



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad del Compromiso Pulmonar Intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte de pacientes Colombianos**

**Neil Smith Pertuz Charris**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
**2014**



# **Frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad del Compromiso Pulmonar Intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte de pacientes Colombianos**

**Neil Smith Pertuz Charris**  
**Código: 274619**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título  
de: **Especialista en Reumatología**

Director:

Dr. Gerardo Quintana López M.D

Codirector:

Dr. Antonio Iglesias Gamarra M.D

Línea de Investigación:

Enfermedades del Tejido Conectivo

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2014



*“A mi esposa Marilyn e hija Marianella porque a través de la distancia y el sacrificio vivido durante este tiempo de estudio fueron apoyo e impulso para lograr los objetivos, demostrando que lo importante en una familia es el Amor y la Unidad”.*

*“Sólo podemos inculcar principios, poner al estudiante en el camino correcto, darle forma, enseñarle a estudiar, para que pueda discernir entre lo esencial y lo que no lo es”.*

**Sir William Osler.**



## **Agradecimientos**

Agradecimientos al Dr. Gerardo Quintana López, Dr. Federico Rondón, Dr. Antonio Iglesias, y Dra. Diana Gil Calderón por su supervisión y consejos para la realización del presente estudio.

Agradecimientos a mis compañeros de Especialización de Reumatología Dra. Kelly Patricia Vega Castro y Dr. Carlos Arteaga Unigarro por su interés y colaboración en el reclutamiento de los pacientes.

Agradecimientos al Dr. Juan Pablo Camargo por la valoración de las Tomografías de Alta Resolución del presente estudio.





## Resumen

**Introducción:** La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC) es una complicación asociada por el papel autoinmune inflamatorio característico de este tipo de patologías. La frecuencia de EPI en ETC es variable, siendo más frecuente como complicación en Esclerosis sistémica con patrón de Neumonía Intersticial No específica, en Artritis Reumatoide patrón de Neumonía Intersticial Usual, en Síndrome de Sjögren la Neumonía Intersticial No específica, en Dermato/Polimiositis la Neumonía Intersticial No específica y en LES la Neumonitis lúpica. El pronóstico es mejor en ETC comparado con Neumonía Intersticial Idiopática.

**Objetivos:** Determinar la frecuencia, características clínicas y serológicas, patrón radiológico y severidad de los pacientes con compromiso pulmonar intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte de pacientes colombianos.

**Metodología:** Estudio de Corte transversal en una población de pacientes Colombianos. Se evaluaron pacientes y sus historias clínicas en la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia del Hospital San Carlos y Hospital El Tunal de Bogotá con Enfermedad Pulmonar Intersticial con criterios clasificatorios para ETC según el Colegio Americano de Reumatología (ACR).

El análisis de la información se realizó utilizando Software estadístico STATA 12.0. Las variables continuas con distribución normal se describieron con medias. Utilizamos las pruebas t de Student, ANOVA y pruebas no paramétricas para la comparación de variables según fue apropiado. Se usó la prueba exacta de Fisher's o el chi-2 para determinar la fuerza de asociación entre las variables de interés (características clínicas, serología e imagenología). Si la frecuencia esperada en alguna de las celdas era menor de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher's. Se calculó el OR y el intervalo de confianza

como medida epidemiológica de la asociación. Un valor de P menor de 0.05 se consideró como significativo.

### **Resultados:**

Se evaluaron 71 pacientes con EPI asociada a ETC: 84.5% mujeres, de raza mestiza (100%), con media de edad 53,3 años y media de duración de la enfermedad 6,5 años. Enfermedad con mayor frecuencia de EPI fue Esclerosis sistémica (63,4%): variedad Difusa (35,2%), variedad limitada (28,1%), A.R (9,85%), Dermato/Polimiositis (9,85%), Síndrome de Sjögren y LES en un 8,45% respectivamente. La manifestación clínica más frecuente fue Disnea (76,0%). La confiabilidad interobservador de la lectura del patrón radiológico (TACAR) de tórax realizada por radiólogo y neumólogo fue índice de Kappa: 0,84. El patrón más frecuentemente observado fue NINE: 45%, NIU: 29,6%, NIL: 8,45%, Neumonitis Lúpica: 8,45%, Neumonía Organizada: 4,2%, Bronquiolitis Respiratoria: 2,81% y Daño Alveolar Difuso en 1,4%. El 60% de los casos de Esclerosis Sistémica tenían NINE y el 35,6% NIU. DLCO alterada en el 61,9%; El patrón restrictivo en un 42,3%. Hipertensión Pulmonar secundaria a EPI en el 46,5%. Asociaciones como ANAs patrón moteado con disnea (P= 0.008) y con el tipo de patrón radiológico para NIU y NINE (Pearson  $\chi^2= 45.0782$ ; P=0.006). Los anticuerpos anti-SCL-70 asociados con Infiltrado intersticial reticular (Pearson  $\chi^2= 4.2027$ ; P=0.040), patrón de panal de abejas (Pearson  $\chi^2= 4.1722$ ; P= 0.041) y bronquiectasias, Pearson  $\chi^2=7.7196$ ; P= 0.005. [OR: 6,47 (IC 95%: 1,28 – 35,29)].

**Conclusión:** El compromiso pulmonar en ETC es muy frecuente, principalmente la enfermedad pulmonar intersticial que puede progresar a insuficiencia respiratoria cuando se ha alcanzado una etapa fibrótica irreversible. El patrón radiológico de Neumonía Intersticial No específica es el más frecuente seguido del patrón de Neumonía Intersticial Usual. La patología pulmonar intersticial puede pasar desapercibida si no se sospecha ni se hace el abordaje diagnóstico adecuado.

**Palabras Claves:** Enfermedad Pulmonar Intersticial, Enfermedades del Tejido Conectivo, Neumonía Intersticial No Específica, Neumonía Intersticial Usual.

## Abstract

**Background:** Interstitial lung disease (ILD) associated with Connective Tissue Diseases (CTD) is a complication associated with the characteristic autoimmune inflammatory role of this type of pathology. The frequency of ILD in CTD is variable, being more frequently as a complication of Systemic Sclerosis with pattern of nonspecific interstitial pneumonia, in Rheumatoid Arthritis is the Usual Interstitial Pneumonia pattern, in Sjögren's Syndrome No specific Interstitial Pneumonia, in Dermato/Polymyositis is the Non-specific interstitial Pneumonia and SLE and Lupus Pneumonitis. The prognosis is better in CTD compared with Idiopathic Interstitial Pneumonia.

**Objectives:** To determine the frequency, clinical, serological, radiological pattern and severity of patients with interstitial lung involvement in Connective Tissue Disease in a cohort of Colombian patients.

**Methods:** Cross-section of a population of Colombian patients. Patients and their medical records were evaluated in the Rheumatology Unit of the National University of Colombia in the San Carlos Hospital and Tunal Bogota Hospital with Interstitial Lung Disease with CTD classification criteria according to the American College of Rheumatology.

The data analysis was performed using STATA 12.0 statistical software. Continuous variables with normal distribution were described in stockings. We used Student's t test, ANOVA and nonparametric tests for comparing variables as appropriate. The Fisher's exact test or chi-2 to determine the strength of association between the variables of interest (clinical, serological and imaging) was used. If the expected frequency in any cell was less than 5, the Fisher's exact test was used. The OR and confidence interval as an epidemiologic measure of association was calculated. A P value less than 0.05 was considered significant.

**Results:** Seventy-one patients with ILD associated with CTD were evaluated: 84.5% female, mestiza-race (100%) with mean age 53.3 years and mean disease duration 6.5 years. Disease more frequently ILD was Systemic Sclerosis (63.4%): Diffuse variety (35.2%), Limited variety (28.1%), Rheumatoid Arthritis (9.85%), Dermato/Polymyositis (9.85%), Sjögren's Syndrome and SLE 8.45% respectively. The most common clinical manifestation was dyspnea (76.0%). The interobserver reliability of the radiographic pattern reading (HRCT) of the chest by radiologist and pulmonologist was Kappa: 0.84. Most frequently observed pattern was NINE: 45%, NIU: 29.6% NIL 8.45%, Lupus

pneumonitis: 8.45%, Organized Pneumonia: 4.2% Respiratory Bronchiolitis: 2.81% and Alveolar Damage Diffuse 1.4%. Sixty percent of cases of Systemic Sclerosis had NSIP and 35.6% UIP. DLCO altered in 61.9%; The restrictive pattern in 42.3%. Pulmonary Hypertension secondary to EPI in 46.5%. Associations such as ANA speckled pattern with dyspnea ( $p= 0.008$ ) and the type of radiological pattern for UIP and NSIP (Pearson  $\chi^2 = 45.0782$ ;  $P= 0.006$ ). The anti-SCL-70 antibodies associated with reticular interstitial infiltrate (Pearson  $\chi^2 = 4.2027$ ;  $P= 0.040$ ), honeycomb pattern (Pearson  $\chi^2 = 4.1722$ ;  $P = 0.041$ ) and bronchiectasis, Pearson  $\chi^2 = 7.7196$ ;  $P = 0.005$ . [OR: 6.47 (95% CI 1.28 to 35.29)].

**Conclusion:** Pulmonary involvement in CTD is very frequent, especially interstitial lung disease that may progress to respiratory failure when it has reached an irreversible fibrotic stage. The radiological pattern No specific Interstitial Pneumonia is the most common pattern followed Usual Interstitial Pneumonia. Interstitial lung disease may be missed if not suspected nor do the proper diagnostic approach.

**Keywords:** Interstitial Lung Disease, Connective Tissue Diseases, Non-specific Interstitial pneumonia, Usual Interstitial Pneumonia.

# Contenido

|  | Pág.       |
|--|------------|
| <b>Resumen</b> .....   | <b>IX</b>  |
| <b>Lista de figuras</b> .....                                  | <b>XVV</b> |
| <b>Lista de tablas</b> .....                                   | <b>XVI</b> |
| <b>Introducción</b> .....                                      | <b>1</b>   |
| <b>1. Marco teórico</b> .....                                  | <b>3</b>   |
| 1.1. Definición .....  | 3          |
| 1.2. Epidemiología .....                                       | 3          |
| 1.3. Clasificación de las Neumonías Intersticiales.....        | 4          |
| 1.4. Patogénesis .....   | 5          |
| 1.4.1. Inflamación .....                                       | 5          |
| 1.4.2. Células Efectoras .....                                 | 6          |
| 1.4.3. Daño Epitelial .....                                    | 7          |
| 1.4.4. Autoanticuerpos .....                                   | 7          |
| 1.4.5. Inmunidad innata y adquirida.....                       | 7          |
| 1.4.6. Genética.....   | 8          |
| 1.5. Evaluación Clínica: .....                                 | 8          |
| 1.5.1. Síntomas Respiratorios .....                            | 8          |
| 1.5.2. Otros Sistemas.....                                     | 9          |
| 1.5.3. Examen físico.....                                      | 10         |
| 1.5.4. Pruebas Serológicas .....                               | 10         |
| 1.5.5. TACAR.....  | 11         |
| 1.5.6. Pruebas de Función Pulmonar .....                       | 15         |
| 1.5.7. Lavado Broncoalveolar.....                              | 16         |
| 1.5.8. Histopatología y correlación Tomográfica.....           | 16         |
| 1.6. Enfermedades Específicas .....                            | 19         |
| 1.6.1. Esclerosis Sistémica.....                               | 19         |
| 1.6.2. Artritis Reumatoide .....                               | 23         |
| 1.6.3. Dermatomiositis y Polimiositis .....                    | 25         |
| 1.6.4. Síndrome de Sjögren.....                                | 27         |
| 1.6.5. Neumonitis Lúpica.....                                  | 28         |
| 1.6.6. Enfermedad Pulmonar Intersticial Crónica en Lupus ..... | 29         |
| 1.7. Pronóstico.....   | 30         |
| <b>2. Planteamiento del problema y justificación</b> .....     | <b>31</b>  |
| <b>3. Objetivos del trabajo e impacto esperado</b> .....       | <b>33</b>  |

