Esclerodactilia.
- ✓ Lesiones en las yemas de los dedos: úlceras- cicatrices.
- ✓ Telangiectasias.
- ✓ Anomalías de los capilares del lecho ungueal típicas de la esclerodermia.
- ✓ Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial.
- ✓ Fenómeno de Raynaud.
- ✓ Autoanticuerpos característicos de Esclerosis sistémica (anti centromero, Anti- Scl 70, anti RNP-polimerasa III).

Se puede realizar el diagnóstico de Esclerodermia si la puntuación es $>0 = a 9$.

Lupus eritematoso sistémico: es una enfermedad autoinmune crónica de causa desconocida que puede afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo, fundamentalmente las anomalías inmunológicas que se producen son por el incremento de FAN. *Criterios clasificatorios de LES EULAR / ACR 2019*¹⁷:

- ✓ La clasificación para LES requiere la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos como criterio inicial.
- ✓ Los criterios aditivos consisten en siete clínicos (es decir, constitucionales, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutáneos, seroso, musculo esquelético);
- ✓ y tres inmunológicos (es decir, anticuerpos anti fosfolípidos, proteínas del complemento, anticuerpos específicos para LES).

Con una puntuación de 10 o más puntos se puede realizar el diagnóstico de LES. (Sensibilidad de 96.1 % y Especificidad de 93.4 %).

Artritis reumatoidea: es una poli artritis periférica simétrica, inflamatoria de etiología desconocida, que provoca la deformidad y destrucción de las articulaciones a través de la erosión del cartílago y el hueso lo que conlleva a la pérdida de la función, con la consiguiente incapacidad para llevar a cabo las tareas de la vida cotidiana y así dificultades para mantener la actividad laboral. *Criterios clasificatorios ACR / EULAR 2010 para AR^{18,19}* : se basan en la presencia de sinovitis en al menos una articulación, la ausencia de un diagnóstico alternativo que explica mejor la sinovitis, y el logro de una puntuación total de al menos 6 (de un posible 10) de los puntajes individuales en cuatro dominios. El puntaje más alto alcanzado en un determinado dominio se utiliza para este cálculo. Estos dominios son:

- Número y sitio de las articulaciones involucradas.
 - ✓ 2 a 10 articulaciones grandes (de entre hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos).
 - ✓ 1 a 3 articulaciones pequeñas (de entre las articulaciones metacarpo falángicas, proximales, articulaciones interfalángicas, articulaciones metatarso falángicas segunda a quinta, pulgar articulaciones interfalángicas y muñecas).
 - ✓ 4 a 10 articulaciones pequeñas.
 - ✓ Más de 10 articulaciones (incluyendo al menos 1 articulación pequeña).
- Anormalidad serológica (factor reumatoide o anticuerpo péptido / proteína anti-citrulinado)
 - ✓ Positivo bajo (por encima del límite superior de lo normal).
 - ✓ Positivo alto (más de tres veces del límite superior de lo normal).
- Respuesta de reactantes de fase aguda elevada (velocidad de sedimentación globular o proteína c reactiva)
- Duración de los síntomas al menos seis semanas.

El diagnóstico de la enfermedad se efectúa a partir de la presencia de alteración erosiva típica de AR con antecedentes compatibles y cumplimiento de los criterios anteriores.

Pacientes con enfermedad de larga data, incluidos aquellos cuya enfermedad está inactiva, (con o sin tratamiento) que hayan cumplido previamente los criterios anteriores.

Síndrome de Sjogren (SS): es un trastorno inflamatorio autoinmune crónico que se caracteriza por la disminución de la función de las glándulas lagrimales y salivales con la consiguiente sequedad de los ojos y la boca. Además, puede ocurrir una variedad de otras manifestaciones de la enfermedad que afectan múltiples órganos y sistemas.

*Criterios diagnósticos de la ACR/EULAR 2016*²⁰:

- ✓ Glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal y puntaje focal de ≥ 1 focos / 4 mm².
- ✓ Anti-Ro / SSA positivo
- ✓ Puntuación de tinción ocular en al menos un ojo
- ✓ Prueba de Schirmer ≤ 5 mm / 5 minutos en al menos un ojo
- ✓ Velocidad de flujo de saliva entera no estimulada ≤ 0.1 ml / minuto

La clasificación de SS primario se aplica a cualquier individuo que cumpla con los criterios de inclusión, no tenga ninguna de las condiciones enumeradas como criterio de exclusión: antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, infección activa por Hepatitis C (con PCR positiva), Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, Sarcoidosis, Amiloidosis, Enfermedad de injerto contra huésped, Enfermedad relacionada con IgG4, o bien que tenga un puntaje ≥ 4 cuando se sumen los puntajes de los cinco criterios descritos previamente.

Enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC): es un trastorno del tejido conectivo caracterizado por la presencia de títulos elevados de auto anticuerpo ribonucleoproteína anti-U1 (RNP). La premisa central del concepto de EMTC es la de un síndrome de superposición asociado con anticuerpos anti U1 RNP que incorpora características clínicas seleccionadas de lupus eritematoso sistémico (LES), Esclerosis sistémica (ES) y polimiositis (PM).²¹

*Criterios de Alarcón-Segovia Criterios de Kahn*²²:

A. Criterios serológicos:

1. Anticuerpos anti-RNP con un título de hemaglutinación de ≥ 1 : 1600 Título alto anti-RNP correspondiente a un ANA moteado de ≥ 1 : 1200 título.

B. Criterios clínicos:

1. Manos y dedos hinchados.
2. Sinovitis
3. Miositis
4. Fenómeno de Raynaud
5. Acroesclerosis

EMTC está presente si: - El criterio A va acompañado de tres o más criterios clínicos, uno de los cuales debe incluir sinovitis o miositis o El criterio A está acompañado por el fenómeno de Raynaud y dos o más de los tres criterios clínicos restantes.

Dermatomiositis/Polimiositis: la (DM) y la (PM) son enfermedades inflamatorias idiopáticas miopáticas, caracterizadas por la afectación del músculo esquelético proximal con presencia de debilidad y evidencia de inflamación muscular. La DM, a

diferencia de PM, está asociada a una variedad de manifestaciones cutáneas características.

Se establecieron criterios diagnósticos por *La Liga Europea contra el Reumatismo / American College of Rheumatology (EULAR / ACR) del año 2017*²³, para miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) en adultos y en juveniles.

Estos criterios reemplazan el esquema de clasificación de Bohan y Peter de larga data y los criterios de diagnóstico para las diversas formas de miositis, incluida la Dermatomiositis Juvenil (JDM), que se propusieron en el año 1975.

Los criterios *EULAR / ACR* incluyen cuatro variables relacionadas con la debilidad muscular y tres relacionadas con las manifestaciones cutáneas, así como variables relacionadas con las mediciones de laboratorio y otras manifestaciones clínicas.

- Vacunas: Antigripal y anti neumococica (conjugada PVC 13 y polisacarida 23 valente) que se hayan colocado los pacientes.
- Tratamientos realizados: glucocorticoides sistémicos, dosis utilizada y dosis acumulada durante los primeros tres meses de tratamiento. Utilización de drogas inmunosupresoras como: Ciclofosfamida, Azatioprina y Micofenolato. Tratamientos realizados de mantenimiento. Utilización de corticoides sistémicos y con inmunosupresores como: Ciclofosfamida, Azatioprina y Micofenolato. Drogas inmunosupresoras alternativas como: Rituximab, inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus-Ciclosporina) y Leflunomide. Cambios en el tratamiento si se hubieran realizado y motivos por los que se efectuaron: presencia de efectos adversos, paso de tratamiento de mantenimiento, falta de respuesta terapéutica u otros motivos.
- Evolución de los síntomas respiratorios, de las sucesivas pruebas funcionales y de los hallazgos tomográficos a lo largo del seguimiento.
- Complicaciones durante la evolución: infecciosas o por progresión de enfermedad de base. Seguimiento evolutivo.
- **EPID:** es un término genérico que abarca una amplia gama de afecciones en gran medida no relacionadas que comparten la particularidad de causar disnea y / o tos asociada al hallazgo en imágenes de opacidades anormales bilaterales de varios tipos en radiografías convencionales de tórax o en tomografías de alta resolución. Son un grupo heterogéneo de trastornos que se clasifican juntos debido a manifestaciones clínicas, radiográficas, fisiológicas o patológicas similares. El término descriptivo "intersticial" refleja la apariencia patológica de que la anormalidad comienza en el intersticio, pero el término es algo engañoso, ya que la mayoría de estos trastornos también están asociados con una alteración extensa de la arquitectura alveolar y de las vías respiratorias^{24,25}.
- Tiempo de evolución (en meses o años) entre ambas patologías (EAS-EPID).
- Ultimo control ambulatorio por los diferentes servicios (Clinica medica, Reumatologia, Neumonologia).

RESULTADOS:

Con el objetivo de determinar de manera descriptiva y analítica las manifestaciones clínicas de pacientes con diagnóstico de alguna EAS asociada a la EPID, la metodología diagnóstica empleada para arribar a dichos diagnósticos, los tratamientos aplicados y la evolución, es que se recolectó información de 31 pacientes que asistieron a un Hospital de tercer nivel.

