

# Características de los pacientes con esclerosis sistémica que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial

Characteristics of patients with systemic sclerosis who develop interstitial lung disease

Luis Daniel Fajardo-Hermosillo<sup>1a\*</sup>, Mario César Ocampo-Torres<sup>2b</sup>, Juan Rodríguez-Silverio<sup>3c</sup>

## Resumen

**Introducción:** la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) está relacionada a una mayor mortalidad en esclerosis sistémica (ES). Los factores asociados a su presentación han mostrado variabilidad en diferentes poblaciones. Pocos estudios se han realizado en mestizos mexicanos.

**Objetivo:** analizar los factores clínicos y paraclínicos asociados a EPI en pacientes con ES.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron pacientes > 18 años con diagnóstico de ES, según criterios EULAR/ACR 2013 y EPI por capacidad vital forzada (CVF) < 70% y > 5% de área pulmonar afectada en tomografía. La fuerza de asociación de los factores para EPI se midió por razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Las variables significativas se analizaron por regresión logística múltiple con ajuste.

**Resultados:** de los 80 pacientes con ES, 38 (47.5%) tenían EPI. Factores de riesgo como tabaquismo, mayor índice de actividad, menor CVF, anticuerpos antitopoisomerasa I y factores protectores como variedad limitada de ES, patrón capilaroscópico temprano y anticuerpos anticentrómero estuvieron asociados a EPI. En el análisis multivariado un mayor índice de actividad con RM 4.17, (IC95%: 2.01-8.65) persistió como un factor de riesgo; en cambio, los anticuerpos anticentrómero con RM 0.17, (IC95%: 0.03-0.85) persistieron como un factor protector asociado a EPI.

**Conclusiones:** un mayor índice de actividad y la presencia anticuerpos anticentrómero persistieron como factores asociados a la presencia de EPI en ES.

## Abstract

**Background:** Systemic sclerosis associated-interstitial lung disease (SSc-ILD) show a high mortality. The factors associated SSc-ILD have shown variability in different populations. There are few studies in Mexican mestizos.

**Objective:** To analyze the epidemiological, clinical and paraclinical factors associated with SSc-ILD.

**Material and methods:** Cross-sectional study, where patients > 18 years of age with a diagnosis of SSc according to EULAR/ACR 2013 criteria and diagnosis of ILD by forced vital capacity (FVC) < 70% and > 5% of affected lung area on tomography were included. The strength of association of the factors for ILD was measured by odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). The significant variables were analyzed by multiple logistic regression with adjustment.

**Results:** Of the 80 patients with SSc, 38 (47.5%) had ILD. Risk factors such as smoking, higher activity index, lower FVC, anti-topoisomerase I antibodies, and protective factors such as a limited SSc, early capillaroscopic pattern, and anti-centromere antibodies (ACA) were associated with ILD. In the multivariate analysis, a higher activity index with OR 4.17, (95% CI 2.01-8.65) persisted as a risk factor, while ACA with OR 0.17, (95% CI 0.03-0.85) persisted as a protective factor associated with SSc-ILD.

**Conclusions:** A higher index of activity and ACA persisted as factors associated with SSc-ILD.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Servicio de Reumatología. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Reumatología. Ciudad de México, México.

<sup>3</sup>Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina. Ciudad de México, México

\*Estudiante de la Maestría en Ciencias de la Salud de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional

ORCID: 0000-0002-8901-8383<sup>a</sup>, 0000-0002-5414-0346<sup>b</sup>, 0000-0002-8998-1196<sup>c</sup>

### Palabras clave

Esclerodermia Sistémica  
Enfermedades Pulmonares Intersticiales  
Factores de Riesgo  
Estudios Transversales  
Anticuerpos Anticentrómero

### Keywords

Scleroderma, Systemic  
Lung Diseases, Interstitial  
Risk Factors  
Cross-Sectional Studies  
Anticentromere Antibodies

Fecha de recibido: 22/12/2022

Fecha de aceptado: 09/01/2023

### Comunicación con:

Luis Daniel Fajardo Hermosillo

✉ ldaniel\_fajardo@yahoo.com.mx

☎ 33 1235 1514

**Cómo citar este artículo:** Fajardo-Hermosillo LD, Ocampo-Torres MC, Rodríguez-Silverio J. Características de los pacientes con esclerosis sistémica que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S363-71. doi: 10.5281/zenodo.8383951

## Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es un trastorno poco común caracterizado por fibrosis con engrosamiento cutáneo, vasculopatía asociada al fenómeno de Raynaud; además de autoinmunidad con la presencia de auto-anticuerpos.<sup>1</sup> Esta entidad presenta gran variabilidad clínica por sexo, situación geográfica y grupo étnico.<sup>2</sup> Se clasifica en tres variedades: siendo la más frecuente la variedad limitada, con menor severidad y asociada a hipertensión arterial pulmonar (HAP); la variedad difusa, relacionada a mayor severidad y a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), y, en menos del 2%, la variedad *sine esclerodermia*, ligada a HAP, EPI y fenómeno de Raynaud, pero sin engrosamiento cutáneo.<sup>1,2</sup>