XIV Frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad del Compromiso Pulmonar Intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte de pacientes Colombiano

---

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.1       | Objetivo general.....                                 | 33        |
| 3.2       | Objetivos específicos .....                           | 33        |
| 3.3       | Resultados esperados .....                            | 33        |
| 3.4       | Impacto esperado .....                                | 34        |
| <b>4.</b> | <b>Metodología.....</b>                               | <b>37</b> |
| 4.1       | Diseño .....  | 37        |
| 4.2       | Población .....                                       | 37        |
| 4.3       | Criterios de inclusión.....                           | 37        |
| 4.4       | Criterios de exclusión.....                           | 38        |
| 4.5       | Métodos.....  | 38        |
| 4.6       | Variables clínicas de medición .....                  | 40        |
| 4.7       | Variables paraclínicas de medición .....              | 40        |
| 4.8       | Instrumento de registro .....                         | 40        |
| 4.9       | Análisis estadístico .....                            | 40        |
| 4.10      | Costos y financiación .....                           | 41        |
| 4.11      | Métodos.....  | 41        |
| <b>5.</b> | <b>Resultados .....</b>                               | <b>43</b> |
| <b>6.</b> | <b>Discusión.....</b>                                 | <b>51</b> |
|           | <b>Anexos A: Formulario recolección de datos.....</b> | <b>55</b> |
|           | <b>Anexo B: Formulario recolección de datos.....</b>  | <b>57</b> |
|           | <b>Anexo C. Archivo Tomográfico.....</b>              | <b>58</b> |
|           | <b>Bibliografía .....</b>                             | <b>61</b> |

## Lista de figuras

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| <b>Figura 1.</b> Frecuencia de Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a ETC.                                    | <b>44</b>   |
| <b>Figura 2.</b> Características clínicas de de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a ETC. | <b>45</b>   |
| <b>Figura 3.</b> Frecuencia de Patrón Radiológico de Neumonía Intersticial asociada a ETC.                         | <b>47</b>   |

## Lista de tablas

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| <b>Tabla 1:</b> Frecuencia de Neumonías Intersticiales asociadas a Enfermedades del Tejido Conectivo.   | 4           |
| <b>Tabla 2:</b> Clasificación actual de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas. Correspondencia del patrón histológico con el cuadro clínico. | 5           |
| <b>Tabla 3:</b> Test de Autoanticuerpos asociados con Enfermedad Pulmonar Intersticial  | 11          |
| <b>Tabla 4:</b> Presentación Radiológica de las neumonías intersticiales asociadas a las Enfermedades del Tejido Conectivo.                     | 14          |
| <b>Tabla 5:</b> Características Demográficas de los pacientes con Neumonía Intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo.           | 43          |
| <b>Tabla 6:</b> Frecuencia de Autoanticuerpos de los pacientes con Enfermedades del Tejido Conectivo y Enfermedad Pulmonar Intersticial.        | 46          |
| <b>Tabla 7.</b> Asociación entre Disnea y Autoanticuerpos.  | 49          |
| <b>Tabla 8.</b> Asociación entre ANAs y Patrón radiológico en TACAR de Tórax.   | 49          |
| <b>Tabla 9.</b> Asociación de anticuerpos anti-SCL-70 e Infiltrado Intersticial Reticular   | 50          |
| <b>Tabla 10.</b> Asociación de anticuerpos anti-SCL-70 y Panal de abejas.   | 50          |
| <b>Tabla 11.</b> Asociación de anticuerpos anti-SCL-70 y Bronquiectasias.   | 50          |



## Lista de Símbolos y abreviaturas

| <b>Abreviatura</b> | <b>Término</b>   |
|--------------------|--|
| <b>EPI</b>         | Enfermedad Pulmonar Intersticial   |
| <b>TACAR</b>       | Tomografía axial computarizada de alta resolución                            |
| <b>ETC</b>         | Enfermedad del Tejido Conectivo  |
| <b>EPI-ETC</b>     | Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Enfermedad del Tejido Conectivo. |
| <b>SSc</b>         | Esclerosis Sistémica   |
| <b>AR</b>          | Artritis Reumatoide  |
| <b>DM/PM</b>       | Dermatomiositis/Polimiositis   |
| <b>LES</b>         | Lupus Eritematoso Sistémico  |
| <b>NINE</b>        | Neumonía Intersticial No Específica  |
| <b>NIU</b>         | Neumonía Intersticial Usual  |
| <b>DAD</b>         | Daño Alveolar Difuso   |
| <b>NOC</b>         | Neumonía Organizada  |
| <b>NIL</b>         | Neumonía Intersticial Linfoide   |
| <b>NID</b>         | Neumonía Intersticial Descamativa  |
| <b>EULAR</b>       | Liga Europea contra el Reumatismo  |
| <b>EMTC</b>        | Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo  |

XVIII Frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad del Compromiso Pulmonar Intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte de pacientes Colombiano

---

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>BR-EPI</b>                 | Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial.                         |
| <b>DTPA</b>                   | Dietil-n-triamina-penta-acetato   |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b> | Factor de crecimiento Transformante- $\beta$  |
| <b>RNP</b>                    | Ribonucleoproteínas   |
| <b>CTGF</b>                   | Factor de Crecimiento de Tejido Conectivo   |
| <b>IRF5</b>                   | Factor Regulador de Interferón tipo 5   |
| <b>IL-6</b>                   | Interlequina-6  |
| <b>ANAs</b>                   | Anticuerpos Antinucleares   |
| <b>Anti-CCP</b>               | Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado  |
| <b>Anti-Ro</b>                | Anticuerpos Anti-Ro ó Anticuerpos anti-SSA  |
| <b>Anti-La</b>                | Anticuerpos Anti-La o Anticuerpos anti-SSB  |
| <b>Anti-SCL-70</b>            | Anticuerpos anti-Topoisomerasa  |
| <b>Anti-RNP</b>               | Anticuerpos Anti-Ribonucleoproteínas  |
| <b>Anti-JO1</b>               | Anticuerpos Anti-JO1  |
| <b>Anti-DNA</b>               | Anticuerpos contra el ADN   |
| <b>DLCO</b>                   | Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono   |
| <b>IPC</b>                    | Índice Compuesto Fisiológico  |
| <b>CVF</b>                    | Capacidad Vital Forzada   |
| <b>VEF1</b>                   | Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo  |
| <b>VEF1/CVF</b>               | Relación del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo sobre la Capacidad Vital Forzada. |
| <b>BAL</b>                    | Lavado Broncoalveolar   |
| <b>IcSSc</b>                  | Esclerosis Sistémica Variedad Limitada  |
| <b>dcSSc</b>                  | Esclerosis Sistémica Variedad Difusa  |

---

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>PSAP</b>      | Presión sistólica de arteria Pulmonar  |
| <b>HTP</b>       | Hipertensión arterial Pulmonar         |
| <b>TNF-alfa</b>  | Factor de Necrosis Tumoral-alfa        |
| <b>Anti-CD20</b> | Anticuerpos anti-CD-20                 |
| <b>Anti-PL12</b> | Anticuerpos anti-alanil-ARNt sintetasa |
| <b>ENAS</b>      | Antígenos Extractables Nucleares       |
| <b>ELISA</b>     | Inmunoensayo asociado a Enzimas        |
| <b>ACR</b>       | Colegio Americano de Reumatología      |



# Introducción

El término enfermedad pulmonar intersticial (EPI) se utiliza para describir un grupo heterogéneo de alteraciones del parénquima pulmonar que comparten manifestaciones clínicas, radiológicas y patológicas en común. La enfermedad pulmonar intersticial en sus diversas formas puede ser asintomática, pero puede ser detectada por tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax o pruebas de función pulmonar. Las formas fibrosantes de enfermedad pulmonar intersticial son a menudo incurables, y se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. La frecuencia de EPI en Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC) varía dependiendo de la selección y los métodos utilizados para la detección de los pacientes. En general, la prevalencia parece ser más alta de lo que se pensaba anteriormente. La presentación clínica es variable, desde tos a dolor pleurítico y disnea progresiva. En algunos pacientes, la enfermedad pulmonar intersticial puede ser la forma de presentación que precede a la enfermedad reumática, mientras que en otros los síntomas reumáticos son anteriores a EPI. El reconocimiento precoz del compromiso pulmonar en estos pacientes es importante para iniciar la terapia apropiada [1].

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo (EPI-ETC) requiere del manejo multidisciplinario de Reumatólogos y Neumólogos. La experiencia de una clínica de EPI-ETC en Brigham y el Hospital de Mujeres de Boston, MA, EE.UU., indica que, después de la evaluación combinada tanto por un Neumólogo y un Reumatólogo, el 50% de los pacientes remitidos con sospecha inicial de Fibrosis pulmonar idiopática cambiaron su diagnóstico a una enfermedad pulmonar intersticial asociada a Enfermedad del Tejido Conectivo [2].

La EPI se subdivide en Neumonía intersticial idiopática (de las cuales la fibrosis pulmonar idiopática es un subconjunto), y Enfermedades difusas del parénquima pulmonar, que puede ser secundaria a una variedad de exposiciones ocupacionales o ambientales, o como se discute en la presente revisión puede complicar múltiples Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC). Estas enfermedades incluyen Esclerosis Sistémica (SSc), donde EPI se produce en la mayoría de los pacientes, Artritis Reumatoide (AR), Dermatomiositis/Polimiositis (DM/PM), Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso Sistémico (LES), Enfermedad del tejido conectivo indiferenciado y Enfermedad mixta, donde la enfermedad pulmonar intersticial es una complicación menos frecuente [3].

La patología subyacente en EPI-ETC está dominada por la inflamación o fibrosis, o una combinación de ambos con radiología y patrones histopatológicos distintos. Estos patrones son la neumonía intersticial no específica (NINE), Neumonía intersticial usual (NIU), Neumonía intersticial Descamativa, Neumonía organizada criptogénica, Daño alveolar difuso (DAD), Neumonía intersticial aguda y la Neumonía intersticial linfocítica (NIL) [1].

En esta investigación determinamos la frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad en una cohorte de pacientes colombianos con Compromiso Pulmonar Intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo que asisten a la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia.

# 1. Marco teórico

## 1.1. Definición

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas son una manifestación pulmonar frecuente de las ETC, con patrones histológicos y radiológicos parecidos a las formas idiopáticas. El intersticio incluye el espacio entre las membranas epitelial y la membrana basal endotelial y son los sitios principales de lesiones en Neumonía Intersticial. Sin embargo, con frecuencia estos trastornos afectan no sólo el intersticio, sino también los espacios aéreos, vías aéreas periféricas, y vasos junto con su respectivos revestimientos epitelial y endoteliales [3].

## 1.2. Epidemiología

La epidemiología de la enfermedad parenquimatosa pulmonar en el contexto de enfermedad autoinmune es difícil de determinar por varias razones: primero, los criterios clasificatorios para las enfermedades no siempre son definidos y muchos criterios tienen limitaciones en especificidad o sensibilidad. Además los síndromes de Overlap y enfermedad del tejido conectivo indiferenciado plantean un desafío diagnóstico y epidemiológico [6].

La frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial asociada a Enfermedades del tejido conectivo varían según la selección de pacientes y los métodos usados para la detección. En general, la prevalencia parece ser más alta de lo que anteriormente se creía [1]. Un estudio realizado por la liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) sobre esclerosis sistémica, reveló en una cohorte de 3656 pacientes que la enfermedad pulmonar intersticial ocurrió en el 53% de los casos con esclerosis sistémica variedad difusa y en el 35% de casos con esclerosis sistémica variedad limitada [7]. La enfermedad pulmonar intersticial en Artritis Reumatoide puede presentarse en un 20 a 30% de pacientes pero la prevalencia reportada varía dependiendo de los criterios diagnósticos usados [8]. En Síndrome de Sjögren aproximadamente el 25% de los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar intersticial [9].