A partir de la información provista se realiza un análisis descriptivo y analítico resumiendo las características principales de los datos recolectados.

La mayoría de los pacientes (93.55%) fueron mujeres.

La edad promedio de los pacientes fue de $55,42 \pm 11,35$ años. El paciente con menor edad tenía 26 años, mientras que el de mayor edad, 73 años.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, en mayor medida los pacientes presentaron rales crepitantes bibasales tipo “velcro”, artralgias, fenómeno de Raynaud, artritis, sibilancias y síndrome seco. En la siguiente Tabla 1 se presenta el listado completo de las manifestaciones clínicas y la cantidad de pacientes que las presentaron.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes estudiados.

Manifestación clínica	Pacientes	Porcentaje
RALES TIPO VELCRO	20	65%
ARTRALGIAS	17	55%
FENOMENO RAYNAUD	11	35%
ARTRITIS	10	32%
SIBILANCIAS	8	26%
SME SECO	8	26%
ESCLERODACTILIA	7	23%
TELANGIECTASIAS	6	19%
RIGIDEZ MATINAL	5	16%
HIPOVENTILACION BIBASAL	4	13%
FOTOSENSIBILIDAD	4	13%
ÚLCERAS	4	13%
DEDOS PUFFY	4	13%
EDEMAS	4	13%
RASH	3	10%
DEBILIDAD	2	6%
ALOPECIA	2	6%
FATIGA	1	3%
LESION MORFEA	1	3%
LIVIDO RETICULARIS	0	0%

Un total de 21 pacientes (67.74%) consultó inicialmente por motivos respiratorios previo a realizarles el diagnóstico de alguna EAS asociada.

Todos presentaron al interrogatorio dirigido manifestaciones clínicas de EAS subyacente. A su vez, 19 pacientes (el 90,5%) contaban con laboratorio inmunológico positivo, solo 2 pacientes (el 10%) no. Esta información se resume en la siguiente tabla 2:

Tabla 2:

Laboratorio	Cantidad de pacientes	Porcentaje
SI	19	90,5%
NO	2	9,5%

Por otro lado, solo 4 pacientes (12.9%) presentaron enfermedad subclínica respiratoria al diagnóstico de la EPID.

Además se evidencio que 17 pacientes (54.84%) tuvieron que estar internados por cuadros infecciosos respiratorios anteriormente a efectuarse el diagnóstico de la EPID.

Con respecto a las comorbilidades, en mayor medida los pacientes presentaron hipertensión arterial (HTA), hipotiroidismo y antecedentes de hábito tabáquico. A continuación, en la Tabla 3 se presenta el listado completo de comorbilidades y la cantidad de pacientes que las presentaron.

Tabla 3. Comorbilidades presentadas por los pacientes estudiados.

Comorbilidades	Pacientes	Porcentaje
HTA	13	42%
HIPOTIROIDISMO	10	32%
TABAQUISMO	5	16%
EPOC	3	10%
CHAGAS	3	10%
OBESIDAD	3	10%
DBT	2	6%
ASMA	2	6%
DISLIPEMIA	2	6%
TBC PULMONAR	2	6%
ICC	2	6%
EXPOSICION OCUPACIONAL	1	3%
ACV	1	3%
ARTERITIS TEMPORAL	1	3%
ETILISMO	0	0%

No se encontró significancia estadística ($p > 0,05$) respecto de las mencionadas comorbilidades con la evolución que presentaron los pacientes durante el estudio.

Se recabo información en un solo caso (3%) antecedente de exposición ocupacional a sílice.

Con respecto a la metodología diagnóstica empleada, en la Tabla 4 se presentan los datos de los diferentes laboratorios inmunológicos de cada paciente.

Tabla 4. Resultados de los diferentes laboratorios inmunológicos de cada paciente.

Metodología	Positivo	Negativo	% Positivo
FAN	24	7	77.4%
FR	12	19	38.7%
AntiCCP	7	24	22.6%
Anti RO	5	26	16.1%
AntADNn	4	27	12.9%
AntiScI70	4	27	12.9%
AntiRNP	3	28	9.7%
AntiLA	3	28	9.7%
ANCA c	1	30	3.2%
AntiSm	1	30	3.2%
AntiCentrómero	1	30	3.2%
Factores del Complemento	Normal	Consumido	% Normal
C3	25	6	80.6%
CH50	25	6	80.6%
C4	21	10	67.7%

La mayoría de los pacientes (77,4%) presentaron FAN positivo. En menor medida, los pacientes presentaron FR y antiCPP positivos (38,7% y 22,6% respectivamente). Con respecto a los demás dosajes serológicos (antiRO, antiADNn, antiScI70, antiRNP, antiLA, ANCAc, antiSm, AntiCentrómero), no se observaron porcentajes positivos mayores al 20%.

Los factores del complemento C3, CH50 y C4 se encontraron dentro de valores normales para la mayoría de los pacientes.

Las EAS más frecuentes en los pacientes estudiados fueron artritis reumatoidea y esclerosis sistémica (el 39% de los pacientes presentaron la primera enfermedad, mientras que el 35% presentaron la segunda). En la Tabla 5 se presenta el detalle de las distintas EAS presentadas por los pacientes estudiados.

Tabla 5. Distribución de las EAS en los pacientes estudiados.

Enfermedad	Pacientes	Porcentaje
ARTRITIS REUMATOIDEA	12	39%
ESCLEROSIS SISTEMICA	11	35%
SME SJOGREN	6	19%
LES	6	19%
EMTC	2	6%
DM/PM	1	3%

Con respecto a los tratamientos instaurados, en **fase de inducción** el 94% de los pacientes realizó tratamiento con glucocorticoides, el 48% recibió ciclofosfamida, el 16% azatioprina y el 10%, micofenolato. Observación: la suma de los porcentajes es mayor al 100% porque para cada tratamiento se describe el porcentaje de pacientes que lo recibieron, es decir, un paciente podía recibir más de un tratamiento simultáneamente.

Por otro lado, en la **fase de mantenimiento**, el 81% de los pacientes continuaron el tratamiento con glucocorticoides, el 29% con azatioprina, el 19% con ciclofosfamida, el 16% con leflunomide y el 10% con micofenolato. Ningún paciente realizó tratamiento con Rituximab.

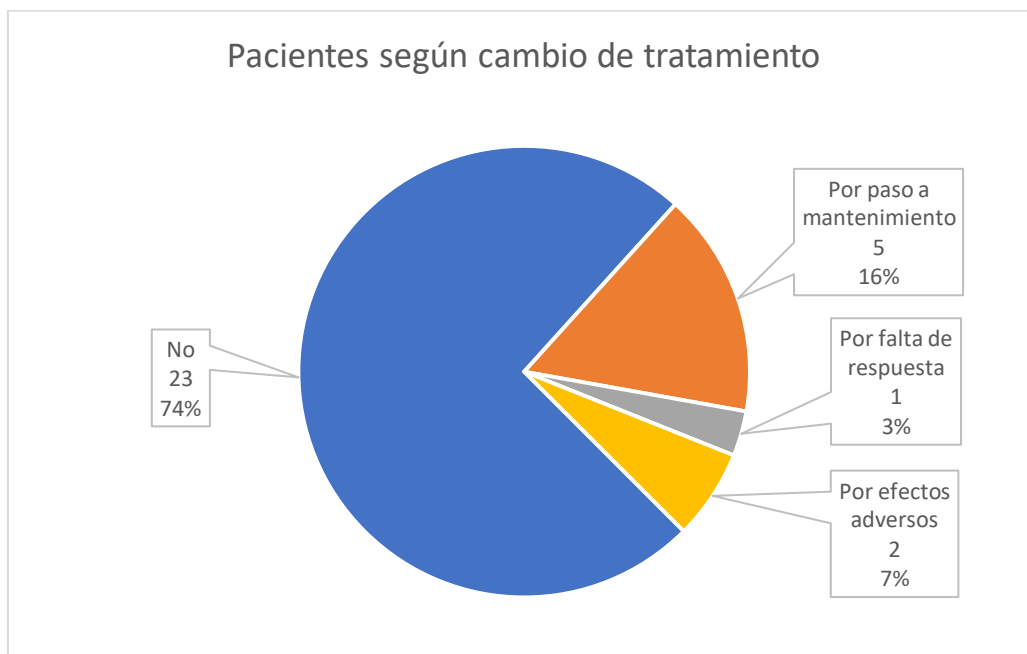
Esta información se encuentra resumida en la Tabla 6.

Tabla 6. Características terapéuticas de los pacientes estudiados. En la columna Porcentaje se calculó el porcentaje de pacientes que recibió el tratamiento. Un paciente podía recibir más de un tratamiento simultáneamente.