La EPI provoca gran deterioro de la función respiratoria hasta la dependencia de oxígeno, así como incremento de la mortalidad en más del 40% de los pacientes con ES dentro de los primeros 5 años de su diagnóstico.<sup>1,3</sup> Su prevalencia varía de acuerdo al método usado para su diagnóstico, se ha reportado desde el 30% por hallazgos clínicos hasta el 90% en estudios de autopsias, y está más relacionada a la variedad difusa de la ES.<sup>3,4</sup> El tipo de EPI más común es la neumonía intersticial no específica (NINE) de características inflamatorias, la cual se asocia a buena respuesta de inmunosupresores y a un mejor pronóstico. En cambio la neumonía intersticial usual (NIU), menos frecuente, con características fibróticas presenta pobre respuesta a inmunosupresores, pero responde a antifibróticos y tiene un pronóstico incierto.<sup>5,6,7</sup> La tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) ha reemplazado a la biopsia pulmonar para el diagnóstico de EPI y permite valorar el porcentaje del área pulmonar afectada, así como diferenciar entre NINE y NIU, además tiene una alta correlación con la capacidad vital forzada (CVF) usada para evaluar la progresión del deterioro funcional respiratorio.<sup>3,4</sup> El tratamiento de la EPI en ES se basa en el algoritmo de Goh, el cual divide la afección pulmonar en *limitada* o *extensa* según la CVF y el área afectada del parénquima pulmonar en TACAR.<sup>6</sup>

Diversos factores epidemiológicos, clínicos y paraclínicos se han asociado a la presencia de EPI en pacientes con ES en grupos étnicos de Asia central, Europa, África y América del Norte.<sup>8,9,10</sup> Los factores epidemiológicos (como el sexo masculino) y ambientales (como el sílice y el tolueno) se han encontrado con mayor asociación a EPI.<sup>8,9,10</sup> El grupo étnico afroamericano se ha relacionado con mayor mortalidad en EPI.<sup>9</sup> Factores clínicos como: mayor edad de presentación, variedad difusa de ES, mayor duración de la enfermedad, úlceras digitales, HAP y patrón activo en capilaroscopia se han encontrado con asociación a riesgo para el desarrollo de EPI.<sup>11,12,13</sup> Anticuerpos como los antitopoisomerasa I se han asociado a mayor deterioro de la función pulmonar a lo largo de 10 años.<sup>12</sup> Por otra parte, se han

documentado factores protectores para el desarrollo de EPI como la presencia de la variedad limitada de ES y los anticuerpos anticentrómero.<sup>14</sup>

Ante la gran variabilidad en la presentación clínica de EPI en ES por sexo, grupo étnico y distribución geográfica, es necesaria la realización de estudios en distintos grupos poblacionales. Pocos estudios se han realizado en mestizos mexicanos que describan su prevalencia y paraclínicos asociados a su presentación.<sup>15,16</sup> El presente estudio se realiza con el objetivo de identificar factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y paraclínicos asociados al desarrollo de EPI en pacientes mestizos mexicanos con ES.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo de casos y controles en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el período de octubre del 2021 a noviembre del 2022. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación local, con el número R-2022-1301-084, siendo una investigación sin riesgo, basada en la información obtenida del expediente clínico.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que contaban con historia clínica, examen físico, resultados de laboratorio, espirometría y estudios de imagen en su expediente clínico desde 2014 hasta el 2022 con diagnóstico de ES según criterios EULAR/ACR 2013 y variedades de ES limitada, difusa y *sine esclerodermia*. La EPI fue diagnosticada por alguna de las manifestaciones clínicas como: tos persistente, disnea, crépitos basales a la exploración física o hipoxemia con < 89% saturación; así como por un patrón restrictivo en la espirometría y una disminución del 70% del predicho en la CVF realizada por un neumólogo; o por TACAR pulmonar valorada por un radiólogo con más del 5% del área afectada por infiltrado inflamatorio intersticial en vidrio deslustrado o datos de fibrosis, como engrosamiento septal interlobular, reticulación, bronquiectasias, bronquiolectasias o panalización.<sup>4</sup>

La EPI se clasificó en dos subtipos: NINE, consistente en infiltrado intersticial en vidrio deslustrado de predominio en bases, con un gradiente ápico-basal, con leve reticulación y que respetaba el espacio subpleural. NIU, con predominio de patrón reticular, bronquiectasias de tracción y panalización con fibrosis sin infiltrados en vidrio deslustrado.<sup>4</sup>

La extensión de la EPI se estratificó según Goh en *limitada*, con afección < 20% del parénquima pulmonar en TACAR y CVF > 70% del predicho, y *extensa*, con afección

> 20% del parénquima pulmonar en TACAR y CVF < 70% del predicho.<sup>6</sup>

Se consideraron como casos a los pacientes con diagnóstico de ES con EPI, y como controles a los pacientes con diagnóstico de ES sin EPI. Se excluyeron los pacientes que no contaban con exámenes paraclínicos en su expediente, con escleroderma localizada y con otra patología pulmonar que afectara las pruebas espirométricas, como neumopatía obstructiva crónica y asma bronquial.