En Dermatomiositis/Polimiositis, la incidencia reportada varía del 20 al 54% [10]. Por último en LES la enfermedad pulmonar intersticial difusa o pneumonitis crónica ocurre en el 3 al 8% de los pacientes [11]. La frecuencia de aparición de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas en cada una de las conectivopatías se resume en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1. Frecuencia de Neumonías Intersticiales asociadas a Enfermedades del Tejido Conectivo.**

| ENFERMEDAD REUMATICA         | FRECUENCIA DE EPI (%) | COMENTARIO  |
|------------------------------|-----------------------|---|
| Esclerosis Sistémica         | 45                    | Más común en enfermedad difusa y Anticuerpos anti-Topoisomerasa |
| Artritis Reumatoide          | 20-30                 | Riesgo incrementado con tabaquismo                              |
| Polimiositis/Dermatomiositis | 20-50                 | Más común con anticuerpos anti-sintetasa                        |
| S. Sjögren                   | > 25                  | -   |
| LES                          | 2-8                   | Usualmente con enfermedad multisistémica                        |
| EMTC                         | 20-60                 | -   |

**Fuente:** Castelino and Varga Arthritis Research & Therapy 2010, 12:213

### 1.3. Clasificación de las Neumonías Intersticiales

Las neumonías intersticiales asociadas a ETC, se catalogan según la clasificación de consenso de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII) de la ATS/ERS 2002, son resumidas en la [Tabla 2](#) [3].

De todas ellas, las que con mayor frecuencia se asocian a las conectivopatías son la **Neumonía Intersticial no Específica (NINE)** y la **Neumonía Intersticial Usual (NIU)**, comunes en la Esclerosis sistémica (SSc) y en la Artritis Reumatoide (AR), respectivamente. La **Neumonía Organizada** se presenta también con frecuencia en las ETC, generalmente asociada a otros patrones histológicos de neumonía intersticial. La **Neumonía intersticial linfoide (NIL)** se asocia al síndrome de Sjögren (SS). El patrón histológico de **Daño alveolar difuso (DAD)** se observa en las exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar y en la pneumonitis lúpica. La **Neumonía intersticial descamativa (NID)** no tiene una clara relación con las conectivopatías, aunque se ha descrito de forma ocasional relacionada con la Artritis Reumatoide [4].



Cada una de estas entidades se define por un patrón histológico determinado, si bien este no corresponde con un patrón radiológico suficientemente definido, que permita al radiólogo realizar un diagnóstico de certeza, exceptuando la fibrosis pulmonar con patrón de NIU en TACAR. El enmascaramiento de los hallazgos por TACAR entre las distintas entidades hace necesaria la biopsia quirúrgica para el diagnóstico de certeza [12].

**Tabla 2. Clasificación actual de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas. Correspondencia del patrón histológico con el cuadro clínico.**

| ABREVIATURA | PATRON HISTOLOGICO                  | DIAGNOSTICO CLINICO                 |
|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| NIU         | Neumonía Intersticial Usual         | Fibrosis Pulmonar Idiopática        |
| NINE        | Neumonía Intersticial No específica | Neumonía Intersticial No específica |
| NOC         | Neumonía Organizada                 | Neumonía Organizada Criptogénica    |
| DAD         | Daño alveolar Difuso                | Neumonía Intersticial Aguda         |
| BR-EPI      | Bronquiolitis respiratoria          | Bronquiolitis respiratoria          |
| NID         | Neumonía intersticial descamativa   | Neumonía intersticial descamativa   |
| NIL         | Neumonía Intersticial Linfoide      | Neumonía Intersticial Linfoide      |

**Fuente:** modificado de American Thoracic Society/European Respiratory Society.[2]

## 1.4. Patogénesis

La patogénesis de la fibrosis en ETC implica múltiples tipos de células y la interacción entre los diversos componentes celulares probablemente determina el patrón y la gravedad de la fibrosis. Los mecanismos patogénicos importantes propuestos en el desarrollo de EPI-ETC son: Inflamación, células efectoras, daño epitelial, inmunidad innata y adquirida, autoanticuerpos y predisposición genética [13].

### 1.4.1. Inflamación

Uno de los primeros eventos en la patogénesis de EPI-ETC es la inflamación, lo que conduce a la afluencia de células inflamatorias en los espacios aéreos intersticiales y alveolares, ocurriendo también daño epitelial asociado y los estudios sugieren que el grado

de daño epitelial alveolar en esta etapa es un determinante importante de la probabilidad de progresión de la enfermedad [14].

Una variedad de métodos se han utilizado para evaluar la extensión del daño del epitelio alveolar incluyendo el clearance de Dietil-n-triamina penta-acetato (DTPA) y los niveles séricos de surfactante glicoproteína D o KL-6 [15]. La inflamación daña el tejido pulmonar con pérdida de la arquitectura normal. Como resultado de la inflamación y el daño epitelial, se activan los fibroblastos pulmonares intersticiales residentes que están normalmente presentes en los espacios del tejido conectivo del pulmón que se encuentran en la pared alveolar. Estos fibroblastos pulmonares residentes parecen ser activados a través de una variedad de vías y mediadores, incluyendo las vías críticas dependientes del factor de crecimiento transformante-  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) para su función normal. Estas células regulan y controlan otros procesos celulares que conducen al desarrollo de un microambiente profibrótico en el tejido pulmonar dañado; una consecuencia de la activación de los fibroblastos residentes es la activación y el reclutamiento de TGF- $\beta$  activo desde el tejido pulmonar [16].

Las infecciones, los factores ambientales o estímulos químicos para daño epitelial pulmonar y la inflamación tiene un papel importante en la iniciación, la amplificación o la persistencia de estos procesos y pueden determinar probablemente la progresión de la fibrosis pulmonar en ETC.

### **1.4.2. Células Efectoras**

Las células efectoras en la fibrosis pulmonar son fibroblastos y miofibroblastos activados que producen cantidades incrementadas de proteínas de matriz extracelular y colonizan las cicatrices fibrogénicas dentro del pulmón. Esta población de fibroblastos y miofibroblastos activados tienen tres fuentes potenciales que pueden ser altamente relevantes en el desarrollo de fibrosis intersticial: fibroblastos intersticiales residentes o una subpoblación de tales células, células progenitoras residentes en el pulmón, las cuales son una subpoblación de fibroblastos pulmonares, y células progenitoras circulantes que son reclutadas hacia el tejido pulmonar dañado [17].

### **1.4.3. Daño Epitelial**

Un importante papel del daño epitelial es sugerido por estudios clínicos de pacientes con fibrosis pulmonar asociada a ETC, especialmente esclerosis sistémica. Los niveles séricos altos en clearance de DTPA y KL-6 predicen la progresión y reflejan la severidad del compromiso pulmonar en esclerosis sistémica. La instilación intratraqueal de solución salina normal ligeramente ácida conduce a la lesión pulmonar y la fibrosis en modelos experimentales. Estudios de microscopia electrónica confirman el papel probable de lesión epitelial de menor importancia en la determinación de esta susceptibilidad a las complicaciones pulmonares [16].

### **1.4.4. Autoanticuerpos**

El modelo del desarrollo de fibrosis pulmonar soporta el concepto que una lesión menor y posiblemente un proceso patológico crónico lleva al desarrollo de un microambiente que favorece la fibrosis. El pulmón está preparado para desarrollar fibrosis en respuesta a la lesión y a ciertos contextos, los cuales son probablemente más severos y persistentes que en individuos que no tienen ETC. La esclerosis sistémica y otras enfermedades autoinmunes tienen un escenario en el que se produce fibrosis pulmonar o la enfermedad parenquimatosa pulmonar y es probable que las diferencias intrínsecas en los mecanismos patogénicos de la enfermedad asociada se reflejan en los diferentes patrones de la fibrosis pulmonar y la inflamación. Además, los diferentes subtipos de la enfermedad podrían tener otros marcadores sustitutos como los autoanticuerpos característicos de la esclerosis sistémica. Por ejemplo, los pacientes con anticuerpos anti-topoisomerasa son más propensos a desarrollar fibrosis pulmonar clínicamente significativa y aquellos con anticuerpos anti-ARN polimerasa III menos probable. Otros anticuerpos menores también se asocian con un mayor riesgo de fibrosis pulmonar en la esclerosis sistémica, incluyendo anticuerpos anti-U11/U12 ribonucleoproteína (RNP) o anticuerpos anti-Th/RNP. Los mecanismos de estas asociaciones no se conocen, pero podrían tener importantes implicaciones para la estratificación de riesgo temprano en el curso de la esclerosis sistémica y también podría, en última instancia, tener implicaciones para el tratamiento [18].

### **1.4.5. Inmunidad innata y adquirida**

El papel preciso del sistema inmune innato y adaptativo en la patogénesis de la EPI-ETC

investigada con más detalle en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica no está claro, pero los estudios sugieren un papel para ambos sistemas. En particular, la evidencia sustancial demuestra que los macrófagos activados alternativamente están involucrados y que las células T son clonalmente restringidas dentro de los pulmones, lo que podría apuntar hacia un proceso de antígeno impulsado en la fibrosis pulmonar asociada a la esclerosis sistémica [19].

### **1.4.6. Genética**

Se han realizado estudios que investigan los perfiles de expresión génica y también el análisis de múltiples citoquinas séricas o biomarcadores potenciales. Algunos de los análisis más interesantes son los que comparan la fibrosis pulmonar asociada a ETC con otros tipos de enfermedades tales como la fibrosis pulmonar asociada a sarcoidosis o fibrosis pulmonar idiopática. Los factores genéticos han sido implicados en la susceptibilidad a la fibrosis pulmonar asociada a esclerosis sistémica, los cuales proporcionan una pista potencial como vías patogénicas como muchos de los marcadores asociados en el desarrollo de fibrosis. Estos marcadores incluyen CTGF (también conocido como CCN2, que codifica para el factor de crecimiento de tejido conectivo), el cual se ha asociado con un polimorfismo funcional [20], así como los resultados de los estudios de asociación de análisis de todo el genoma (incluyendo CD247 y IRF5) [21, 22].

La interleuqina 6 (IL-6) se ha asociado con enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica tanto por estudios genéticos como análisis de los niveles séricos en estos pacientes [23].

## **1.5. Evaluación Clínica:**

### **1.5.1. Síntomas Respiratorios**

Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial y ETC son a menudo asintomáticos en el curso de la enfermedad y los síntomas son por lo general inespecíficos. Muchos pacientes se presentan con disnea de esfuerzo, fatiga, o tos. Sin embargo, EPI-ETC en un paciente asintomático puede ser descubierto casualmente por anomalías

radiográficas. Una vez que la función pulmonar se deteriora significativamente, la disnea se desarrolla progresivamente. Con el tiempo, los defectos de difusión llevan a hipoxemia con el esfuerzo. El aumento de ventilación del espacio muerto también puede contribuir a la disnea. En última instancia, la fibrosis progresiva conduce a un aumento del trabajo respiratorio causada por alteración en la elasticidad pulmonar [24].

El diagnóstico de EPI-ETC puede retrasarse si los pacientes atribuyen la disnea leve al desacondicionamiento y a la edad. El estado funcional limitado en pacientes con enfermedad severa de las articulaciones o debilidad muscular significativa también puede contribuir al retraso en el diagnóstico. A la inversa, el inicio temprano de la tos puede conducir a una evaluación pulmonar previa. Otros síntomas relacionados con el sistema respiratorio incluyen dolor torácico pleurítico secundario a serositis y otro compromiso, o, rara vez, el desarrollo de neumotórax. Con fibrosis pulmonar avanzada, puede desarrollarse hipertensión pulmonar, lo que lleva a los síntomas de cor pulmonale, como edema de miembros inferiores y dolor torácico o síncope por esfuerzo [24].