Fase	Tratamiento	Pacientes	Porcentaje
INDUCCION	GLUCOCORTICOIDES	29	94%
	CICLOFOSFAMIDA	15	48%
	AZATIOPRINA	5	16%
	MICOFENOLATO	3	10%
MANTENIMIENTO	GLUCOCORTICOIDES	25	81%
	CICLOFOSFAMIDA	6	19%
	MICOFENOLATO	3	10%
	AZATIOPRINA	9	29%
	RITUXIMAB	0	0%
	LEFLUNOMIDE	5	16%

Se describe a continuación los pacientes que continuaron el tratamiento de mantenimiento con la misma medicación y aquellos que la modificaron según distintas causas definidas: por paso a mantenimiento, por haber presentado algún efecto adverso u otras. Esta información se resume en Grafico 1:

Grafico 1.



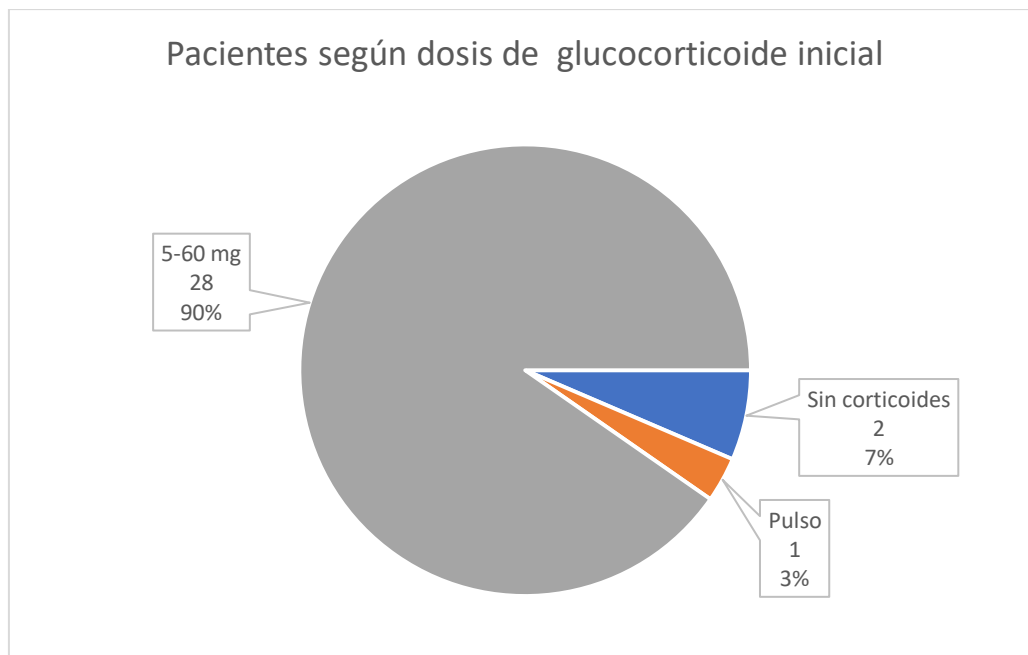
Se describe a continuación, la dosis acumulada aproximadamente de glucocorticoides sistémicos utilizados de manera inicial (durante los primeros tres meses del tratamiento) en cada paciente. Se resume la información en la siguiente Tabla 7:

Tabla 7.

Dosis (mg)	Pacientes	Porcentaje
0	2	6%
105	1	3%
300	1	3%
350	1	3%
400	2	6%
450	12	39%
900	4	13%
1350	4	13%
1800	4	13%

A continuación se expone información sobre la dosis utilizada de glucocorticoides de manera inicial en cada paciente, según sea: a 0,5 a 1 mg/kg, dosis EV (pulso) o bien que no hayan recibido. Grafico 2:

Grafico 2.



Cabe mencionar que como se muestra en el gráfico previamente, solo un paciente (3%) requirió inicialmente comenzar con dosis de pulso (ev) a comienzo de su tratamiento, por presentar manifestación clínica y analítica de reactivación severa de su enfermedad autoinmune de base.

A continuación se analiza la evolución de los pacientes teniendo en cuenta diferentes parámetros evolutivos. El seguimiento total de los pacientes, expresado en meses promedio, desde el diagnóstico de la EPID hasta el último control fue de $37,06 \pm 43,27$ meses.

Tomando en cuenta como parámetro evolutivo a la progresión de la disnea, desde su inicio hasta el último control realizado, en clases funcionales según la NYHA, se observó que el 48% de los pacientes tuvo una buena evolución clínica con mejoría de esta manifestación clínica (CF III a II), el 29% de los pacientes se mantuvieron asintomáticos, el 13% de los pacientes empeoró (CF II a III/IV) y el 10% restante no modificó sus síntomas. Esta información se encuentra resumida en la Tabla 8.

Tabla 8. Evolución de los pacientes tomando como parámetro evolutivo a la disnea, según CF de la NYHA.

Evolución de la Disnea	Pacientes	Porcentaje
ASINTOMATICOS	9	29
MEJORIA SINTOMATICA	15	48
EMPEORAMIENTO	4	13
IGUAL	3	10

Tomando en cuenta como parámetro evolutivo a la progresión imagenológica en TACAR desde el diagnóstico de la EPID, hasta la última imagen disponible, se observó que el 48% de los pacientes no presentaron cambios, el 29% presentó una mejora en las imágenes y en el 13% se agravaron las características observadas. En el 10% restante no se pudo realizar la comparación evolutiva debido a que no se pudo recabar más información sobre sus estudios. Esta información se encuentra resumida en la Tabla 9.

Tabla 9. Evolución de los pacientes tomando como parámetro evolutivo a la progresión imagenológica en TACAR.

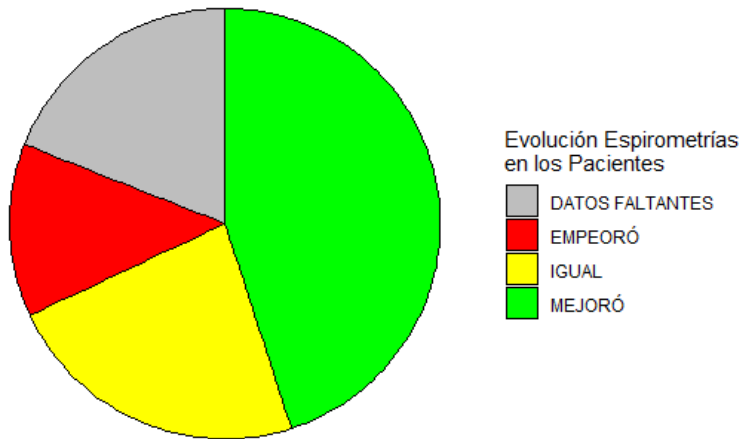
Evolución en TACAR	Pacientes	Porcentaje
MEJOR	9	29%
PEOR	4	13%
IGUAL	15	48%
SIN DATOS	3	10%

Tomando en cuenta como parámetro evolutivo a los hallazgos progresivos en las pruebas funcionales respiratorias, recabados de sucesivas espirometrías, desde el diagnóstico de EPID hasta la última realizada durante la última visita, la evolución de los pacientes fue la siguiente: el 45% de los pacientes presentó mejoría en cuanto al patrón restrictivo previo (patrón restrictivo severo/moderado a leve), el 23% mantuvo el mismo grado de restricción y el 13% evidenció un empeoramiento del patrón (patrón restrictivo leve a moderado/severo). En el 19% restante no se pudo realizar la comparación evolutiva debido a que no se pudo contar con las diferentes espirometrías para poder compararlas. Esta información se encuentra resumida en la siguiente Tabla 10 y gráfico 3.

Tabla 10. Evolución de los pacientes tomando como parámetro evolutivo a los hallazgos progresivos en pruebas funcionales respiratorias.

Evolución ESPIROMETRIAS	Pacientes	Porcentaje
MEJOR	14	45%
PEOR	4	13%
IGUAL	7	23%
SIN DATOS	6	19%

Gráfico 3.



Se detalla a continuación en los siguientes Gráficos: 4 y 5, las diferentes espirometrías de cada paciente según si está el dato recabado, si no presento alteración o bien si la hubo, cuál fue el grado de afectación (leve, moderado, severo).

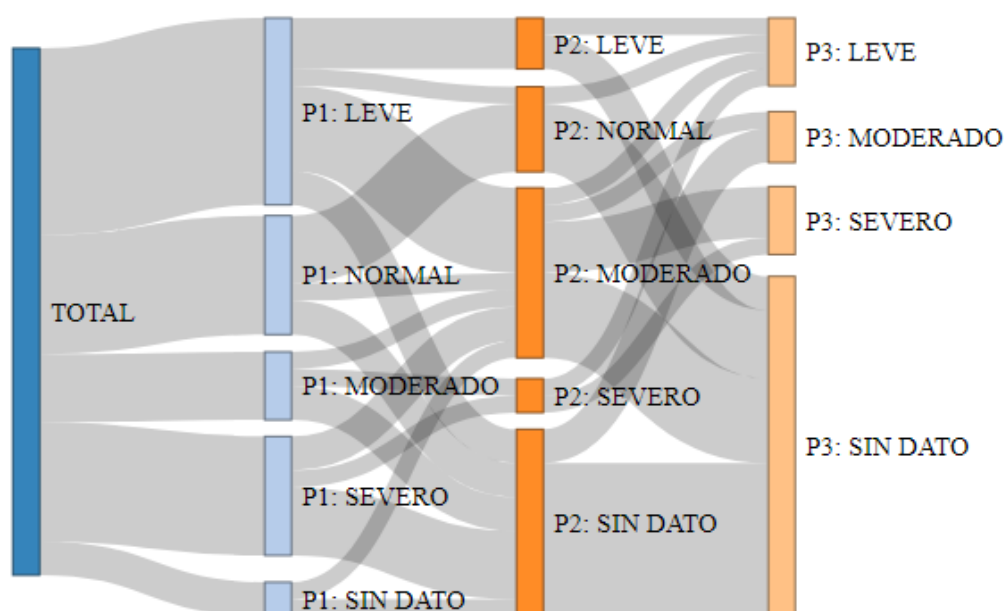
Grafico 4.