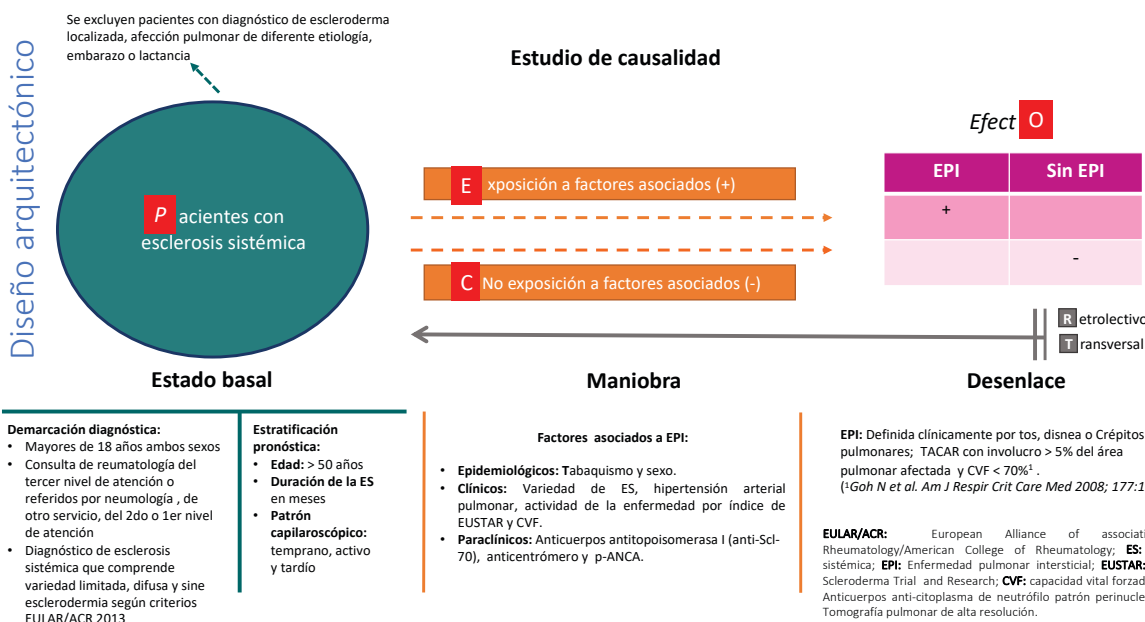
Se consideró la presencia o ausencia de la EPI como la variable dependiente. Las variables independientes fueron: edad en años, sexo, presencia o ausencia de tabaquismo, duración de la ES en meses, variedad de ES como limitada, difusa y sine esclerodermia, índice de actividad EUSTAR (*European scleroderma Trial and Research*) graduado en diez puntos y validado para ES, el cual incluye grado de engrosamiento cutáneo, úlceras digitales, frotos tendinosos, proteína c reactiva y limitación de la función respiratoria, considerando como actividad con un puntaje mayor de > 2.5 puntos,<sup>17,18</sup> así como capilaroscopia del pliegue ungueal valorando patrón temprano, activo o tardío según Cutolo,<sup>19</sup> HAP, tipo y extensión de EPI por TACAR, CVF en porcentaje del predicho, anticuerpos específicos como antitopoisomerasa I (anti-Sc170), anticentrómero y anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear (p-ANCA) (figura 1).

### Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de la muestra usando la fórmula de la diferencia de dos proporciones para la variable anticuerpos anticentrómero asociada a EPI del estudio de Ashmore *et al.*<sup>14</sup> Se usó el programa de OpenEpi 3 mediante la fórmula de estudios de casos y controles con un alfa de 95%, un beta de 80%, razón controles por caso de 1, porcentaje de controles expuestos del 40 y porcentaje de casos con exposición del 7.41, con una razón de momios (RM) de 0.12. Se requirieron 64 pacientes, 32 casos y 32 controles para contestar la pregunta de investigación.

- Análisis descriptivo.** Las variables cuantitativas (edad, CVF, duración de la enfermedad en meses e índice de actividad EUSTAR) fueron exploradas para conocer si cumplían los criterios de normalidad. En caso de no cumplirlos fueron consideradas como de libre distribución. Las variables que cumplieron se sometieron a la hipótesis de Kolmogorov-Smirnov, se consideró como normal a una  $p > 0.05$ . Las variables cuantitativas de distribución normal se mostraron por medias y desviación estándar. En cambio, las variables cuantitativas de libre distribución se representaron por medianas y rangos intercuartilares. Las variables cualitativas dicotómicas (sexo, tabaquismo, variedad de ES, HAP, tipo y extensión de EPI y anticuerpos) fueron resumidas como frecuencias y porcentajes.

#### ¿Cuáles son los factores asociados con la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes mestizos mexicanos con esclerosis sistémica?