### **1.5.2. Otros Sistemas**

En el paciente con Enfermedad del tejido conectivo de larga duración el diagnóstico es evidente, sin embargo, en el paciente con EPI de inicio reciente sin un diagnóstico de ETC conocida, una historia clínica detallada puede descubrir los síntomas que sugieren ETC subyacente. Por ejemplo, un cuidadoso interrogatorio sobre erupciones en la piel puede conducir al descubrimiento de una erupción en heliotropo, pápulas de Gottron, o las denominadas manos de mecánico en Dermatomiositis [25].

Una historia de engrosamiento de la piel, telangiectasias, fenómeno de Raynaud o úlceras digitales pueden sugerir Esclerosis sistémica. Los síntomas de reflujo gástrico ácido o regurgitación de alimentos, o antecedentes de disfagia, puede reflejar que subyace una dismotilidad y disfunción esofágica, como se ve en la Esclerosis sistémica y Polimiositis. Las quejas del sistema musculoesquelético como dolor articular simétrico, e inflamación, así como rigidez matinal, pueden sugerir un diagnóstico de Artritis Reumatoide. Caída del cabello, fotosensibilidad, úlceras orales o artritis sugieren Lupus eritematoso sistémico [24].

### **1.5.3. Examen físico**

Los hallazgos del examen físico son a menudo inespecíficos, pero pueden incluir crépitos bibasales finos, secos o en velcro en el paciente con fibrosis pulmonar subyacente [26]. Los signos tardíos de la EPI-ETC pueden incluir signos de insuficiencia cardiaca derecha. Signos dermatológicos y del aparato locomotor de ETC, incluyendo erupciones cutáneas, esclerodactilia, engrosamiento de la piel, manos de mecánico, sinovitis, deformidades articulares, fenómeno de Raynaud y telangiectasias, pueden ayudar en el descubrimiento de los diagnósticos primarios o mixtos.

### **1.5.4. Pruebas Serológicas**

Las pruebas serológicas en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas históricamente se ha limitado a anticuerpos antinucleares (ANAs) y factor reumatoideo. Las directrices más reciente de la Sociedad Americana del Tórax en fibrosis pulmonar idiopática citan sólo una débil evidencia en el apoyo a las recomendaciones para poner a prueba ANAs, Factor Reumatoideo y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), pero recomiendan no obstante, pruebas serológicas en la mayoría de los pacientes [12]. Esto se recomienda porque es clínicamente importante distinguir la fibrosis pulmonar idiopática de la enfermedad pulmonar fibrótica asociada a ETC. Cuando se lleva a cabo una cuidadosa evaluación de sutiles características históricas y examen físico, se estima que al menos el 15% de los pacientes tienen evidencia de una enfermedad del tejido conectivo subyacente [27].

Casi una cuarta parte de los pacientes en una serie de pacientes que se presenta con presunta neumonía intersticial idiopática y ANAs negativos, pero tenían signos clínicos de síndrome anti-sintetasa, se encontró que tenían anticuerpos anti-sintetasa [28].

A pesar de que no es basado en la evidencia, algunos centros especializados en la evaluación de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial idiopática utilizan como prueba rutinaria autoanticuerpos anti-Ro (SSA) y La (anti-SSB), anticuerpos anti-topoisomerasa (anti-Scl-70), anticuerpos anti-Ribonucleoproteína (anti-RNP) y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), además de ANAs y Factor reumatoideo. Ver Tabla N° 3 [29].

**Tabla 3. Test de Autoanticuerpos asociados con Enfermedad Pulmonar Intersticial**

| AUTOANTICUERPO              | TIPO                     | ASOCIACION CON ETC                                |
|-----------------------------|--------------------------|---|
| ANAs                        | ANA                      | Pueden ser vistos en LES, SSc, PM, DM, S. Sjögren |
| dsDNA                       | Anticuerpo Anti-dsDNA    | Altamente específico para LES                     |
| SSA                         | Anticuerpo Anti-Ro       | LES, S. Sjögren, Miositis asociada                |
| SSB                         | Anticuerpo Anti-LA       | Común en S. Sjögren, 15% en LES                   |
| Factor Reumatoideo          | Factor Reumatoideo       | Artritis Reumatoide (S:60-80% y E: 60-85%)        |
| Anti-CCP                    | Anticuerpo Anti-CCP      | Artritis Reumatoidea                              |
| Anti-RNP                    | Anti-U1 RNP nuclear RNP  | EMTC  |
| Anti-Jo1, EJ, PL7, PL12, OJ | Anti-tRNA sintetetasas   | DM/PM, S. antisintetasa                           |
| Anti-SCL70                  | Anti-DNA topoisomerasa 1 | SSc (70%), asociación con EPI                     |

Modificado de Clin Chest Med 33 (2012) 123-149

### 1.5.5. TACAR

La primera sugerencia de enfermedad pulmonar intersticial subyacente puede surgir a partir de una radiografía de tórax anormal, mostrando opacidades reticulares a nivel periférico, basal, o retículonodulares. Sin embargo, sobre todo en enfermedad temprana, la radiografía de tórax puede ser normal. La radiografía simple de tórax tiene una sensibilidad muy baja en la detección de la enfermedad intersticial pulmonar. Por otra parte, los síntomas clínicos no son útiles para valorar la afección intersticial, ya que la disnea puede ser debida a múltiples factores, y las pruebas de función respiratoria son poco representativas en estadios precoces. En cambio la Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) tiene una buena sensibilidad y especificidad y es capaz de diagnosticar con certeza la enfermedad intersticial y la fibrosis pulmonar [30]. Además, permite realizar reconstrucciones multiplanares y tiene la ventaja de ser una técnica de fácil acceso y de carácter no invasivo. Su principal limitación está en la ausencia de criterios fiables para establecer una correlación entre la extensión de las lesiones y la existencia de enfermedad subclínica o clínicamente significativa [31].

La TACAR tiene también un importante papel en la detección de signos sugestivos de enfermedad potencialmente reversible. Se asume, al igual que en las neumonía intersticiales idiopáticas, que la presencia de vidrio esmerilado no asociado a signos de

fibrosis (como las bronquiectasias por tracción y la panalización) sugiere reversibilidad y respuesta positiva al tratamiento. Por otra parte, la ausencia de vidrio esmerilado y la demostración de signos de fibrosis establecida en la TACAR pueden evitar que estos pacientes se sometan de manera infructuosa a tratamientos potencialmente tóxicos [32]. En la tabla 4 se muestran los patrones radiológicos de las neumonías intersticiales asociadas a las Enfermedades del Tejido Conectivo.

### **1.5.5.1. Patrones Tomográficos:**

#### **1.5.5.1.1. Neumonía Intersticial Usual (NIU):**

Se caracteriza por hallazgos tomográficos por la presencia de opacidades reticulares, a menudo asociado con bronquiectasias de tracción. La panalización es común, atenuación en vidrio esmerilado también, pero usualmente menos extensa que la anormalidad reticular. La distorsión arquitectural refleja fibrosis pulmonar, a menudo prominente. Pérdida de volumen lobar se observa en fibrosis avanzada; la distribución de NIU es basal y periférico, aunque a menudo irregular. En una serie de pacientes tratados las áreas de atenuación de vidrio esmerilado pueden revertir pero lo más común es su progresión a fibrosis con panalización [3].

#### **1.5.5.1.2. Neumonía Intersticial No Específica (NINE):**

El vidrio esmerilado es el patrón más predominante en la mayoría de los casos, comúnmente bilateral y simétrico de predominio subpleural. Las opacidades reticulares lineales o irregulares se observan en aproximadamente la mitad de los casos y puede estar asociada con bronquiectasias de tracción. En general, la panalización y la consolidación son relativamente poco frecuentes. La fibrosis puede estar asociada con evidencia tomográfica de panalización y en tales casos los hallazgos patológicos pueden distinguirla de un patrón intersticial usual. En estudios de seguimiento de pacientes con NINE, las opacidades en vidrio esmerilado tienden a resolver [3].

#### **1.5.5.1.3. Neumonía Organizada:**

En el 90% de los pacientes se observan áreas de consolidación del espacio aéreo. Se puede observar también distribución peribronquial o subpleural en más del 50% de los casos. Las zonas pulmonares basales son muy frecuentemente comprometidas. Imagen



de broncograma aéreo indica cuando la consolidación está presente. También es evidente la presencia de bronquiectasias cilíndricas en áreas de consolidación. Pequeños nódulos (<10mm) son usualmente observados, por lo general se ven a lo largo de haces broncovasculares y son evidentes en hasta el 50% de los casos. Atenuación en vidrio esmerilado está presente en aproximadamente el 60% de los casos, por lo general asociados con consolidación pulmonar. Los derrames pleurales son raros. Aproximadamente el 15% de los pacientes presentan múltiples nódulos grandes. Estos nódulos tienen generalmente un margen irregular (88%) con broncograma aéreo (45%). Otros hallazgos incluyen: espículas (35%), engrosamiento pleural (33%), y bandas parenquimatosas (25%). La mayoría de los pacientes presentan mejoría radiológica con el tratamiento. Sin embargo, las anomalías del parénquima pueden retroceder o cambiar en una zona e incluso surgir en nuevas ubicaciones sin necesidad de tratamiento. La mayoría de los pacientes que responden a los esteroides muestran aclaramiento completo o se quedan con pequeñas opacidades residuales. Si las opacidades reticulares están presentes en la radiografía de tórax, es menos probable que respondan a los esteroides, y puede progresar a fibrosis pulmonar [33].

#### **1.5.5.1.4. Daño Alveolar Difuso (DAD):**

Los hallazgos más comunes en la TACAR en pacientes con daño alveolar difuso son áreas de atenuación de vidrio esmerilado, dilatación bronquial y distorsión de la arquitectura. La extensión de las zonas de atenuación de vidrio esmerilado se correlaciona con la duración de la enfermedad. En la fase exudativa temprana el pulmón muestra áreas de atenuación en vidrio esmerilado que son más a menudo bilateral y desigual, con áreas de preservación focal de lóbulos pulmonares que dan un aspecto geográfico. Las imágenes en vidrio esmerilado no son claramente subpleural ni central. La consolidación se ve en la mayoría de los casos, pero no es tan común como la atenuación de vidrio esmerilado. La distribución es más a menudo basal pero en ocasiones puede ser difusa o rara vez tienen un predominio del lóbulo superior. Opacidades lineales intralobulillares y panalización subpleural se observan en una minoría de casos. Las áreas de consolidación tienden a ser sustituidas por vidrio esmerilado. Los quistes y otras áreas lúcidas de pulmón se vuelven más comunes en las últimas etapas. Los pocos pacientes que sobreviven muestran atenuación progresiva del vidrio esmerilado y consolidación [34].

### 1.5.5.1.5. Bronquiolitis Respiratoria

Los hallazgos en la TACAR incluyen nódulos centrolobulillares, atenuación en vidrio esmerilado parcheado, y engrosamiento de las paredes de las vías aéreas centrales y periféricas. El enfisema centrolobulillar superior es común, pero no grave. Áreas desiguales de hipoatenuación se cree que es debido a atrapamiento de aire. Resultados similares se observan en muchos fumadores asintomáticos, pero los resultados en los pacientes con bronquiolitis respiratoria suelen ser más extensa. Los hallazgos en la bronquiolitis respiratoria puede ser reversible en algunos pacientes que dejan de fumar y/o son tratados con corticosteroides [35].

### 1.5.5.1.6. Neumonía Intersticial Linfoide (NIL):

El hallazgo tomográfico dominante generalmente es la opacidad en vidrio esmerilado. También se pueden ver la presencia de quistes perivascuales o panalización perivascular. Anormalidad reticular se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes. Otros hallazgos es la presencia de nódulos pulmonares, quistes de pared delgada, engrosamiento de los haces broncovasculares, y engrosamiento septal interlobular [36].