PACIENTE	ESPIRO 1	ESPIRO 2	ESPIRO 3	REFERENCIA
1				LEVE
2				NORMAL
3				MODERADO
4				SEVERO
5				SIN DATO
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

"Enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica en un Hospital de tercer nivel."

16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

Grafico 5.



Con respecto a la evolución de los pacientes, se analiza también la presencia o no de complicaciones infecciosas respiratorias o bien en contexto de progresión de enfermedad de base.

El 70% de los pacientes no presentó complicaciones infecciosas respiratorias ni progresión de la enfermedad de base durante el seguimiento evolutivo.

El 17% requirió de hospitalización por complicaciones infecciosas respiratorias y por progresión de enfermedad de base.

El 6% de los pacientes no presentó complicaciones infecciosas respiratorias pero sí progresión de enfermedad de base. Cabe aclarar que en uno de los pacientes no se pudo recabar datos sobre la progresión de su enfermedad.

El 90% del total (28 pacientes) seguían con vida al finalizar el período evaluado. El 10% restante (3 pacientes) fallecieron por complicaciones infecciosas y progresión de la enfermedad de base.

Con respecto a los hallazgos en imágenes de las TACAR, la mayoría (21 pacientes, el 68% del total) presentó el patrón NSIP en ambas tomografías. Dos pacientes presentaron patrón Overlap en ambas tomografías. Esa misma cantidad presentó patrón Overlap en la primera y NSIP en la segunda. Tan solo un paciente presentó patrón LIP en ambos estudios. Cabe aclarar que ningún paciente presentó patrón UIP. Esta información se encuentra resumida en la Tabla 11.

Tabla 11. Pacientes según resultados de las tomografías.

Tomografía 1	Tomografía 2			
	NSIP	LIP	Overlap	Sin Dato
NSIP	21	0	0	5

LIP	0	1	0	0
Overlap	2	0	2	0

A continuación se exponen resultados obtenidos de las pruebas de función pulmonar.

En cuanto al Test de Caminata de los 6 minutos, el 19% de los pacientes presentó caída de la saturación de oxígeno con más de 4 puntos, mientras que el 26% no presentó caída de la saturación de oxígeno. El 55% restante no realizó dicho Test. Esta información se encuentra resumida en la siguiente Tabla 12.

Tabla 12. Resultados del Test de Caminata en los pacientes estudiados.

Test Caminata – Inicial	Pacientes	Porcentaje
Realizada - Sin caída saturación O ₂	8	26%
Realizada-Caída saturación O ₂ más de 4 puntos	6	19%
No Realizada	17	55%

Con respecto a la prueba de la DLCO, 11 pacientes presentaron una caída de la saturación de oxígeno y tan solo uno de ellos tuvo resultados normales. El resto de los pacientes no realizó la prueba (14) o no se pudo recolectar información (5). Estos resultados se encuentran resumidos en la Tabla 13.

Tabla 13. Resultados de la prueba de DLCO en los pacientes estudiados.

DLCO Inicial	Pacientes	Porcentaje
Realizada - Normal	1	3%
Realizada - Caída So ₂	11	35%
No Realizada	14	45%
Sin Datos	5	16%

Con respecto al ecocardiograma transtoracico, se destaca que la mayoría de los pacientes (68%) no presentó anomalidades, el 19% presentó hipertensión pulmonar y el 10%, hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Un solo paciente no realizó este estudio. Esta información se encuentra resumida en la Tabla 14.

Tabla 14. Resultado del ecocardiograma en los pacientes estudiados.

ECOCARDIOGRAMA	Pacientes	Porcentaje
NORMAL	21	68%
HAP	6	19%
HVI	3	10%
NO REALIZADO	1	3%

Se destaca la información siguiente: de los 11 pacientes con Esclerosis sistémica:

- 10 (el 90,9%) presentaron el patrón tomográfico NSIP,
- 3 (el 30%) presentaron HAP en el ecocardiograma transtoracico.

En relación a la prevención de enfermedades infecciosas con la colocación de vacunas: anti gripal y anti neumococica, se vio que 21 pacientes del total fueron vacunados y que el resto, (10 pacientes) no se pudo obtener información al respecto. Información completa en tabla 15.

Tabla 15. Cantidad de pacientes vacunados.

VACUNAS	Pacientes	Porcentaje
SI	21	68%
DATO NO DISPONIBLE	10	32%

Finalmente se pudo evidenciar en nuestro trabajo el intervalo de tiempo entre ambos diagnósticos (EAS-EPID), el cual resulto muy variable dado que en 17 pacientes el tiempo evolutivo entre el diagnóstico de la EAS y luego la identificación de la EPID vario entre el mes del diagnóstico de la primera y entre 5,10 e incluso 20 años de la manifestación de la segunda. En 9 pacientes, ambos diagnósticos se realizaron de forma simultánea y solo en 3 se identificó primero la EPID y luego la EAS.

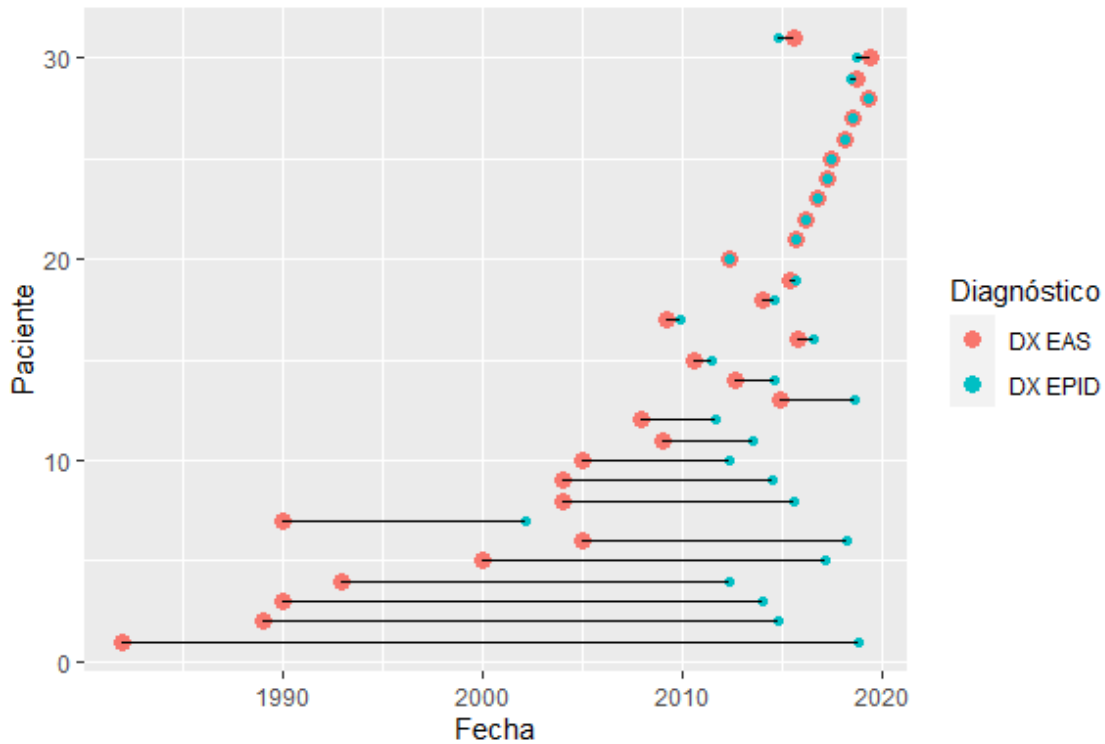
Esta información se resume en la siguientes: tabla 16 y grafico 6.

Tabla 16. Cantidad de pacientes según tiempo evolutivo entre diagnóstico de EAS-EPID.

TIEMPO EVOLUTIVO	Pacientes	Porcentaje
< 1 AÑO	17	55%
1 AÑO O MAS	14	45%

Se presenta a continuación para cada paciente, la fecha de diagnóstico de la EAS y de la EPID. Cuanto más largo es el segmento que une los puntos, mayor fue la diferencia entre los diagnósticos.

Grafico 6. Descripción del tiempo evolutivo de los pacientes.