**Figura 1** En el esquema del **diseño arquitectónico** se muestra a detalle el estado basal, maniobra y desenlace, así como la demarcación diagnóstica, estratificación pronóstica y factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica valorados en este estudio

- **Análisis bivariado.** Para las variables cualitativas dicotómicas arriba mencionadas se realizó chi cuadrada de Pearson y exacta de Fisher, según si el recuento esperado en una de las casillas era mayor o menor de cinco, como medida de relevancia clínica se calcularon RM e intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Para las variables cuantitativas con distribución normal antes referidas se utilizó *t* de Student y para las de libre distribución se empleó prueba *U* de Mann-Whitney para comparar las diferencias entre los dos grupos. Posteriormente, estas variables se dicotomizaron, y la variable duración de la ES se cambió de meses a años para el cálculo de RM e IC95%.

- **Análisis multivariado.** Se realizó un modelo de regresión logística múltiple aplicando el método intro, incluyendo factores de riesgo y de protección para EPI en ES con significancia estadística previamente reportada o considerados de utilidad clínica. Se calculó la RM a partir del exponente de Beta e IC95% en el modelo ajustado por edad, duración de la ES mayor de 5 años y patrón capilaroscópico, graficándose posteriormente los resultados con el programa Review Manager versión 5.

La concordancia interobservador del diagnóstico de EPI y sus subtipos en TACAR entre el radiólogo y el clínico se evaluó usando la prueba estadística de coeficiente kappa de Cohen para variables categóricas.

Todas las estimaciones estadísticas se realizaron a un nivel de significancia de  $p < 0.05$  con el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) versión 25, para MacOs.

## Resultados

Se incluyeron 80 pacientes con esclerosis sistémica con una media de edad de 49.21 años, de los cuales el 93.8% eran del sexo femenino. El 41.3 % de los pacientes fumaba. La mediana de la duración de la ES fue 84 meses. La variedad más común de ES fue la limitada. La mayoría de la población no presentaban actividad de la ES con un índice EUSTAR  $< 2.5$  puntos. La HAP se presentó en un tercio de los pacientes. El patrón capilaroscópico más frecuente fue el tardío. La EPI se presentó en 38 (47.5%) pacientes, de los cuales la mitad presentaron subtipo NINE y la otra mitad NIU, la extensión de EPI por TACAR más común fue la limitada en 20 (65.7%) pacientes. Los anticuerpos más comúnmente encontrados fueron los anticentrómero (cuadro I).

Al dividir la población general con ES por el índice de actividad EUSTAR se observó que los pacientes con actividad ( $> 2.5$  pts) presentaban más frecuentemente: taba-

**Cuadro I** Características basales en pacientes con esclerosis sistémica

Características	n = 80
	n (%)
<b>Epidemiológicas</b>	
Femenino	75 (93.8)
Edad, media (DE), en años	49.21 (14.16)
Tabaquismo	33 (41.3)
<b>Clínicas</b>	
Duración de ES, mediana (RIQ), en meses	84 (51-132)
Variedad de la ES:	
Limitada	67 (83.8)
Difusa	10 (12.5)
Sine esclerodermia	3 (3.8)
Índice de actividad EUSTAR, mediana (RIQ)	2.25 (1.12-3.62)
Hipertensión arterial pulmonar	24 (30.0)
Capilaroscopia:	
Patrón temprano	14 (17.5)
Patrón activo	22 (27.5)
Patrón tardío	44 (55.0)
EPI	38 (47.5)
CVF, media (DE), % del predicho	76.25 (21.19)
<b>Paraclínicas</b>	
Anticuerpos:	
Anticentrómero	31 (38.8)
Antitopoisomerasa I	19 (23.8)
p-ANCA	18 (22.5)

ES: Esclerosis sistémica; DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartil del 25 al 75; EUSTAR: *European Scleroderma Trial and Research*; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; CVF: Capacidad vital forzada; p-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear

quismo, variedad difusa de la enfermedad, HAP, patrón capilaroscópico activo, EPI, menor porcentaje del predicho de CVF y más anticuerpos antitopoisomerasa I. En cambio, los pacientes sin actividad ( $< 2.5$  pts) mostraban una variedad más limitada de la enfermedad, patrón capilaroscópico tardío y anticuerpos anticentrómero (cuadro II).

En el análisis bivariado se observó que el tabaquismo, un índice de actividad EUSTAR  $> 2.5$  pts,  $< 70\%$  del predicho de la CVF, anticuerpos antitopoisomerasa I y anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear fueron factores de riesgo asociados a EPI; mientras que la variedad limitada de la enfermedad, la presencia del: patrón temprano y tardío por capilaroscopia, y los anticuerpos anticentrómero se mostraron como factores protectores asociados a EPI (cuadro III).