**Tabla 4. Presentación Radiológica de las neumonías intersticiales asociadas a las Enfermedades del Tejido Conectivo.**

| TIPO DE NEUMONIA                           | DISTRIBUCION  | HALLAZGOS EN TACAR  |
|--|---|---|
| NIU<br>(Neumonía Intersticial Usual)       | Periférica<br>Subpleural<br>Predominio basal                  | Reticulación<br>Panalización<br>Distorsión arquitectural<br>Bronquiectasias por tracción<br>Vidrio Esmerilado |
| NINE (Neumonía Intersticial no específica) | Periférica/subpleural o Peribroncovascular<br>Basal Simétrica | Vidrio Esmerilado, Reticulación, Consolidaciones □(preservación del espacio subpleural)                       |
| Neumonía Organizada                        | Periférica/subpleural o Peribronquial                         | Condensaciones, Nódulos   |
| DAD (Daño Alveolar Difuso)                 | Difusa  | Vidrio esmerilado, Condensaciones<br>Bronquiectasias por tracción en fase tardía.                             |
| NIL<br>(Neumonía Intersticial Linfoide)    | Difusa  | Vidrio Esmerilado, líneas septales, nódulos centrolobulillares, quistes aéreos de localización perivascular.  |

Modificado Radiología. 2013;55(2):107-117

### 1.5.6. Pruebas de Función Pulmonar

Los pacientes con EPI deben ser sometidos a pruebas exhaustivas de función pulmonar, que incluye el análisis de gases en sangre arterial o capilar en reposo y eventualmente bajo esfuerzo, espirometría y medición de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO); son de utilidad para soportar un diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial y para monitorear la enfermedad durante el seguimiento. Las anomalías de la función pulmonar reflejan los efectos de la inflamación intersticial y la fibrosis resultante en un déficit ventilatorio restrictivo y alteración del intercambio gaseoso así como también reducción de la compliance pulmonar [37].

Durante el seguimiento clínico de estos pacientes, los cambios en los parámetros de la función pulmonar son útiles y ampliamente usados para monitorear la enfermedad. Una disminución del 5 al 10% de la capacidad vital forzada durante un periodo de observación de 6 meses está relacionada con incremento en la mortalidad [38].

Los cambios en la DLCO y en los gases arteriales están menos establecidos como predictores pronósticos, pero estos parámetros también pueden ser utilizados para apoyar la relevancia clínica de los cambios marginales en la capacidad vital forzada. Los índices de función pulmonar calculados también pueden ser de utilidad para objetivar el curso y pronóstico de la enfermedad. El índice compuesto fisiológico (IPC) es un índice calculado que refleja el grado de fibrosis en la Tomografía de alta resolución (TACAR) y corrige coexistiendo enfisema. Un aumento en el IPC indica la progresión de la fibrosis y se asocia con una mayor mortalidad [39-40].

En el contexto de esclerosis sistémica y enfermedad pulmonar intersticial, las dos características principales para definir el pronóstico son:

1. Enfermedad pulmonar intersticial severa con base en criterios clínicos (disnea, crépitos), función pulmonar (DLCO y CVF <70%) y TACAR con lesiones extensas con vidrio esmerilado predominante.
2. Enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva (definida por una pérdida del 10% de la CVF o en el 15% de la DLCO) con respecto a los 12 meses anteriores [41].

### **1.5.7. Lavado Broncoalveolar**

El lavado broncoalveolar (BAL) ha sido defendido en la evaluación de EPI-ETC, ya que ofrece una forma no invasiva para tomar muestras de la composición celular y la proteína del tracto respiratorio inferior en ausencia de biopsia de pulmón. El recuento diferencial celular en adultos sanos está compuesto fundamentalmente de macrófagos alveolares. Otros leucocitos están presentes en cantidades más pequeñas, por lo general menos de 15% de linfocitos, menos de 3% neutrófilos, y menos de 2% de eosinófilos. La investigación se ha centrado en las correlaciones entre las características del fluido y las características clínicas, incluyendo la presencia o ausencia de EPI, la gravedad de la EPI, la progresión de la enfermedad y el pronóstico en general, así como la respuesta a la terapia [42].

Aunque el análisis del líquido BAL se ha realizado en todas las ETC, ha recibido una atención especial en la Esclerosis sistémica. En particular, la presencia o ausencia de la alveolitis se ha descrito para reflejar la inflamación local, en el que los neutrófilos y eosinófilos son predominantes. A pesar de la correlación entre la alveolitis por BAL y la gravedad de la enfermedad pulmonar en esclerosis sistémica, la citología por BAL no ha mostrado de forma consistente que se correlacione bien con el pronóstico o la respuesta a la terapia [43]. Del mismo modo, en muchas de las otras EPI-ETC, la neutrofilia en el BAL parece correlacionarse con una mala función pulmonar, pero no ha demostrado ser consistentemente útil para el diagnóstico o la evaluación de pronóstico y respuesta a la terapia. Múltiples biomarcadores en el líquido del BAL se han propuesto como información pronóstica, pero los hallazgos no han sido replicados adecuadamente en estudios más amplios [44].

### **1.5.8. Histopatología y correlación Tomográfica**

El hecho de que las biopsias quirúrgicas no se realizan rutinariamente para el diagnóstico de EPI-ETC en la mayoría de los centros es utilizada para la aplicación de una clasificación histológica en la práctica clínica, sobre todo cuando no existe un diagnóstico claro. Afortunadamente, ahora se estableció en la enfermedad idiopática de que un patrón típico de NIU en la TACAR es virtualmente patognomónico de NIU que corresponde con lo encontrado en la biopsia. Los datos en ETC son más limitadas. Sin

embargo, en una cohorte de 69 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a Artritis Reumatoide, los hallazgos en la TACAR fueron indicativos de NIU con una especificidad del 96% frente a los resultados de la biopsia quirúrgica diagnóstica. Estos hallazgos, en conjunto con los datos de la enfermedad idiopática, indican que para EPI-ETC los hallazgos encontrados en la TCAR son compatibles [45].

La **Neumonía Intersticial Usual (NIU)** se caracteriza histológicamente por un patrón heterogéneo, parcheado, que combina focos de pulmón normal con áreas que muestran distintos estadios evolutivos con inflamación, focos fibroblásticos, fibrosis y panalización. Esta “heterogeneidad temporal” es característica de la NIU y la diferencia de la NINE [3]. Las lesiones muestran una predilección por las regiones basales y subpleurales del pulmón y en la gran mayoría de los casos existe panalización al momento del diagnóstico, por lo que su ausencia disminuye la probabilidad de NIU y obliga a plantear otros diagnósticos. La apariencia radiológica, que se corresponde con la histológica, se caracteriza por una reticulación bilateral y simétrica, de distribución preferente subpleural y posterobasal. La panalización es un hallazgo frecuente, que apoya el diagnóstico, mientras que el vidrio esmerilado es escaso o está ausente. El patrón histológico de NIU es la lesión intersticial más frecuente en la Artritis Reumatoide [4].

La **Neumonía Intersticial No específica (NINE)**, en contraposición a la NIU, muestra una homogeneidad temporal y geográfica en las lesiones histológicas, que pueden variar desde un predominio del componente inflamatorio, con engrosamiento uniforme de septos alveolares e infiltrado celular por linfocitos y células plasmáticas (NINE celular), a un engrosamiento intersticial uniforme con preservación de la arquitectura alveolar (NINE fibrótica). El patrón radiológico se puede enmascarar con el de la NIU, pero, en general, el vidrio esmerilado es más habitual en la NINE, es el hallazgo predominante en la NINE celular, y la panalización es infrecuente en el momento del diagnóstico. Esta es la neumonía intersticial más frecuente en las ETC, por lo que se ha planteado incluso la posibilidad de que la NINE sea en realidad la forma pulmonar de una conectivopatía indiferenciada. Aunque esto puede ser cierto en algunos pacientes, en el momento no existen evidencias claras que validen esta teoría, por lo que el debate está abierto pendiente de futuras investigaciones [46].

3. El patrón de **Neumonía Organizada** es un proceso irregular caracterizado

principalmente por la participación de los conductos alveolares y los alvéolos con o sin pólipos intraluminales bronquiolares. La mayoría de los cambios se centran en las vías aéreas pequeñas. Hay un infiltrado inflamatorio intersticial leve asociado, metaplasia de células tipo II, y un aumento en los macrófagos alveolares, algunos de los cuales pueden ser espumosos. Una pequeña cantidad de fibrina espacio aéreo puede ser focalmente presente. Hay una relativa preservación de la arquitectura de fondo de pulmón [47].

En el caso de **Daño Alveolar Difuso** la consolidación y la atenuación en vidrio esmerilado, cuando no se asocia con bronquiectasias de tracción, se correlacionan con la fase proliferativa temprana o exudativa del daño alveolar difuso. Atenuación en vidrio esmerilado o consolidación asociada con bronquiectasias de tracción se correlaciona con las fases proliferativas y fibróticas del daño alveolar difuso. Las áreas focales suelen mostrar cambios exudativos leves. El engrosamiento septal interlobular generalmente se correlaciona con el colapso alveolar yuxta-septal y organización durante las fases proliferativas y fibróticas [48].

En la **Bronquiolitis Respiratoria** los cambios son parcheados y tienen una distribución bronquiolo-céntrica. Los bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y los espacios alveolares peribronquiolares contienen grupos de macrófagos marrones polvorientos. Las células ligeramente pigmentadas tienen abundante citoplasma, que contiene partículas de oro marrón finamente granulares. Los macrófagos intraluminales se acompañan de una submucosa irregular e infiltrado peribronquial de linfocitos e histiocitos. También se observa fibrosis peribronquial leve y se expanden septos alveolares contiguos, que están revestidos por células tipo II hiperplásicas y cúbicas de tipo epitelio bronquiolar. El enfisema centrolobulillar es común [49].

La extensión de los nódulos centrolobulillares en la TACAR se correlaciona con el grado de acumulación de macrófagos y la inflamación crónica en los bronquiolos respiratorios. La atenuación de vidrio esmerilado se correlaciona con la acumulación de macrófagos en los espacios alveolares y los conductos alveolares [50].

La **Neumonía Linfoide** se define como un denso infiltrado linfoide intersticial, incluyendo

linfocitos, células plasmáticas e histiocitos asociada con hiperplasia de las células de tipo II y un leve aumento en los macrófagos alveolares. Los septos alveolares están extensamente infiltrados. Los folículos linfoides, incluyendo folículos con centros germinales, a menudo están presentes, por lo general en la distribución de los linfáticos pulmonares. Algunas distorsiones estructurales (incluyendo panal de abeja) y granulomas no necrotizantes pueden ser vistos. La organización intraalveolar y acumulación de macrófagos también pueden estar presentes, pero sólo como componentes menores [3].

El enfoque multidisciplinario del compromiso pulmonar en las ETC es imprescindible para el correcto diagnóstico y manejo de estos pacientes. La alta rentabilidad de la TACAR, asociada a una correcta valoración de la clínica, de las pruebas funcionales, del lavado broncoalveolar (BAL) y de los datos de laboratorio hace que, en la práctica clínica habitual, la biopsia pueda limitarse a los casos con presentación clínica o radiológica atípica [51].

## **1.6. Enfermedades Específicas**

### **1.6.1. Esclerosis Sistémica**

Es un desorden sistémico caracterizado por un depósito excesivo de colágeno. Existen dos variedades clínicas: Esclerosis Sistémica Variedad limitada (lcSSc) es un engrosamiento de la piel que se limita a las extremidades distales (por debajo de los codos y las rodillas) y por encima de las clavículas. La Esclerosis Sistémica Variedad Difusa (dcSSc) es un engrosamiento de la piel que involucra las extremidades proximales y el torso. Tradicionalmente, el desarrollo de la hipertensión pulmonar se considera más probable en pacientes con lcSSc, y el desarrollo de EPI se considera más probable en aquellos con dcSSc. En el estudio pulmonar de Escleroderma, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de alveolitis en TACAR entre lcSSc y dcSSc, lo que sugiere que todos los pacientes con SSc están en riesgo de enfermedad pulmonar intersticial [52].