- 9 pacientes tuvieron diagnóstico simultáneo de EAS y EPID
- 5 pacientes tuvieron el diagnóstico de EPID entre 1 mes y 1 año después del de EAS
- 5 pacientes tuvieron el diagnóstico de EPID entre 1 y 10 años después del de EAS
- 6 pacientes tuvieron el diagnóstico de EPID entre 10 y 20 años después del de EAS
- 3 pacientes tuvieron el diagnóstico de EPID más de 20 años después del de EAS
- 3 pacientes tuvieron el diagnóstico de EPID entre 1 mes y año antes del de EAS

DISCUSIÓN:

Las EAS que más comúnmente se asocian a las EPID son la ES, (50%-60%), la AR (10%-30%), las miopatías inflamatorias idiopáticas (DM/PM) (30%-40%), y en menor frecuencia el LES, el SS y la EMTC.²⁶ En nuestro trabajo se pudo evidenciar que la mayoría de los pacientes presentaron AR y ES, del total 12 y 11 pacientes (39% y 35% respectivamente).

Por otro lado, consideramos destacar de nuestro trabajo de investigación el resultado obtenido a partir del análisis del total de los pacientes evaluados (n: 31), que la mayoría de ellos, 21 pacientes (67.74%), consultó inicialmente por motivos respiratorios previo a realizarles el diagnóstico de alguna EAS asociada, mediante su búsqueda sistemática.

Este hallazgo va en línea con lo que se describe en la literatura al respecto, en donde se advierte la necesidad de sospechar la presencia de una EAS asociada a compromiso pulmonar intersticial cuando se presentan síntomas respiratorios, como empeoramiento de la disnea, tos, además de la evidencia de síntomas y signos extra torácicos sugerentes de autoinmunidad.²⁷

Destacamos estos datos dado que según se detalla en la bibliografía, aproximadamente el 40% de los pacientes con EPID, presentan una EAS asociada, y que el reconocimiento de dicha asociación podría reducir la morbimortalidad, además de obtener una mejor respuesta terapéutica inmunosupresora y favorable pronóstico, comparativamente con aquellos pacientes que presentan FPI.²⁸ Si bien no rescatamos en este trabajo el dato de la proporción total de pacientes con EPID que presentan enfermedades autoinmunes, sí pudimos observar la frecuente aparición simultánea o cercana de la EAS y el compromiso pulmonar,

Se observó también que 4 pacientes (12.9%) presentaron enfermedad subclínica respiratoria al diagnóstico de la EPID. Esta información se relaciona con lo que se conoce al respecto del curso natural de la enfermedad, la cual tiene un curso subagudo-crónico, con un período asintomático de meses o años hasta el inicio de los síntomas. A medida que el daño del parénquima pulmonar progresa, comienza a manifestarse con disnea de esfuerzo progresiva, tos seca y fatiga. En la auscultación pulmonar se detectan rales crepitantes tipo “velcro”, en un primer momento bibasales y periféricos, y posteriormente, en campos medios y superiores cuanto más progrese la enfermedad.²⁹ Antiguamente este compromiso pulmonar se describía en estadios avanzados de las EAS ya establecidas. Sin embargo, actualmente se sabe que dicha afectación puede ser la primera o bien la única manifestación, presentándose antes e incluso años previos a efectuarse el diagnóstico definitivo de la EAS.³⁰ Por ese motivo, tal como se destaca de nuestros resultados, es fundamental buscar compromiso pulmonar subclínico en pacientes con EAS, e inversamente buscar manifestaciones clínicas de EAS en pacientes con EPID.

Respecto a los hallazgos encontrados en el examen físico y a las manifestaciones clínicas respiratorias que se identificaron en nuestro trabajo, se evidenció que el 65%

de los pacientes presentaron rales crepitantes bibasales tipo “velcro”, mientras que el 13% solo hipo ventilación pulmonar bibasal.

En nuestro trabajo vimos que los síntomas extra torácicos que en mayor medida presentaron los pacientes, recabados a través del interrogatorio dirigido ya que no fueron motivo de consulta de forma directa, fueron: las artralgiás, el fenómeno de Raynaud, y la artritis (del total, 17 pacientes (55%), 11 pacientes (35%) y 10 pacientes (32%), respectivamente). Esto coincide con lo que se describe en la bibliografía, en donde se citan las manifestaciones clínicas altamente sugerentes de autoinmunidad, como son el fenómeno de Raynaud, muy prevalente en el espectro de ES/DM-PM, y la artritis, en contexto fundamentalmente de AR, que compromete especialmente las manos y las muñecas.^{31,32} En relación a esta último hallazgo clínico, se identificó que la enfermedad articular activa y el daño articular, así como la edad avanzada, son factores de riesgo directos para la EPID asociada a la AR (AR-EPID).³³

Por otro lado respecto a la bibliografía local, en nuestro país se realizó el primer trabajo latinoamericano multicentrico sobre autoinmunidad asociada a las EPID, con origen en el Hospital Privado de la Comunidad de la ciudad de Mar del Plata, desarrollado durante Enero de 2015 a Abril del año 2018: EPIMAR³⁴, el cual tuvo como objetivo principal el estudio de las características demográficas, clínicas, imagenológicas, serológicas, funcionales y terapéuticas de una cohorte de 381 pacientes que fueron clasificados en 3 grandes grupos: EPID- EAS, EPID-IPAF y asociada a ANCA, de 25 Hospitales de nuestro país, incluyendo la participación de nuestro servicio de Clínica Médica de nuestro Hospital Provincial del Centenario, además de efectores de Colombia y Uruguay, a cargo de un gran equipo multidisciplinario (reumatólogos, internistas, neumonólogos, patólogos y radiólogos).

Como dato demográfico a resaltar de este mencionado trabajo, las mujeres son predominantemente las más afectadas (74% del total n: 381) con una edad promedio de 58 años (DS: 16), datos similares a los hallados en nuestro trabajo, en donde la edad promedio fue de 55 años (DS: 11) y la mayoría también fueron mujeres (93.55% de n: 31).

Respecto de las comorbilidades más frecuentes que presentaron los pacientes en nuestro estudio: 13 pacientes del total (42%) tenían hipertensión arterial, 10 pacientes (32%) hipotiroidismo y 5 pacientes (16%) antecedentes de hábito tabáquico, sin significancia estadística, aclarando que tampoco en la bibliografía existe evidencia al respecto ni trabajos científicos que avalen alguna asociación directa de las mencionadas enfermedades clínicas con EAS-EPID. En relación a esto último, se destaca un gran estudio multicentrico realizado en Reino Unido, entre los años 1987 al año 2012, el cual evaluó durante 25 años un total de 230 pacientes con AR-EPID, y mostró que el sexo masculino, la edad de inicio (en promedio a los 64 años), el tabaquismo y la radiofrecuencia se asociaron de forma independiente con el diagnóstico de AR-EPID.³⁵ Como así también se describió que estos factores junto al patrón tomográfico de UIP predicen por sí mismos la progresión y la mortalidad en las EAS-EPID.³⁶

Respecto a la metodología diagnóstica empleada, en el laboratorio inmunológico solicitado según la sospecha clínica de EAS³⁷, se evidenció en el presente trabajo que

la mayoría de los pacientes (77,4%) presentaron FAN positivo. En menor medida, FR y anti CCP positivos (38,7% y 22,6% respectivamente). Con respecto a los demás auto anticuerpos (anti-Ro, anti-ADN-n, anti-Scl70, anti-RNP, anti-La, ANCA-c, anti-Sm, Anti-Centrómero), no se observaron porcentajes positivos mayores al 20%. Los factores del complemento C3, CH50 y C4 se encontraron dentro de valores normales para la mayoría de los pacientes.

Se resalta además, el dato de que 21 pacientes que consultaron por motivos respiratorios y en quienes se encontró clínica sugerente de autoinmunidad al interrogatorio dirigido, 19 pacientes (el 90,5%) contaban con laboratorio inmunológico positivo y solo 2 pacientes (el 10%) no. Se destaca en la bibliografía en relación a esto, que si bien la presencia de auto anticuerpos característicos respalda el diagnóstico de EAS y puede indicar una mayor probabilidad de EPID, no es por sí misma diagnóstica de la patología.³⁸ Como ejemplo, la anti-topoisomerasa I (también conocida como anti-Scl-70), es considerada factor predictor de la enfermedad ya que se asocia con un mayor riesgo de EPID asociada a ES (sensibilidad 45%, especificidad 81%). Se destaca además que los títulos de anticuerpos anti CCP son considerados por sí mismos como predictores fuertemente asociados de AR-EPID³⁹.

En lo que respecta a las sucesivas espirometrias de cada paciente, cabe aclarar que en todas se evidencio el patrón restrictivo característico, definido por la CVF <80%, la relación FEV1/FVC >0,85 del límite inferior del intervalo de confianza (LIN), la curva flujo-volumen cuando presente una morfología convexa y la disminución de la capacidad pulmonar total (TLC), la cual puede confirmar en definitiva esta circunstancia (< percentil 5 del valor de referencia) ⁴⁰.

Cabe aclarar que se clasifico al patrón restrictivo en los diferentes grados que se establecen en la bibliografía, según la CVF en: ligera (79-65%), moderada (64-50%), severa (49-35%) y muy severa (<35%) ⁴⁰.