La mediana (rangos intercuantiles del 27 a 75) del índice de actividad EUSTAR fue de 3.2 (3.25-5.25) en

**Cuadro II** Características de pacientes con esclerosis sistémica comparadas por índice de actividad *European Scleroderma Trial and Research* (EUSTAR)

Características	n= 80		Valor de p
	Inactivo n = 44 (EUSTAR < 2.5 pts)	Activo n = 36 (EUSTAR > 2.5 pts)	
	n (%)	n (%)	
<b>Epidemiológicas</b>			
Sexo			
Masculino	2 (4.5)	3 (8.3)	0.653*
Femenino	42 (95.5)	33 (91.7)	
Edad, media (DE), en años	49.43 (15.25)	48.94 (12.92)	0.879***
Tabaquismo	6 (13.6)	27 (75.0)	< 0.001**
<b>Clínicas</b>			
Duración de ES, mediana (RIQ), en meses	84 (48-129)	84 (60-165)	0.731****
Variedad de la ES:			
Limitada	42 (95.5)	25 (69.4)	0.002**
Difusa	0 (0)	10 (27.8)	< 0.001*
Sine esclerodermia	2 (4.5)	1 (2.8)	1.000*
Hipertensión arterial pulmonar	8 (18.2)	16 (44.4)	0.011**
Capilaroscopia:			
Patrón temprano	14 (31.8)	0 (0)	< 0.001*
Patrón activo	1 (2.3)	21 (58.3)	< 0.001**
Patrón tardío	29 (65.9)	15 (41.7)	0.030**
EPI	6 (13.6)	32 (88.9)	< 0.001**
CVF, media (DE), % del predicho	88.52 (8.57)	61.25 (22.42)	< 0.001***
<b>Paraclínicas</b>			
Anticuerpos:			
Anticentrómero	22 (50.0)	9 (25.0)	0.022**
Antitopoisomerasa I	4 (9.1)	15 (41.7)	0.001**
p-ANCA	3 (6.8)	15 (41.7)	< 0.001**

\*Prueba de chi cuadrada exacta de Fisher

\*\*Prueba de chi cuadrada de Pearson

\*\*\*Prueba t de Student

\*\*\*\*U de Mann-Whitney

ES: Esclerosis sistémica; DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartil del 25 al 75; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial;

CVF: Capacidad vital forzada; p-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear

el grupo con EPI y de 1.5 (0-2.25) en el grupo sin EPI (< 0.001). La media (desviación estándar) del porcentaje del predicho de CVF fue de 62.26 (22.03) en el grupo con EPI y 88.90 (9.04) en el grupo sin EPI (< 0.001).

El grado de concordancia en el diagnóstico de EPI por TACAR pulmonar entre el clínico y el radiólogo fue muy bueno (kappa de 0.849,  $p < 0.001$ ). Para el diagnóstico de NIU por TACAR pulmonar, el grado de concordancia entre el clínico y el radiólogo fue superior al de EPI (kappa de 0.862,  $p < 0.001$ ). Sin embargo, el grado de concordancia para el diagnóstico de NINE por TACAR pulmonar entre

el clínico y el radiólogo fue bueno, pero menor al de NIU (kappa de 0.642,  $p < 0.001$ ).

En el análisis multivariado fue usado un modelo de regresión logística múltiple ajustado por edad, duración de la enfermedad y patrón capilaroscópico temprano. Se encontró la persistencia del índice de actividad EUSTAR mayor a 2.5 pts como factor de riesgo para la presencia de EPI con una RM de 4.17 (IC95%: 2.01-8.65). En cambio, los anticuerpos anticentrómero persistieron como un factor de protección para la presencia de EPI con una RM de 0.17 (IC95%: 0.03-0.85) (cuadro IV, figura 2).



**Cuadro III** Características de pacientes con esclerosis sistémica comparados por la presencia o ausencia de enfermedad pulmonar intersticial

Características	n = 80			
	EPI		RM (IC95%)	Valor de p
	Sí (n = 38)	No (n = 42)		
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Epidemiológicas</b>				
Sexo masculino	4 (10.5)	1 (2.4)	4.82 (0.51-45.2)	0.168*
Edad > 50 años	20 (52.6)	20 (47.6)	1.22 (0.51-2.94)	0.654**
Tabaquismo	29 (76.3)	4 (9.5)	30.6 (8.5-109.3)	< 0.001**
<b>Clínicas</b>				
Duración ES > 5 años	30 (78.9)	30 (71.4)	1.50 (0.54-4.19)	0.438**
Variedad de ES:				
Limitada	27 (71.1)	40 (95.2)	0.12 (0.03-0.60)	0.003**
Difusa	10 (26.3)	0 (0)	2.42 (NC)	0.999*
Sine esclerodermia	1 (2.6)	2 (4.8)	0.54 (0.04-6.21)	1.000*
Índice de actividad EUSTAR >2.5 pts	32 (84.2)	4 (9.5)	50.6 (13.14-195)	< 0.001**
Hipertensión arterial pulmonar	14 (36.8)	10 (23.8)	1.86 (0.70-4.91)	0.204**
Capilaroscopia:				
Patrón temprano	1 (2.6)	13 (31.0)	0.06 (0.01-0.49)	0.001**
Patrón activo	22 (57.9)	0 (0)	4.24 (NC)	0.998**
Patrón tardío	15 (39.5)	29 (69.0)	0.29 (0.12-0.74)	0.008**
CVF del predicho < 70%	24 (63.2)	1 (2.4)	70.2 (8.69-568)	< 0.001**
<b>Paraclínicas</b>				
Anticuerpos:				
Anticentrómero	8 (21.1)	23 (54.8)	0.22 (0.08-0.59)	0.002**
Antitopoisomerasa I	17 (44.7)	2 (4.8)	16.1 (3.41-76.8)	< 0.001**
p-ANCA	13 (34.2)	5 (11.9)	3.85 (1.21-12.1)	0.017**