La mayoría de pacientes con Esclerosis sistémica tienen compromiso esofágico, con reflujo gastroesofágico siendo un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de enfermedad pulmonar intersticial [53]. La dilatación esofágica es una anomalía

radiográfica común encontrada en un 62-80% de pacientes con SSc aún en ausencia de síntomas esofágicos. Savarino et al compararon 18 pacientes con esclerosis sistémica y EPI y 22 pacientes con esclerosis sistémica pero sin enfermedad pulmonar intersticial. Los pacientes con EPI asociada a esclerosis sistémica tienen una alta frecuencia de episodios de reflujo gastroesofágico tanto ácido como no ácido y alto número de episodios de reflujo que alcanza el esófago proximal [54]. El grado de fibrosis pulmonar en la TACAR se correlaciona con episodios de reflujo gastroesofágico, soportando una asociación entre el reflujo y la fibrosis. La evidencia preliminar ha demostrado que algunos pacientes con EPI asociada a Esclerosis sistémica se pueden beneficiar de medicamentos anti-reflujo, incluyendo inhibidores de bomba de protones y medicamentos procinéticos, sin embargo, se necesitan estudios de mayor validez [55].

La sobrevida media de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica es de 5 a 8 años. Los hallazgos más comunes para estos pacientes son opacidades en vidrio esmerilado y fibrosis. El grado de enfermedad observado en la TACAR, combinado con CVF puede ser usado para estadificar Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica y proveer información pronóstica [56].

El estudio del pulmón de Escleroderma (Scleroderma Lung Study) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual la terapia con ciclofosfamida oral  $<2\text{mg/kg/día}$  durante 12 meses en 158 pacientes con Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica, se asoció con una reducción en la declinación de la función pulmonar (diferencia media absoluta de la CVF ajustado de 12 meses, 2,53%,  $p < 0,03$ ) mejoría de la disnea, capacidad funcional, la calidad de vida, y el engrosamiento de la piel. La terapia con ciclofosfamida se asoció con una mayor incidencia de hematuria, leucopenia y neutropenia. Comparando los pacientes con lcSSc y dcSSc, no hubo diferencias en línea de base de la severidad de la enfermedad, índice de gravedad ajustado a la progresión, o la respuesta a la ciclofosfamida. Con excepción en la mejoría de la disnea, los beneficios de la ciclofosfamida no estuvieron presentes a los 24 meses. Aunque los estudios han examinado la ciclofosfamida en pacientes con EPI-ETC, el beneficio y la utilidad de esta terapia permanece controversial [57].

La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) recomienda que la ciclofosfamida debe



ser considerada en EPI-ETC, con la dosis y duración del tratamiento, ajustado según el curso del paciente. Varios casos han reportado mejoría en la estabilización de la enfermedad pulmonar en >75% con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica tratados con micofenolato mofetil. Estos resultados llevaron a un ensayo aleatorizado, doble ciego comparando micofenolato con ciclofosfamida oral en pacientes con EPI-ETC [58].

El papel del trasplante de células madre hematopoyéticas se ha estudiado en un ensayo abierto aleatorio de trasplante de células madre (n = 10) versus ciclofosfamida intravenosa (n= 9) para los pacientes con esclerosis sistémica y enfermedad de órgano diana. La mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían evidencia de compromiso pulmonar. Los pacientes que recibieron un trasplante de células madre tuvieron mejoría significativa en la CVF dentro de los 12 meses (tasa de cambio, +15% vs -9% en los pacientes de control, p = 0,006), y 80% se indicó una mejoría sostenida durante al menos 2 años. Estos resultados sugieren que el trasplante de células madre puede ser más beneficioso que la ciclofosfamida intravenosa, pero se necesitan más estudios en pacientes con Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica [59].

Varios informes de casos describen el uso de Rituximab en pacientes refractarios a tratamiento con ciclofosfamida. Las mejoría en los síntomas, en las pruebas de función pulmonar, y en la TACAR se observaron en todos los casos. En un paciente, los síntomas respiratorios recurrieron 1 año más tarde, y la terapia con Rituximab produjo una respuesta clínica [60].

### **1.6.1.1. Hipertensión Pulmonar en Esclerosis Sistémica**

El desarrollo de hipertensión pulmonar es una complicación bien descrita en esclerosis sistémica. En la EPI asociada a esclerosis sistémica, la hipertensión pulmonar es probablemente el resultado de la destrucción progresiva de la vasculatura pulmonar, fibrosis y remodelación vascular inducida por hipoxia. Los años de sobrevida 1, 2 y 3 años para estos pacientes es del 71%, 39% y 21%, respectivamente. Aunque las intervenciones terapéuticas para la hipertensión pulmonar en la esclerosis sistémica han sido probados, muchos ensayos excluyeron a los pacientes con EPI. Por lo tanto, hasta

hace poco, se sabía muy poco acerca de las características clínicas y opciones de tratamiento para los pacientes con EPI asociada a Esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar [61].

Launay y colaboradores evaluaron a los pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar (n = 50) y EPI sin HTP (n = 47). Aunque existieron diferencias demográficas basales, la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono y la media de la presión arterial pulmonar fueron las mismas para ambos grupos. Los pacientes con hipertensión pulmonar leve y Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica recibieron bosentan (67%), sildenafilo (7%) y ningún tratamiento (27%). Las personas con hipertensión pulmonar moderada a severa recibieron bosentan (69%), iloprost inhalado (9%), epoprostenol intravenoso continuo (3%) y sildenafilo (3%). Los autores observaron una tendencia hacia una peor supervivencia en los pacientes con esclerosis sistémica con EPI en comparación con aquellos sin EPI (P = 0,08) [62].

Le Pavec y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 70 pacientes bien caracterizados con Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar documentada mediante cateterismo cardíaco derecho. Todos los pacientes recibieron anticoagulación oral, diuréticos y oxígeno suplementario, 59% de la cohorte tenía hipertensión pulmonar severa, con presión arterial pulmonar media >40mmHg. Como tratamiento de primera línea, 46 pacientes recibieron un antagonista del receptor de endotelina y 20 pacientes un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, 24% mejoraron en una o más clases funcionales de la Organización Mundial de la Salud, el 64% se mantuvieron estables y el 12% se deterioraron. Los investigadores no pudieron identificar variables predictoras de la respuesta a la intervención terapéutica. En el análisis multivariado, el empeoramiento de la oxigenación (P = 0,04) y el deterioro de la función renal (p = 0,03) fueron factores de riesgo para la mortalidad [61].

Estos estudios demostraron que la hipertensión pulmonar se desarrolla en pacientes con Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica y los resultados del tratamiento en la mejoría clínica o estabilización, en algunos casos. Sin embargo, estos resultados establecen la necesidad de realizar ensayos terapéuticos para determinar qué medicamentos serán más beneficiosas para este subconjunto único de pacientes.

En resumen, los estudios recientes de Enfermedad pulmonar intersticial y Esclerosis sistémica han demostrado que:

1. La enfermedad Pulmonar intersticial se desarrolla en pacientes tanto con lcSSc y dcSSc.
2. La disfunción esofágica y el reflujo gastroesofágico pueden contribuir a enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica.
3. La Hipertensión pulmonar en la EPI-SSc presagia un peor pronóstico.

Se necesitan ensayos para determinar las estrategias óptimas de tratamiento. A diferencia de otras enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a ETC, los ensayos clínicos han examinado el impacto del tratamiento inmunosupresor de la Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Esclerosis sistémica. El Estudio Pulmonar de Escleroderma debería servir de modelo para el diseño de ensayos de tratamiento en otras EPI-ETC [63].

### **1.6.2. Artritis Reumatoide**

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica y crónica que afecta comúnmente a las articulaciones pequeñas. Los criterios de diagnóstico para la AR se han revisado para mejorar la detección temprana de la enfermedad. Teorías actuales postulan que el uso de tabaco y AR actúan sinérgicamente para causar la inflamación y el daño a las células epiteliales y endoteliales, que promueve el desarrollo de la fibrosis pulmonar. Aunque es común que la EPI puede ser diagnosticados durante o tras la AR, en un estudio basado en la población sugiere que el 3,5% de los pacientes con AR se les dio un diagnóstico de EPI antes del diagnóstico de la AR [64].

Se han descrito múltiples patrones radiográficos e histopatológicos para los pacientes con AR y EPI los cuales tienen implicaciones pronósticas. Los pacientes con AR con un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) tienen peor sobrevida comparados con aquellos con neumonía intersticial no específica (NINE) ( $p = 0,02$ ). Aunque los pacientes con AR-EPI con un patrón NINE pueden beneficiarse de terapia inmunosupresora, no hay pruebas suficientes para determinar el impacto y la utilidad de tratar a los pacientes

con una NIU [65].

Para pacientes con AR y EPI recién diagnosticados, el tratamiento de primera línea son altas dosis de prednisolona. La evidencia para la selección de terapias inmunosupresoras, consisten en informes de registros de series de casos. Los informes más antiguos describen el uso de la azatioprina o ciclosporina como tratamiento de la Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Artritis Reumatoide. Varios agentes nuevos han sido citados en informes de series de casos, incluyendo micofenolato mofetil, inhibidor de TNF-alfa, específicamente infliximab, y el inhibidor del receptor de IL- 6 tocilizumab. Aunque se informó de estos agentes para estabilizar o mejorar el estado respiratorio, las recomendaciones para su uso rutinario no se puede hacer sin la evidencia más fuerte. La seguridad y eficacia de Rituximab, un anticuerpo anti-CD20 de células B, es actualmente objeto de investigación para los pacientes con Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Artritis Reumatoide [66].

La neumonitis inducida por medicamentos es una importante consideración en el diagnóstico diferencial de los pacientes con sospecha de Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Artritis Reumatoide. Los médicos deben realizar una revisión minuciosa del uso de medicamentos. El diagnóstico de neumonitis inducida por medicamentos requiere la exclusión de la infección concurrente, evidencia radiográfica de opacidades intersticiales o alveolar, y, en su caso, los hallazgos histopatológicos compatibles con neumonitis por hipersensibilidad o toxicidad de los medicamentos. El Colegio Americano de Reumatología recomienda evitar metotrexate en pacientes con AR e EPI establecida [67].

Aunque es raro, la neumonitis inducida por leflunomida tiene un impacto significativo sobre la mortalidad. Es más común en las primeras 20 semanas de tratamiento, y puede ser más común en los pacientes con AR con exposición previa al metotrexate o con EPI preexistente, a pesar de estos factores de riesgo requieren más investigación. La toxicidad pulmonar por Rituximab son bien descritas. La enfermedad pulmonar crónica inducida por Rituximab se manifiesta como neumonía organizada macronodular, que ocurre semanas o meses de la última infusión de medicamentos, y se ha informado en pacientes con AR. Los tratamientos para la neumonía inducida por medicamentos

incluyen la interrupción del medicamento que la causa y la administración de altas dosis de corticosteroides [68].

En resumen, una gran variedad de patrones radiológicos y histopatológico se observan en los pacientes con Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Artritis Reumatoide. Dadas las terapias utilizadas para tratar la neumonitis inducida por fármacos es una consideración importante en el diagnóstico diferencial de la Enfermedad pulmonar intersticial asociada a Artritis Reumatoide. Si se toma la decisión de tratarla, el tratamiento de primera línea es la prednisolona. Hay pocas pruebas para guiar el uso y selección de tratamientos inmunosupresores adicionales [63].