En relación a la prueba de la DLCO, 11 pacientes presentaron una caída de la saturación de oxígeno y tan solo uno de ellos tuvo resultados normales. Esta disminución de ambos parámetros: CVF y DLCO, se da como consecuencia del aumento del retroceso elástico, y de los trastornos en la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO). La gasometría arterial presenta aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno con o sin hipocapnia.⁴¹

Dado que la DLCO puede alterarse con la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP), se cree que la FVC es más específica que la DLCO para la EPID. Pero sin embargo, la evidencia sugiere que puede ser más sensible que FVC. Además, se la considera que no es una adecuada medida de progresión de la ES-EPID porque no es tan reproducible como la FVC.⁴¹

En concordancia con lo mencionado anteriormente, se describen en la bibliografía los parámetros más relevantes de las pruebas funcionales respiratorias con finalidad diagnóstica y evaluación terapéutica: la FVC, la DLCO y la TLC. Cabe aclarar que tanto FVC como DLCO se utilizaron históricamente además para monitorear la progresión de ES-EPID. Sin embargo, muchos autores actualmente tienen preferencia por la primera. Una posible explicación es el uso generalizado de la FVC como criterio

de valoración terapéutico en una enfermedad comparable como es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) especialmente dada la falta de ensayos en las EAS -EPID. Ante la falta de consenso si bien todavía se impone a la FVC como la mejor medida de resultado para esta enfermedad, actualmente se requiere de mayores estudios que fueran adecuadamente validados.⁴²

Los estudios basales en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar han sido sugeridos como predictores de supervivencia.⁴² En nuestro trabajo se pudo evidenciar que el 19% de los pacientes (6 pacientes del total) presentó caída de la saturación de oxígeno en el Test de Caminata de seis minutos, mientras que el 26% (8 pacientes del total) no la presentó. Si bien esta prueba presenta un valor pronóstico limitado debido a la falta de estandarización, se conoce muy bien que la desaturación < de 88%, la menor distancia en metros recorrida y el retraso en la recuperación de la frecuencia cardíaca incrementan el riesgo de mortalidad en la EPID.⁴²

La TACAR de tórax es la metodología principal en el enfoque diagnóstico de la EPID, por lo que su definición se basa en datos obtenidos de la misma. Es decir, representa el estudio más confiable para evidenciar las alteraciones del parénquima pulmonar, a diferencia de la radiografía convencional, la cual puede mostrar imágenes reticulares bibasales (panal de abeja), considerado ya este un signo tardío de la enfermedad.⁴⁴ Sin embargo, y en contraposición se destaca que en reiteradas ocasiones las alteraciones características en las PFR suelen ser previas a la afección pulmonar en la TACAR.⁴³

Nuevamente se menciona al estudio *EPIMAR* respecto al patrón imagenológico más frecuentemente establecido el cual fue el patrón NSIP (en el 51% de los casos). Este resultado va en línea con los hallazgos en nuestro trabajo en donde la mayoría de los pacientes tanto en la primera como en la segunda TACAR presentaron el mencionado patrón tomográfico (26 pacientes (84%), y 23 pacientes (74%) respectivamente).

Está bien establecida en la bibliografía la correlación del patrón NSIP en todas las EAS, fundamentalmente en ES en el 78% de los casos y, el patrón UIP en el 6%, con evidencia suficiente de peor evolución en relación al primero.⁴⁴

Por otro lado en nuestro trabajo se observó que hubo 6 pacientes (19% del total) a los que se les efectuó un ecocardiograma transtorácico con el hallazgo de HAP, definida por una presión >50 mmHg de la arteria pulmonar, la cual puede ser secundaria a la propia fibrosis pulmonar que ocurre en respuesta al estímulo inflamatorio persistente con un proceso destructivo tisular, producción de mediadores inflamatorios como radicales libres, citoquinas, quimocinas, factores de crecimiento y enzimas proteolíticas, induciendo síntesis y depósito de colágeno en la estructura vascular, que lleva al reemplazo del tejido normal por tejido cicatrizal, presente aproximadamente en el 15 % de los pacientes con ES y que en general se considera un posible factor determinante del pronóstico.^{45,46}

En relación al tratamiento de las EAS-EPID, se describe en la bibliografía que algunos pacientes, aproximadamente el 20%, mejoran o se estabilizan de manera espontánea, es decir, sin terapia farmacológica. Esto es en aquellos que suelen tener pocos síntomas (p. Ej., disnea con esfuerzo moderado) y un deterioro mínimo en las pruebas

de función pulmonar. Se considera que puede ser razonable posponer el tratamiento hasta que haya evidencia de progresión de la enfermedad. Si bien este enfoque no se ha estudiado formalmente, se basa en datos de observación y en la experiencia clínica, ya que no se cuenta con ensayos aleatorizados adecuadamente validados, por lo que debe limitarse a pacientes con enfermedad leve y estable con un seguimiento estrecho.⁴⁷

Cuando se decide iniciar una terapéutica con fármacos, si bien las recomendaciones actuales al respecto no se basan en estudios randomizados, e incluso se está poniendo en duda su utilidad en forma sistemática debiendo ser evaluado caso por caso, la misma se organiza según dos fases: de inducción, en donde generalmente se utilizan glucocorticoides sistémicos, que varían según: vía de administración (oral, endovenosa), tipo de medicación (prednisona, metilprednisolona), dosis (generalmente se usa prednisona a: 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal ideal por día hasta un máximo de 60 mg durante un mes, seguido de 30 a 40 mg / día durante dos meses adicionales, o bien a dosis de pulso (EV): 1g/día por tres días), y grado de afectación de la enfermedad (moderada, severa). Además se utilizan drogas inmunosupresoras, en gran medida la CYC.⁴⁸ Finalmente la fase de mantenimiento, también con corticoides sistémicos e inmunosupresores, como: AZA, MMF y en menor medida dada su toxicidad pulmonar, con CYC. Por otro lado, se pueden indicar otros fármacos como el rituximab y los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina- tacrolimus) cuando la enfermedad se torna refractaria a la terapia inicial.⁴⁹

En nuestro trabajo pudimos observar que la mayoría de los pacientes (el 94% durante fase de inducción y el 81% en fase de mantenimiento), realizó tratamiento con glucocorticoides y que la dosis más frecuentemente utilizada vario entre 5 a 60 mg/día (de 0,5 a 1 mg/kg). Además, que el inmunosupresor más utilizado en fase de inducción fue la CYC (48% de los casos) y luego en fase de mantenimiento, en un 18%.

Esta disminución en su uso, se correlaciona con lo que se establece en la bibliografía, en donde se asevera la necesidad de hacer un ensayo de al menos tres a seis meses con el mencionado inmunosupresor para garantizar una adecuada respuesta clínica. Debido a la conocida toxicidad que genera su uso a largo plazo, es que se recomienda suspenderla después de 6 a 12 meses o cambiarla a un agente menos tóxico para el mantenimiento como es AZA o MMF.^{50,51}

En sintonía con lo expuesto, en nuestro trabajo evidenciamos que la droga inmunosupresora más utilizada durante fase de mantenimiento fue la AZA (29% de los casos), resaltándose además que en dos casos, hubo un cambio de droga inmunosupresora por efectos adversos presentados (gastrointestinales), pero sin embargo en la mayoría (74%) no se modificó el tratamiento inicial instaurado y solo 5 pacientes (16%) cambiaron de inmunosupresor al iniciar la fase de mantenimiento. Solo en un caso, por falta de respuesta terapéutica inicial, se cambió el agente terapéutico.

Finalmente aquellos pacientes que requieran de hospitalización, se debe iniciar tratamiento con metilprednisolona intravenosa (en pulso) como terapia inicial seguido de prednisona por vía oral.⁵² Cabe mencionar que se vio que solo un paciente requirió inicialmente comenzar con dosis de pulso (ev) a comienzo de su tratamiento, por

presentar manifestación clínica y analítica severa de reactivación de enfermedad de base.