\*Razón de momios por prueba de chi cuadrada exacta de Fisher

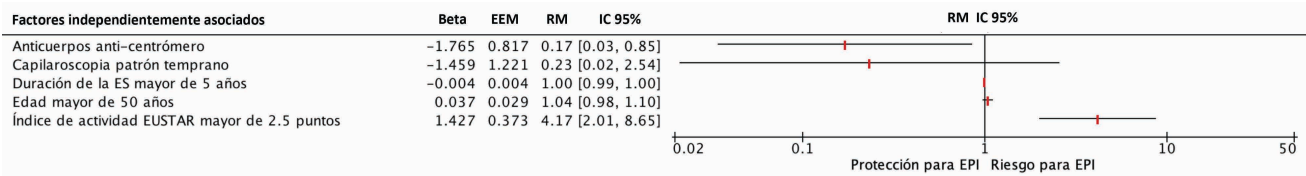
\*\*Razón de momios por prueba chi cuadrada de Pearson

EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; ES: Esclerosis sistémica; RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; NC: No calculable; EUSTAR: *European Scleroderma Trial and Research*; CVF: Capacidad vital forzada; p-ANCA: Anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo patrón perinuclear**Cuadro IV** Variables independientemente asociadas con enfermedad pulmonar intersticial pulmonar en esclerosis sistémica por análisis de regresión logística múltiple ajustado por patrón capilaroscópico temprano, duración de la enfermedad y edad

Características	Beta	EEM	RM	IC95%	Valor de p	R <sup>2</sup>
Índice de actividad EUSTAR > 2.5 pts	1.427	0.373	4.17	2.01-8.65	< 0.001	0.715
Anticuerpos anticentrómero	-1.765	0.817	0.17	0.03-0.85	0.031	
Capilaroscopia patrón temprano	-1.459	1.221	0.23	0.21-2.54	0.232	
Duración de la ES > 5 años	-0.004	0.004	1.00	0.99-1.00	0.305	
Edad > 50 años	0.037	0.029	1.04	0.98-1.10	0.209	
Constante	-4.404					

EUSTAR: *European Scleroderma Trial and Research*; ES: Esclerosis sistémica; EEM: Error estándar de la media; RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; R<sup>2</sup>: de Nagelkerke

Variable dependiente: Enfermedad pulmonar intersticial presente o ausente



**Figura 2** Análisis multivariado ajustado. Gráfico de bosque donde se pueden observar los factores de riesgo y protección que se mantuvieron asociados a la enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica en el análisis multivariado de regresión logística múltiple ajustado por patrón capilaroscópico temprano, duración de la enfermedad y edad

ES: Esclerosis sistémica; EUSTAR: *European Scleroderma Trial and Research*; EEM: Error estándar de la media; RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza del 95%

## Discusión

En este estudio de 80 pacientes mestizos mexicanos con ES, la EPI se encontró en el 47.5% de ellos. Esta prevalencia es alta al contrastarla con la reportada en otras poblaciones, que va del 39 a 43%.<sup>13,14</sup> Al hacer la comparación de nuestros resultados con dos estudios previos reportados en nuestro país, el primero por Rodríguez Reyna en 2011,<sup>15</sup> con una prevalencia del 33.8%, que incluyó a 139 pacientes, 93.5% del sexo femenino, nuestra prevalencia es alta. Sin embargo, al compararse con la prevalencia del 57% reportada por González López en su estudio de 2015,<sup>16</sup> en el que solo se incluyeron 33 pacientes, todas mujeres, nuestra prevalencia es relativamente menor. Una razón de esta variación se debe a que los datos obtenidos de este estudio provienen de un hospital de tercer nivel de atención que atiende a la zona occidente del país y concentra casos con mayor severidad y complicaciones de la enfermedad.

En este estudio la EPI se asoció a los siguientes factores: tabaquismo, un índice de actividad EUSTAR > 2.5 pts, < 70% del predicho de la CVF, anticuerpos antitopoisomerasa I y anticitoplasma de neutrófilo patrón perinuclear. En contraparte, la variedad limitada, los anticuerpos anticentrómtero, el patrón capilaroscópico temprano y el tardío fueron factores protectores. Estos factores de riesgo y protección encontrados en el análisis bivariado en este estudio ya han sido previamente descritos en otras poblaciones, pero no completamente en mestizos mexicanos con ES.<sup>8,9,13,14</sup>

Aunque se ha descrito que la EPI sucede dentro de los primeros 5 años de la ES,<sup>3,7,12</sup> en este estudio no se observó esta diferencia. Este hallazgo puede explicarse debido al diseño transversal del estudio y a que la mayoría de los casos eran prevalentes más que incipientes, limitando la valoración de las manifestaciones iniciales. A pesar de lo anterior, se encontró una buena concordancia entre el clínico y el radiólogo en el diagnóstico de EPI y su subtipo NIU, pero esta fue menor para el subtipo NINE, de la que es más difícil discriminar su patrón en la TACAR pulmonar.