### **1.6.3. Dermatomiositis y Polimiositis**

La Dermatomiositis y Polimiositis se caracterizan por inflamación del músculo esquelético y con frecuencia afectan a la piel y los pulmones. Los hallazgos en piel en la dermatomiositis incluyen una erupción eritematosa violácea sobre las articulaciones interfalángicas, nudillos, codos o las rodillas (signo de Gottron), párpados (eritema en heliotropo), o en la nuca y la parte superior del pecho o espalda y hombros (signo del chal). Algunos pacientes tienen dermatomiositis amiopática caracterizado por mínima o ningún compromiso de los músculos hasta enfermedad pulmonar intersticial fulminante, por lo que el conocimiento de estos hallazgos cutáneos son características cruciales para el diagnóstico. Una variante importante es el síndrome de anticuerpos antisintetasa, que se define por una prueba serológica positiva para el (ARNt) anticuerpos anti-sintetasa, tales como la histidil tRNA sintetasa (anticuerpos anti-Jo-1) y uno o más de los siguientes: miositis; EPI; artritis, fiebre, fenómeno de Raynaud, hiperqueratosis, y agrietamiento de los aspectos laterales de los dedos de las manos conocido como manos de mecánico [69].

La Dermatomiositis y la Polimiositis son más comunes en las mujeres y en pacientes de raza negra, los factores ambientales pueden desencadenar la aparición en personas con una predisposición genética a la autoinmunidad. Los medicamentos y los tumores malignos pueden causar el inicio y mantenimiento de autoanticuerpos que también se dirigen a los músculos y pulmones. Una revisión de la literatura identificó tumores malignos en el 1,3% y el 7,5% de los pacientes con dermatomiositis o polimiositis

relacionada con EPI, un informe del caso de la resolución de la EPI y miositis después del tratamiento del tumor subyacente. Estas observaciones confirman que se debe realizar un examen cuidadoso de detección de neoplasia según la edad del paciente en todos los pacientes con dermatomiositis o polimiositis y EPI [70].

La enfermedad pulmonar intersticial es común (35% - 45%) y se presenta antes del inicio de la miositis en 18% a 20% de los pacientes. La mayoría de los pacientes con EPI tienen una evolución crónica, lentamente progresiva, pero puede ocurrir un empeoramiento subagudo. Una forma rápidamente progresiva con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda o daño alveolar difuso fulminante se ve con mayor frecuencia en pacientes con Dermatomiositis amiopática; neumotórax y neumomediastino se han descrito en el contexto de EPI-ETC [69].

Un resumen de los avances en la dermatomiositis o polimiositis EPI asociada fue publicado; esta revisión destaca las presentaciones variables y sutil de estos pacientes, que requiere un alto índice de sospecha de la presencia de EPI en el ajuste de la miositis y la dermatomiositis, polimiositis o en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas o aparentemente SDRA. Además de electromiografía, la RMN de los músculos proximales puede mostrar edema músculo-esquelético sugestivo de inflamación, lo que puede ayudar en el diagnóstico al igual que la biopsia muscular guiada [63].

Muchos pacientes con miositis asociada a EPI tendrán mínimamente CK total o niveles de aldolasa elevada, con diagnóstico sugerido por la presencia de autoanticuerpos para miositis, tales como anticuerpos antinucleares (ANAs) o el título de anticuerpo anti-Ro (anti-SSA). Varios autoanticuerpos específicos de miositis, como los anticuerpos ARNt-sintetasa, se pueden detectar en los laboratorios especializados, y tienen suficiente especificidad para confirmar el diagnóstico en el contexto clínico apropiado [71]. Los pacientes con ANAs negativos y anticuerpos anti-Jo-1 pueden tener anticuerpos anti-RNAt sintetasa tales como anti-PL-12 (anti-alanil-ARNt sintetasa), que en una serie se asocian con EPI en el 90% de los pacientes en dos series pequeñas, el anticuerpo anti-Jo1 positivo se asoció con un aumento de la fibrosis en la TACAR [72].

Los hallazgos radiológicos y patológicos en pacientes con EPI secundaria a dermatomiositis o polimiositis son muy variados a diferencia de todos los pacientes con EPI-ETC. La neumonía intersticial no específica es más comúnmente reportada, pero la Neumonía Organizada se observa con frecuencia y puede ocurrir en combinación con NINE [69].

Los corticosteroides han sido el pilar de la terapia, pero la respuesta es variable y algunos pacientes pueden requerir terapia combinada. Varias series de casos dan testimonio de beneficiarse de ciclofosfamida, pero se reserva para casos severos o refractarios dados sus efectos tóxicos graves. Hay una serie de casos de mejoría de los pacientes con el tratamiento con Tacrolimus y micofenolato mofetil e informes de casos de mejoría en los casos refractarios después de Rituximab e inmunoglobulina intravenosa [73].

#### **1.6.4. Síndrome de Sjögren**

Síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune crónica en la que la infiltración linfocítica destruye las glándulas exocrinas, causando sequedad de mucosas. A pesar que las glándulas lagrimales y salivales son los más afectados, la disfunción glandular y la defensa de la mucosa alterada en el pulmón pueden aumentar la susceptibilidad a la inflamación pulmonar, que predispone al desarrollo de fibrosis del parénquima. El compromiso intersticial pulmonar asociado a S.Sjögren se presenta en un 25% aproximadamente [74].

La supervivencia a cinco años para los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociado a S.Sjögren es del 84%. Los hallazgos radiográficos comunes son vidrio esmerilado (45%-92%) y quistes alveolares fibróticos (13%-43%), Aunque los quistes parenquimatosos se encuentran con menos frecuencia que otros patrones radiográficos en pacientes con EPI y S. Sjögren (7%-17%), los quistes multifocales en TACAR y la exploración clínica plantea la sospecha de EPI-S. Sjögren [75].

Varios patrones histopatológicos han sido descritos, incluyendo Neumonía Intersticial No específica, Neumonía Intersticial Usual, Neumonía Organizativa, y la Neumonía Intersticial Linfoide. Su apariencia radiográfica típica en la Neumonía Intersticial Linfoide

es imagen en vidrio esmerilado con quistes de paredes delgadas. La Neumonía Intersticial linfocítica fue considerada una de las manifestaciones pulmonares más comunes, pero los estudios han demostrado una prevalencia mucho más baja (0,9%-17%). Esto puede ser secundaria a la revisión de los criterios histopatológicos de neumonías intersticiales idiopáticas, en particular Neumonía intersticial no específica [76]. Un caso clínico reportó mejoría clínica y radiográfica en un paciente con Síndrome de Sjögren y EPI que tenía neumonía intersticial linfocítica y fue tratado con corticoides, azatioprina e hidroxicloroquina [49]. Sin embargo, los autores observaron otros casos en los que la fibrosis ha progresado a pesar de la inmunosupresión. Otra serie de casos informó una mejoría sintomática en un paciente tratado con Rituximab [77].

En resumen, los estudios recientes han demostrado que:

- 1- Enfermedad pulmonar intersticial asociada a S.Sjögren está asociado con varios patrones histopatológicos, incluyendo NINE y NIL.
- 2- La presencia de quistes multifocales en TACAR debe elevar la sospecha clínica para EPI-Sjögren [63].

### **1.6.5. Neumonitis Lúpica**

Aunque rara, la Neumonitis Lúpica ocurre en el 1 al 12% de pacientes con Lupus eritematoso sistémico. Los pacientes usualmente se presentan con fiebre, tos, dolor pleurítico, hemoptisis e hipoxemia. La mayoría de las neumonitis lúpica tendrán anticuerpos anti-DNA positivos. La auscultación pulmonar revelará crépitos bibasales, la radiografía de tórax con hallazgos de derrame pleural e infiltrados alveolares pulmonares particularmente en lóbulos inferiores. El lavado broncoalveolar en neumonitis lúpica muestra celularidad incrementada con leucocitos polimorfonucleares. La TACAR mostrará hallazgos de patrón intersticial (vidrio esmerilado y apariencia de panal de abejas). Puede ser difícil distinguir neumonitis lúpica aguda de hemorragia alveolar difusa. [78]

La morbilidad a largo plazo incluye alteraciones persistentes de la función pulmonar por enfermedad pulmonar restrictiva. En todo paciente con sospecha de neumonitis lúpica se



debe excluir la presencia de una infección pulmonar, debido a que estas enfermedades tienen dos presentaciones similares pero muy diferentes tratamientos. La terapia antibiótica empírica a menudo se inicia temprano, después se interrumpe por cultivos negativos. La base del tratamiento para la neumonitis lúpica aguda son los corticoides sistémicos (prednisolona 1-1,5 mg/Kg/día en dosis divididas), aunque la mortalidad de neumonitis lúpica sigue siendo elevada a pesar de los corticosteroides. Si la respuesta a los corticosteroides orales no es suficiente dentro de las 72 horas o el paciente cursa con marcada taquipnea, hipoxemia, o sospecha de hemorragia alveolar difusa, el tratamiento debe incluir pulsos de corticosteroides intravenosos (es decir, 1 gramo de metilprednisolona por día durante 3 días). Además, los inmunosupresores como la ciclofosfamida deben ser considerados. Los pacientes con neumonitis lúpica aguda tienen pobre pronóstico con una mortalidad a corto plazo cercana al 50% [78].

### **1.6.6. Enfermedad Pulmonar Intersticial Crónica en Lupus**

La enfermedad pulmonar intersticial crónica, también llamada neumonitis lúpica fibrótica, se ve en 3% a 13% de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico, principalmente en pacientes con enfermedad de larga evolución. Hay una asociación con anticuerpos anti-Ro, y estos anticuerpos se han encontrado en el 81% de los pacientes con neumonitis lúpica, en comparación con el 38% de todos los pacientes con Lupus eritematoso sistémico. Debido a que la enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir en el síndrome de Sjögren primario o con otros síndromes de superposición con lupus, sigue siendo una controversia la prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial crónica en el LES [79].

La EPI a menudo se desarrolla insidiosamente, con empeoramiento gradual de tos no productiva, disnea de esfuerzo, y pleuritis, pero también puede aparecer después de un episodio de neumonitis lúpica aguda. Al igual que en la fibrosis pulmonar idiopática, al examen físico se encuentran estertores pulmonares inspiratorios bilaterales. Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón restrictivo con volúmenes pulmonares reducidos y reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). En la TACAR se observarán más infiltrados reticular difusos asociados con enfermedad fibrótica, enfermedad pleural, panal de abejas. Aunque los hallazgos de la TACAR son predictivos del patrón patológico de neumonía intersticial visto en la biopsia de pulmón, una biopsia se usa ocasionalmente para descartar otras causas, como infecciones. Los hallazgos

histopatológicos de enfermedad pulmonar intersticial crónica en el LES incluyen engrosamiento alveolar septal, fibrosis intersticial, infiltrado linfocitario, depósitos inmunes septales alveolares, e hiperplasia de neumocitos tipo II. Los patrones patológicos más comunes son la neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial usual y, con menos frecuencia, la neumonía intersticial linfocítica [80].

## 1.7. Pronóstico

El pronóstico de las neumonías intersticiales asociadas a ETC varía con respecto a las formas idiopáticas, siendo en general mejor en las primeras. Ello se explica en parte porque en las NII el patrón histológico más frecuente es el de NIU, mientras que en las asociadas a ETC el más frecuente es el de NINE, que conlleva un mejor pronóstico. Además, también se ha visto que el patrón histológico de NIU asociado a conectivopatía tiene mejor pronóstico que cuando se asocia a fibrosis pulmonar idiopática [81].

Histológicamente se han demostrado variaciones en el patrón de NIU entre los 2 grupos (Neumonía intersticial idiopática y asociada a ETC), con un menor grado de panalización y de focos fibroblásticos, y mayor tasa de centros germinales y de inflamación, en los pacientes con ETC respecto a los que presentaban fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, no se han demostrado variaciones significativas en el pronóstico de la NINE asociada a ETC con respecto a la NINE idiopática. La neumonía organizada asociada a ETC tiene una clínica y pronóstico similar a la neumonía organizada idiopática, sin embargo, la primera muestra mayor tendencia a la recurrencia y a presentar bronquiectasias por tracción en la TACAR [82].