Si bien no existen estudios aleatorizados randomizados adecuadamente validados en EAS-EPID, de cuál es la elección óptima del agente inmunosupresor y en qué momento utilizarlo durante la terapia, salvo estudios llevados a cabo en únicamente pacientes con ES-EPID⁵³, la evidencia sugiere realizar de igual manera tratamiento inmunosupresor, según grado de afectación y extensión de la enfermedad, en pacientes considerados con factores de riesgo (> 20% de extensión de la enfermedad evidenciada en TACAR o que presenten una CVF < 70%), y además, que el abordaje terapéutico sea consensuado de manera multidisciplinaria (es decir, entre reumatólogos, neumonólogos, internistas, radiólogos y patólogos).^{54,55}

Acerca de la inmunización en estos pacientes, *el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el reumatismo*, recomiendan la adecuada vacunación contra la Influenza de manera anual y la anti neumocócica (conjugada 13 y polisacárida 23) especialmente, además de las vacunas habituales contra: VVZ, DTP y HPV. Se resalta la importancia de la misma dado el inmunocompromiso que acarrea la propia enfermedad, como así también por el inicio de la terapéutica con drogas inmunosupresoras, por lo que en este último punto, advierten la necesidad de vacunación previo a las 2-4 semanas del comienzo de la terapéutica.⁵⁶

Además, se debe mencionar la relevancia de la profilaxis de la *Neumonía por Pneumocystis jirovecii* (PCP) también en estos pacientes, aclarando que no se recomienda de forma rutinaria para todos ellos, sino solo en quienes reciban dosis elevadas de glucocorticoides (por ej. prednisona 20 mg diarios y superiores durante > 1 mes), ya que la PCP podría empeorar significativamente la función pulmonar, a la vez que puede ser difícil diferenciar el empeoramiento de la EPID subyacente del PCP intercurrente, si el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas.⁵⁶

En línea con lo expresado anteriormente, en nuestro trabajo evidenciamos que la mayoría de los pacientes (21 del total, 68%) fueron correctamente vacunados, aclarando que de los 10 pacientes restantes, no se obtuvo información disponible al respecto de si habían recibido adecuadamente las vacunas.

En relación al seguimiento evolutivo de los pacientes, en nuestro trabajo se pudo evidenciar que clínicamente, puntualizando en la evolución de la disnea según la CF por la NYHA, casi la mitad de los pacientes (48%) la mejoró, mientras que el 29% se mantuvieron asintomáticos y solo un 13% la empeoraron. Estos resultados se correlacionan con los obtenidos de las metodologías diagnósticas empleadas: en la TACAR, casi la mitad de los pacientes (48%) no presentaron cambios, mientras que el 29% mejoraron las imágenes y en un 13% las empeoraron. En el caso de las espirometrías que sucesivamente se realizaron, en el 45% de los casos se vio una mejoría, el 23% se mantuvieron sin cambios y el 13% evidenció empeoramiento.

Tal y como se describe en la bibliografía sobre el seguimiento y monitoreo de estos pacientes, se recomienda que sea al mes y luego a intervalos de tres a seis meses, o antes, si el paciente tiene una enfermedad inicial más grave o informa un empeoramiento de los síntomas. Se debe considerar oportuno evaluar no solo los

síntomas respiratorios (por ej., Disnea, tolerancia al ejercicio, tos), sino también el desarrollo de síntomas extra pulmonares sugestivos de enfermedad del tejido conectivo, así como también posibles efectos adversos por la medicación instituida (supresión de la médula ósea, la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, entre otros) y las pruebas de función pulmonar (p. ej., espirometría, capacidad de difusión del monóxido de carbono, oximetría, prueba de caminata de seis minutos). La TACAR se realiza cuando los cambios en la evaluación clínica y / o en las pruebas de función pulmonar sugieren un empeoramiento de la enfermedad o un proceso intercurrente.⁵⁷

Se enumera sucesivamente en los diferentes trabajos científicos, la importancia de diagnosticar y diferenciar las EAS asociadas a la EPID dado que su identificación puede modificar significativamente el pronóstico.⁵⁸

En relación a esto, fue posible en nuestro trabajo evaluar el intervalo de tiempo entre ambos diagnósticos (EAS-EPID), el cual resultó muy variable dado que en 17 pacientes el tiempo evolutivo entre el diagnóstico de la EAS y luego la identificación de la EPID vario entre el mes del diagnóstico de la primera y entre 5,10 e incluso 20 años de la manifestación de la segunda. En 9 pacientes, ambos diagnósticos se realizaron de forma simultánea y solo en 3 se identificó primero la EPID y luego la EAS. Estos hallazgos van en línea con lo que se describe en la bibliografía acerca de que la presentación de la EPID puede ocurrir en cualquier momento del desarrollo de la EAS.⁵⁸

Sin embargo está bien determinado que el cribado de rutina para la EPID sea en pacientes con ES, según las recomendaciones actuales de sociedades científicas como la *American College of Chest Physicians* y la *American Thoracic Society*, las cuales establecen que todos los pacientes con dicha enfermedad se deban someter a una PFR anual para detectar EPID, es así como se puede considerar en parte que estos pacientes tienen una mejor supervivencia que en aquellos que presentan otra EAS asociada a la EPID.⁵⁹

Por otro lado, durante el control evolutivo se hace a su vez necesario poder advertir posibles complicaciones de la propia progresión de la enfermedad así como las infecciones que pudieran aparecer.⁶⁰ En nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes (70%) no presentaron complicaciones de ninguna índole. En el 17% de los casos si la presentaron y requirieron de hospitalización, y solo un 6%, evidencio complicaciones por la propia evolución de la enfermedad de base. La supervivencia evidenciada fue del 90%, mientras que el 10% restante no sobrevivió por causas tanto infecciosas (infecciones pulmonares, Shock séptico y falla multiorganica), como por progresión misma de la enfermedad.

Finalmente la relevancia de la evaluación continua de éstos tiene como objetivo el aumento de la supervivencia, basado en la respuesta al tratamiento inmunosupresor, que de lo contrario, llevaría al empeoramiento de la morbimortalidad. En relación a esto, se destaca que en diferentes estudios internacionales se evidenció que la supervivencia media desde el diagnóstico de AR-EPID varía entre 3 años y un máximo de 8 años.⁶¹

LIMITACIONES:

Consideramos una gran limitación el hecho de que nuestro trabajo sea de diseño retrospectivo, ya que nos limitamos a recabar información previamente descrita en las historias clínicas de los pacientes, además, la falta de información disponible tanto de las pruebas funcionales respiratorias como del estado de inmunización en varios pacientes.

Otro punto no menor es el bajo tamaño muestral alcanzado, en comparación con estudios internacionales publicados, todo lo cual limita la significación estadística.

CONCLUSION:

Consideramos que este pequeño trabajo de investigación deja como gran aporte el hallazgo de que la mayoría de los pacientes evaluados, (21 pacientes, es decir, el 67.74% de la muestra total), consultó inicialmente por síntomas respiratorios previo a efectuarles el diagnóstico de una EAS subyacente.

Remarcamos la importancia que tiene la búsqueda sistemática mediante un adecuado interrogatorio dirigido de síntomas y signos sugerentes de autoinmunidad para arribar al diagnóstico de alguna EAS que pudiera estar asociada al compromiso pulmonar, dado que pudimos evidenciar que todos los pacientes que consultaron por motivos respiratorios presentaron al interrogatorio dirigido manifestaciones clínicas de EAS subyacente.

Finalmente, enfatizamos la importancia que tiene solicitar correctamente el laboratorio inmunológico según la presunción clínica diagnóstica, dado que se observó que la mayoría de los pacientes contaban con analítica inmunológica positiva, (19 pacientes, es decir, el 90,5%).

Observamos además una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, tanto clínica como mediante estudios complementarios como espirometría y TACAR, en una proporción considerable de pacientes con EAS y EPID. Esto enfatiza la importancia de realizar ambos diagnósticos: pesquisar las manifestaciones clínicas y analíticas de EAS en pacientes con EPID, e inversamente diagnosticar tempranamente EPID, incluso en sus formas asintomáticas, en pacientes con EAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Aryeh Fischer, Katerina M. Antoniou, Kevin K. Brown, Jacques Cadranet, Tamera J. Corte, Roland M. du Bois, et al. An official European Respiratory Society American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015; 46: 976–987.
2. Aryeh Fischer, Roland du Bois. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *The Lancet.* 2012; 380: 689–698.
3. Rekha Vij, Imre Noth, Mary E. Strek. Autoimmune-Featured Interstitial Lung Disease. A Distinct Entity. *Chest.* 2011; 140: 1292- 1299.
4. Rekha Vij, Mary E. Strek. Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Recent Advances in Chest Medicine. *Chest.* 2013; 143:814-824.
5. Aryeh Fischer, Sterling G. West, Jeffrey J. Swigris, Kevin K. Brown, Roland M. du Bois. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. A Call for Clarification. *Chest.* 2010; 138(2):251–256.
6. Fabiola Atzeni, Maria Chiara Gerardi, Giuseppe Barilaro, Ignazio Francesco Masala, Maurizio Benucci, Piercarlo Sarzi-Puttini. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert review of clinical immunology.* 2018; 14 (1): 69–82.
7. Theresia A. Mikolasch, A. Helen S. Garthwaite A., Joanna C Porter. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clinical Medicine.* 2017; 17 (2): 146–153.
8. Rekha Vij, Imre Noth, Mary E. Strek. Autoimmune-Featured Interstitial Lung Disease A Distinct Entity. *Chest.* 2013; 143: 814- 824.
9. Kevin R Flaherty. Treatment and prognosis of nonspecific interstitial pneumonia [internet] Fecha de consulta: Marzo 2020. 1-19. Disponible en: www.uptodate.com
10. Solomon JJ, Fischer A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Focused Review. *J Intensive Care Med.* 2015; 30(7):392-400.
11. Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. Myers, Luca Richeldi, Christopher J. Ryerson, David J. Lederer, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2018; 198 (5) 44- 65.
12. Talmadge E King. Approach to the adult with interstitial lung disease: Diagnostic testing. [internet] Fecha de consulta: febrero 2020. 1-25. Disponible en: www.uptodate.com