En el análisis multivariado, la actividad de la enfermedad persistió como un factor de riesgo; por el contrario, la presencia de los anticuerpos anticentrómtero permaneció como un factor protector asociado a EPI en pacientes mestizos mexicanos con ES. Medir la actividad en la ES es complejo, ya que a pesar de que existen una escala y tres índices validados hasta el momento, no son ampliamente usados en la clínica debido a su poca difusión y a diversas limitaciones que presentan.<sup>18</sup> El instrumento más antiguo es la escala de severidad de Medsger, que consta de 9 ítems para cada afección orgánica y su puntuación es ordinal del grado I al IV, aunque desgraciadamente no hay una puntuación general que incluya los 9 ítems, haciendo difícil la medición de la actividad de manera global.<sup>20,21</sup> El índice de actividad EScSG (*European Scleroderma Study Group*), propuesto por Valentini en 2003, que, además de valorar el engrosamiento cutáneo, la necrosis digital, la artritis y la declinación de la función pulmonar por monóxido de carbono, incluye la velocidad de sedimentación globular y el complemento. Este índice está graduado en diez puntos, considerando actividad > 3 pts.<sup>18</sup> Se ha reportado con este índice una correlación baja positiva ( $r = 0.5$ ,  $p = 0.009$ ) con el grado de afección de EPI en TACAR pulmonar, haciendo limitado su uso en la práctica clínica.<sup>22</sup> El índice CRISS (*Combined Response Index in Diffuse Systemic Sclerosis*) es muy complejo para usarlo en la clínica, y solo valora el cambio en la afección cardíaca y pulmonar, sin tomar en cuenta otros órganos y sistemas.<sup>18</sup> En cambio, el índice de actividad EUSTAR, validado para ES en 2017 por Valentini y usado en el presente estudio encontrando asociación con EPI, se ha reportado con utilidad para valorar la EPI en pacientes con ES recientemente,<sup>17</sup> aunque difiere con el índice de actividad EScSG en que emplea proteína c reactiva, no incluye complemento y considera actividad > 2.5 pts, sin embargo, es práctico y de uso simple para la valoración de estos pacientes en la consulta diaria. En los dos estudios previos realizados en mestizos mexicanos con ES<sup>15,16</sup> no se reportó la asociación entre actividad de la enfermedad y presencia de EPI. En contra parte, los anticuerpos anticentrómtero se han reportado en otras poblaciones previamente asociados a variedad limitada de ES e HAP, y recientemente

a menor incidencia de EPI y su progresión.<sup>12</sup> En el estudio de Rodríguez Reyna estos anticuerpos se reportaron asociados a menor frecuencia de involucro muscular y pulmonar, en cambio se encontró que el 56% de pacientes con EPI se asociaban con anticuerpos antitopoisomerasa I.<sup>15</sup> La falta de persistencia en la asociación de los anticuerpos antitopoisomerasa I a EPI en el modelo multivariado de nuestro estudio pudo deberse a que no fue suficiente el tamaño de la muestra para demostrar esta asociación. El segundo estudio realizado en mestizos mexicanos con menor cantidad de pacientes<sup>16</sup> no encontró asociaciones clínicas o con anticuerpos a EPI, solo encontró, como hallazgo aislado, la asociación de propéptido aminoterminal de procolágeno tipo I y II a EPI con una RM de 1.9, hallazgo que no se ha replicado posteriormente en otras poblaciones.

Algunas limitaciones se presentaron en nuestro estudio, iniciando por su diseño de casos y controles, donde se parte del desenlace a la causa y no es posible encontrar una intensa fuerza de asociación a los factores implicados. No es una cohorte incipiente, sino un estudio transversal con limitaciones para la valoración de las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Es un estudio retrospectivo basado en los expedientes clínicos, donde la calidad del estudio se ve comprometida por la precisión e integridad de los datos del expediente. Aunque el tamaño de muestra superó el calculado inicialmente, no fue suficiente para valorar más factores de riesgo o protección en el análisis multivariado, como la variedad difusa de la enfermedad, los anticuerpos antitopoisomerasa I y tabaquismo, que mostraron una tendencia al riesgo. No se realizaron muchos estudios de funcionalidad pulmonar por difusión de monóxido de carbono, teniendo muchos datos perdidos en esta variable, no siendo incluida para la mayoría de los análisis. La varie-

dad sine esclerodermia estuvo subrepresentada con solo 3 casos, no siendo relevante en el análisis del estudio. Por último, por ser un estudio que utiliza los medios disponibles en la atención clínica rutinaria no se incluyeron biomarcadores genéticos y moleculares de riesgo asociados a EPI, como la proteína del cáncer de pulmón número 6 (*Krebs von den Lungen 6*) y la quimiocina<sup>18,23,24,25</sup>