13. Carlyne D Cool. Idiopathic interstitial pneumonias: clinical manifestations and pathology. [internet] Fecha de consulta: Febrero del año 2020 Disponible en: www.uptodate.com
14. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012; 33(5):462-75.
15. Carlos Ríos Acosta, G. M. Vélez. Capilaroscopia en Esclerodermia. *Rev Arg Reumatol.* 2016; 27(4): 40-46.
16. John Varga. Clinical manifestations and diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. [internet] Fecha de consulta: marzo 2020. 1-41. Disponible en: www.uptodate.com
17. Daniel J. Wallace, Dafna D. Gladman. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults". [internet] Fecha de consulta: Febrero 2020. 1-45. Disponible en: www.uptodate.com
18. Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan J. Silman, Julia Funovits, David T. Felson, Clifton O. Bingham. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & rheumatism.*2010; 62:2569–2581.
19. W. Venables, B. Chir. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. [internet] Fecha de la consulta: febrero 2020. Disponible en: www.uptodate.com
20. Alan N. Baer. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome. [internet] Fecha de la consulta: Febrero 2020. Disponible en: www.uptodate.com
21. Robert M Bennett. Definition and diagnosis of mixed connective tissue disease. [internet] Fecha de la consulta: febrero 2020. Disponible en: www.uptodate.com
22. Alarcon Segovia D., Villareal M. Kasukawa R., Sharp G. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease In: *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies.* Elsevier. 1987. 1-33.
23. Ingrid E. Lundberg, Anna Tjärnlund, Matteo Bottai, Victoria P. Werth, Clarissa Pilkington, Marianne de Visser, et.al. Classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology.*2017.
24. Isabel Mira-Avendano, Andy Abril, Charles D. Burger, Paul F. Dellaripa, Aryeh Fischer, Michael B, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Rev Mayo Clin Proc.* 2018; 1-17.
25. Melissa Caron, Sabrina Hoa, Marie Hudson, Kevin Schwartzman, Russell Steele. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2018; 27: (17) 1-17.

26. Florencia Vivero, Federico Campins. Enfermedad pulmonar intersticial de mecanismo autoinmune. Revisión, clasificación y conceptos emergentes. *Revista del hospital privado de comunidad*.2017; 20 (1): 1-9.
27. Fernanda Hernandez-Gonzalez, Sergio Prieto-González, Pilar Brito-Zeron, Sandra Cuerpo, Marcelo Sanchez, Jose Ramirez, et al. Impact of a systematic evaluation of connective tissue disease on diagnosis approach in patients with interstitial lung diseases. *Medicine*.2020; 99:1-4.
28. Robert Su, Mihoko Bennett, Susan Jacobs, Tessa Hunter, Carissa Bailey, Eswar Krishnan, et al. An Analysis of Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease at a US Tertiary Care Center: Better Survival in Patients with Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 693-701
29. Federica Furini, Aldo Carnevale, Gian Luca Casoni, Giulio Guerrini, Lorenzo Cavagna, Marcello Govoni, et al. El papel de la evaluación multidisciplinaria de las enfermedades pulmonares intersticiales: revisión sistemática de la literatura sobre la evidencia actual y las perspectivas futuras. [internet] Fecha de consulta: febrero del año 2020. Disponible en: www.pubmed.com
30. Gabriela Tabaj, Juan Ignacio Enghelmayer, Santiago Auteri, Analía Barro, Fabián Caro, Liliana Castro Zorrilla et al. Guía sobre el Abordaje Inicial del Paciente con Enfermedad Difusa del Parénquima Pulmonar. Sección Patología Difusa y/o Intersticial. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.2015.
31. Susanna Cappelli, Silvia Bellando Randone, Gianna Camiciottoli, Amato De Paulis, Serena Guiducci, Marco Matucci-Cerinic. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24: 411–419.
32. John Varga. Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma) - [internet] Fecha de consulta: enero 2020. 1-23. Disponible en: www.uptodate.com
33. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford*. 2017; 56(3):344-350.
34. F. Vivero, F. Campins, D. Lancellotti, P. Malfante, S. Babini, J. Sebastiani, et al. Autoimmune interstitial lung disease in Latin-America Epimar multicenter cohort study. *Rev Clinical Immunology*. 2018; 1-27.
35. Clive A Kelly, Vadivelu Saravanan, Mohamed Nisar , Subha Arthanari , Felix A Woodhead , Alec N Price-Forbes, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicenter UK study. *Rheumatology*. 2014; 53 (9): 1676-1682.
36. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, Lee JS, King TE Jr, Collard HR. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010; 35(6):1322-1328.
37. Taniguchi H, Kondoh Y. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology*. 2016; 21(5):810-20.
38. R. Knobler, P. Moizadeh, N. Hunzelmann, A. Kreuter, A. Cozzio, L. Mouthon, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *JEADV*. 2017; 31: 1401–1424.

39. Jorge Rojas-Serrano, Edilzar González-Velásquez, Mayra Mejía, Alain Sánchez-Rodríguez, Guillermo Carrillo. Interstitial Lung Disease Related to Rheumatoid Arthritis: Evolution After Treatment. *Reumatol Clin.* 2012; 8(2):68–71.
40. Francisco Javier Álvarez Gutiérrez, Vidal Barchilón Cohen, Francisco Casas Maldonado, María Victoria Compán Bueno, Luís Manuel Entrenas Costa, José Fernández Guerra, et al. Documento de consenso sobre Espirometría en Andalucía. 2009; 1-32.
41. N. González Mangado. ¿De qué nos informan las pruebas de medición de la transferencia (difusión) pulmonar del monóxido de carbono?. *Archivos de Bronconeumología.* 1992; 28 (8):388-393.
42. Francisco García-Ríoa, Myriam Calle, Felip Burgosc, Pere Casand, Félix del Campoe, Juan B. Galdizf, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49(9):388–401.
43. Carolina Díaz Cuña, Sandra Consani, Verónica Torres, Fernanda Alonso, Adriana Berez. Estudio multicéntrico descriptivo de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades autoinmunes en centros de salud en Montevideo, Uruguay. *Rev. urug. med. Interna.* 2018; (3): 12-19.
44. Li XR, Peng SC, Wei LQ. Nonspecific interstitial pneumonia overlaps organizing pneumonia in lung-dominant connective tissue disease. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(9):1230-1235.
45. Amber Young, Dharshan Vummidi, Scott Visovatti, Kate Homer, Holly Wilhalme, Eric S. White, et al. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology.* 2019; 71 (8):1339–1349.
46. Tiffany A. Winstone, Deborah Assayag, Pearce G. Wilcox. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease. A systematic review. *Chest.* 2014; 146(2):422-436.
47. So-My Koo and Soo-Taek Uh. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *Korean J. Intern Med.* 2017; 32:600-610.
48. Sabine Adler, Dörte Huscher, Elise Siegert, Yannick Allanore, László Czirják, Francesco Del Galdo, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Research & Therapy.* 2018; 20:1-17.
49. Yamano Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Ando M, Kataoka K, Furukawa T, Johkoh T, Fukuoka J, Sakamoto K, Hasegawa Y. Multidimensional improvement in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Two courses of pulse dose methylprednisolone followed by low-dose prednisone and tacrolimus. *Respirology.* 2018; 23(11):1041-1048.
50. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease." *Chest.* 2006; 130 (1):30-36.

51. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1(1): 1-10.
52. Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, Sharma A, Bambery P. High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis.* 2009; 12(3):239-242.
53. Athol U. Wells, George A. Margaritopoulos, Katerina M. Antoniou, Chris Denton. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Semin. Respir. Crit Care. Med.* 2014; 35:213–221.
54. Sarah Geerts, Wim Wuyts, Ellen De Langhe, Jan Lenaerts, Jonas Yserbyt. Connective tissue disease associated interstitial pneumonia: a challenge for both rheumatologists and pulmonologists. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases.* 2017; 34: 326-335.
55. Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, Sharma A, Bambery P. High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis.* 2009; 12(3):239-242.
56. Camille N Kotton, Kevin L Winthrop. Immunizations in autoimmune inflammatory rheumatic disease in adults. [internet] Fecha de consulta: febrero 2020. 1-32. Disponible en: www.uptodate.com
57. M. R. Pokeerbux, J. Giovannelli, L. Dauchet, L. Mouthon, C. Agard, J. C. Lega, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and metaanalysis of the literature. *Arthritis Research & Therapy.* 2019; 21(86):1-12.
58. Yang Hu, Liu-Sheng Wang, Ya-Ru Wei, Shan-Shan Du, Yu-Kui Du, Xian He, et al. Clinical Characteristics of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in 1,044 Chinese Patients. *Chest.* 2016; 149(1):201-208
59. Mercedes Lidia Hassan. Consenso sobre Esclerodermia actualización 2015. *Sociedad Argentina de Dermatología.* 2015; 1-84.
60. Luis Gómez Carrera, Gema Bonilla Hernán. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(6):249–260
61. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(6):1583-91.