## Conclusión

Este estudio muestra que casi la mitad de los mestizos mexicanos con ES presentan EPI asociada a factores de riesgo, como un mayor índice de actividad, y a factores protectores, como los anticuerpos anticentrómero. Estos hallazgos son relevantes en la práctica clínica para determinar este anticuerpo en los pacientes con ES de forma rutinaria, con el fin de establecer el pronóstico de la afección pulmonar. Por otra parte, es imperativo detectar y controlar la actividad de la ES con el fin de evitar la aparición, progresión, complicaciones y mortalidad asociada a la EPI en estos pacientes.

Agradecimientos al Dr. Rodolfo Rivas Ruíz, a la Dra. Ivonne Analí Roy García y al resto de los integrantes del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC) y de la maestría en Ciencias de la Salud IMSS-IPN por su tutoría en el proyecto.

---

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

## Referencias

1. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1.
2. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Bendstrup E, Bruni C, Distler O, Maher TM, et al. The need for a holistic approach for SSc-ILD - achievements and ambiguity in a devastating disease. *Respir Res*. 2020;21(1):197. doi: 10.1186/s12931-020-01459-0.
3. Molberg Ø, Hoffmann-Vold AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(6):613-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000323.
4. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):307-13. DOI: 10.2214/AJR.17.18384
5. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28(3):236-45. doi: 10.1097/BOR.0000000000000270.
6. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
7. Amjadi SS, Roofeh D, Namas R, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the current era. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):137-139. doi: 10.1111/1756-185X.13799.
8. Freire M, Rivera A, Sopena B, Tolosa Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga Argüelles D, et al; RESCLE investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 106(4):89-97.
9. Volkmann ER, Steen V, Li N, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, et al. Racial Disparities in Systemic Sclerosis: Short- and



- Long-Term Outcomes Among African American Participants of SLS I and II. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(1):8-16. doi: 10.1002/acr2.11206.
10. Ballerie A, Cavalin C, Lederlin M, Nicolas A, Garlantézec R, Jouneau S, et al. Association of silica exposure with chest HRCT and clinical characteristics in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):949-956. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.014.
  11. Nihtyanova SI, Denton CP. Pathogenesis of systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2020;5(2\_suppl):6-16. doi: 10.1177/2397198320903867.
  12. 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 Rheumatol*. 2020;72(3):465-476. doi: 10.1002/art.41153.
  13. Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, Fonollosa Plá V, Ríos-Fernández R, Tolosa-Vilella C, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatol Int*. 2018;38(3):363-374. doi: 10.1007/s00296-017-3916-x.
  14. Ashmore P, Tikly M, Wong M, Ickinger C. Interstitial lung disease in South Africans with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):657-662. doi: 10.1007/s00296-017-3893-0.
  15. Rodriguez-Reyna TS, Hinojosa-Azaola A, Martinez-Reyes C, Nuñez-Alvarez CA, Torrico-Lavayen R, García-Hernández JL, et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity*. 2011;44(7):576-84. doi: 10.3109/08916934.2011.592886.
  16. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Olivas-Flores EM, Garcia-Gonzalez A, Peguero-Gómez AR, Flores-Navarro J, et al. Procollagen Type I and III Aminoterminal Propeptide Levels and Severity of Interstitial Lung Disease in Mexican Women With Progressive Systemic Sclerosis. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(9):440. doi: 10.1016/j.arbres.2014.06.018.
  17. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):270-276. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209768.
  18. Ross L, Baron M, Nikpour M. The challenges and controversies of measuring disease activity in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(2):115-121. doi: 10.1177/2397198318765061.
  19. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(10):578-87. doi: 10.1038/nrrheum.2010.104.
  20. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29):S42-6.
  21. Matucci-Cerinic M, D'Angelo S, Denton CP, Vlachoyianopoulos P, Silver R. Assessment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29):S19-23.
  22. Sambataro D, Sambataro G, Pignataro F, Maglione W, Malatino L, Vancheri C, et al. Quantification of Ground Glass Opacities Can Be Useful to Describe Disease Activity in Systemic Sclerosis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4):225. doi: 10.3390/diagnostics10040225.
  23. Stock CJW, Renzoni EA. Genetic predictors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a review of recent literature. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(6):765-777. doi: 10.1038/s41431-018-0104-8.
  24. Bonhomme O, André B, Gester F, de Seny D, Moermans C, Struman I, et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1534-1546. doi: 10.1093/rheumatology/kez230.
  25. Kawashiri SY, Nishino A, Igawa T, Takatani A, Shimizu T, Umeda M, et al. Prediction of organ involvement in systemic sclerosis by serum biomarkers and peripheral endothelial function. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 113(4):102-108.