Es importante destacar que ningún algoritmo en general ha sido validado que integre la duración de la enfermedad sistémica, la evidencia reciente de la progresión y la gravedad de la EPI. Por otra parte, los datos de los pacientes con Esclerosis sistémica y EPI deben ser extrapolados con precaución a otras ETC; Se necesitan estudios de estadificación en otras EPI asociadas a ETC. En la actualidad, no se ha demostrado un biomarcador fiable para identificar un mayor riesgo de progresión de EPI asociada a ETC [13].

## **2.Planteamiento del problema y justificación**

Se desconoce la frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad de la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo en la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, en el país entero, al igual que en Latinoamérica. A la fecha no existen datos epidemiológicos en Colombia ni Latinoamérica sobre las características mencionadas de la EPI-ETC que nos permita tomar decisiones clínicas relevantes ni tampoco en decisiones de salud pública (en relación a asignación de recursos para tamizaje, detección y diagnóstico tempranos) que permitan optimizar de manera impactante los resultados clínicos y pronóstico en los pacientes afectos por esta complicación; al igual es relevante comparar los resultados con informes de otras series internacionales y poder dar a conocer las similitudes y diferencias de nuestra población. Queremos conocer la frecuencia para determinar si es necesario afinar la búsqueda activa de dicha complicación y si por el contrario el problema esta sobre o subestimado.

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas son una manifestación pulmonar frecuente de las Enfermedades del Tejido Conectivo, con patrones histológicos y radiológicos similares a las formas idiopáticas de esta patología. El enfoque multidisciplinario del compromiso pulmonar en las ETC es imprescindible para el correcto diagnóstico y manejo de estos pacientes [4].

En Colombia solo existe una publicación de reporte de una serie de casos sobre Enfermedad Pulmonar Intersticial asociado a Esclerosis sistémica publicado por el grupo de Reumatología del Hospital Militar en el año 2008 en un grupo de pacientes cautivos sin tener un protocolo de seguimiento para definir carga epidemiológica de la enfermedad ni tampoco asociaciones clínicas [5].

Existe la necesidad de conocer más sobre la frecuencia, el comportamiento clínico, serológico, patrón radiológico y la severidad en nuestra población en un grupo amplio de pacientes con enfermedades autoinmunes y EPI para determinar las especificidades de las características comentadas en la población colombiana y compararlas con las series informadas a través del mundo.

Planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad de la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Enfermedad del Tejido Conectivo en una cohorte de pacientes colombianos que asisten a la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia?

## **3.Objetivos del trabajo e impacto esperado**

### **3.1 Objetivo general**

Determinar la frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad de los pacientes con Compromiso Pulmonar Intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte de pacientes colombianos.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Establecer la frecuencia del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte colombiana.
- Determinar las características clínicas y serológicas de los pacientes con Compromiso Pulmonar Intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte colombiana.
- Identificar los patrones radiológicos más comunes de afectación del parénquima pulmonar a través de Tomografía de alta resolución.
- Determinar posibles factores de asociación entre las características clínicas, imagenológicas y serológicas de la población estudiada.

### **3.3 Resultados esperados**

Describir la frecuencia, el comportamiento clínico, serológico, patrón radiológico y la severidad del compromiso pulmonar intersticial en nuestra población en un grupo amplio

de pacientes con enfermedades del tejido conectivo para determinar las especificidades de las características comentadas en la población colombiana y compararlas con las series informadas a través del mundo.

A través de la presente investigación podremos determinar características sui generis en relación a la etnicidad, al caracterizar los hallazgos serológicos asociados al compromiso pulmonar intersticial de la población estudiada.

Describir el patrón radiológico más frecuente de neumonía intersticial en la población estudiada y la severidad encontrada relacionada con pruebas de función pulmonar según los hallazgos en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO).

### **3.4 Impacto esperado**

Esta información permitirá posicionar a la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia como líder en el abordaje y estudio de la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo en nuestro país y en Latinoamérica, y también podremos establecer redes de investigación con grupos internacionales a través de la consolidación de bancos de información que impacten en la morbi-mortalidad de esta complicación en las Enfermedades del Tejido Conectivo.

Desde el punto de vista social, los resultados de esta investigación permitirán tener una información clara de la carga de la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo en Colombia, y de una toma de decisiones más acertadas en relación con disposición de recursos financieros para una detección y diagnósticos tempranos de esta complicación, evitando las serias complicaciones que acarrea un diagnóstico errado o tardío dentro de la historia natural de la enfermedad. Esto representará un impacto favorable al presupuesto de la salud en el país y mejorará la calidad de vida de los pacientes afectados por esta patología.

Este estudio servirá como base para la realización de otros estudios longitudinales que aporten más sobre el compromiso pulmonar intersticial pulmonar en enfermedades

autoinmunes, factores de riesgo y opciones terapéuticas. Con la presente investigación se pretende impactar en los resultados clínicos de la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada Enfermedades del Tejido Conectivo, generar campos adicionales de investigación y diseñar modelos que se generen para impactar en la calidad de vida de estos pacientes.

Formación de recurso humano a nivel de la especialidad en Reumatología: Tesis de grado de un estudiante de postgrado, participante como investigador del proyecto.  
Publicación de los resultados en una revista científica indexada en pubmed, con un buen factor de impacto.

Divulgación del Trabajo en el Congreso Colombiano de Reumatología del año 2015 y envío de resumen al Congreso Anual Europeo de Reumatología (EULAR) 2015.





## **4. Metodología**

### **4.1 Diseño**

Estudio de corte transversal.

### **4.2 Población**

La selección de la población del presente estudio, se realizó por medio de muestreo por conveniencia de pacientes y sus historias clínicas con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo (Esclerosis sistémica, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjögren, Dermato-Polimiositis, Lupus eritematoso sistémico sistémico), atendidos en la consulta externa y hospitalización del servicio de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia en 2 hospitales de la ciudad de Bogotá (Hospital San Carlos y Hospital el Tunal) durante el período comprendido entre Junio de 2013 a Septiembre de 2014. Si el paciente elegido no cumplía los criterios de elegibilidad se tomó el siguiente y así sucesivamente.

### **4.3 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años
  
- Cumplir con los criterios clasificatorios vigentes del Colegio Americano de Reumatología para Esclerosis sistémica, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjögren Dermato-Polimiositis, Lupus Eritematoso sistémico.
  
- Presentar a su ingreso o durante el seguimiento enfermedad pulmonar intersticial identificada por tomografía axial computarizada de alta resolución, difusión de monóxido de carbono y alteración en las pruebas de función pulmonar.

## 4.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes con diagnósticos adicionales de:

- Enfermedad Pulmonar Intersticial Idiopática.
- Tabaquismo activo.
- Exposición a contaminantes ambientales.
- Infección Respiratoria Baja.
- Asma.
- EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).
- VIH.
- Neoplasia Maligna.
- Embarazadas.

## 4.5 Métodos

En la consulta y hospitalización del servicio de Reumatología de la Universidad Nacional, se identificaron los pacientes candidatos que cumplían con los criterios de inclusión.

Por lo tanto se procedió a:

- Realizar interrogatorio, examen físico en busca de claves diagnósticas de Enfermedad del Tejido Conectivo.
- Revisión de perfil de autoinmunidad: Anticuerpos antinucleares (ANAs) por células Hep, ENAs por ELISA, anti-SCL-70 por ELISA, Anti-Jo1 por ELISA, Factor Reumatoideo por Nefelometría, Anti-CCP de 3<sup>a</sup> generación por ELISA reportados en la historia clínica según aplique.
- Pruebas de función pulmonar (DLCO, espirometría con curva flujo volumen pre y post-broncodilatador) reportadas en la historia clínica.
- Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución (TACAR), el cual es leído por Radiólogo y Neumólogo.
- Ecocardiograma transtoracico doppler color, con cuantificación de presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP).

Una vez evaluados los datos clínicos, serológicos, ayudas imagenológicas y pruebas de función pulmonar, se verificaron que cumplieran los criterios de inclusión y la ausencia de los criterios de exclusión. Se procedió a consignar la información en el formulario de recolección de datos diseñado para tal fin (Anexo A), que incluye datos de identificación, demográficos, características clínicas, perfil inmunológico, hallazgos en TACAR, resultados de las pruebas de función pulmonar, ecocardiograma y finalmente se consignaron en la base de datos en Excel.

Compromiso Pulmonar Intersticial definido como:

Anormalidades en la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR), con patrones radiológicos de infiltrado en vidrio esmerilado, infiltrado intersticial reticular bibasal, panel de abejas y/o bronquiectasias de tracción. La Tomografía de alta resolución leída por un radiólogo y un neumólogo utilizando un Score tomográfico de severidad de la enfermedad de Wells et al. para los pacientes con Esclerosis sistémica.

Hipertensión Pulmonar secundaria (como complicación asociada a enfermedad pulmonar intersticial asociada a Enfermedad del Tejido Conectivo), definida como PSAP >40mmHg.

Una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) disminuida fue definida como un valor inferior al 80% del valor predicho.

Patrón restrictivo en la espirometría, prueba de función pulmonar que evalúa la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1). Los valores normales serán definidos como un resultado mayor del 80% del valor teórico y la presencia de un patrón restrictivo, como la disminución de la CVF y VEF1 con una relación VEF1/CVF normal o aumentada.

Condiciones relacionadas para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo de acuerdo a la revisión de la literatura actual son:

- Para Artritis Reumatoide: anti-CCP a títulos altos.
- En esclerosis sistémica: presencia de anticuerpos anti-SCL70.

- Para Dermatomiositis o Polimiositis: presencia de anticuerpos anti-Jo1.

La severidad del compromiso pulmonar intersticial asociado a enfermedad del tejido conectivo se definió como:

Capacidad de Difusión de monóxido de carbono (DLCO) <50%.

## **4.6 Variables clínicas de medición**

Género, edad actual, tiempo de evolución de la enfermedad, disnea, clase funcional, tos, reflujo gastroesofágico.

## **4.7 Variables paraclínicas de medición**

Anticuerpos antinucleares (ANAs) por células Hep, ENAs por ELISA, anti-DNA por ELISA, anti-SCL-70 por ELISA, Anti-Jo1 por ELISA, Factor Reumatoideo por Nefelometría, Anti-CCP de 3<sup>a</sup> generación por ELISA, TAC de tórax de alta resolución (TACAR), Presión arterial sistólica de arteria pulmonar (PSAP) por ecocardiograma transtorácico Doppler color, CVF% predicho, VEF1% predicho, VEF1/CVF% predicho, capacidad de difusión DLCO.

## **4.8 Instrumento de registro**

Se elaboró un instrumento de registro, para consignar los datos al momento de ingresar al estudio con los resultados serológicos, inmunológicos, patrón radiológico en Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), pruebas de función pulmonar y ecocardiograma. Ver anexo A.

## **4.9 Análisis estadístico**

El análisis de la información se realizó utilizando un Software estadístico STATA 12.0. La descripción de variables clínicas en cuanto a Edad, sexo, tiempo de diagnóstico, resultado de ANAS y patrón del mismo, ENAS, Factor Reumatoideo, anticuerpos anti-citrulinas, presencia y grado de disnea, resultado de espirometría, de la DLCO, hallazgos

en la TACAR, se realizó a través de frecuencias relativas, totales y medidas de dispersión.

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para distribución de los datos. Las variables continuas con distribución normal se describieron con medias y desviaciones estándar y las variables con distribución no normal como medianas y percentiles. En ambos casos se informaron los rangos. Se utilizaron las pruebas t de Student, ANOVA y pruebas no paramétricas para la comparación de variables según fuere apropiado. Se usó la prueba exacta de Fisher's o el chi-2 para determinar la fuerza de asociación entre las variables de interés (características clínicas, serología e imagenología), teniendo en cuenta el número de casos en las tablas de contingencias elaboradas para el análisis de los datos. Si la frecuencia esperada en alguna de las celdas era menor de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher's. Se calculó el OR y el intervalo de confianza como medida epidemiológica de la asociación. Un valor de P menor de 0.05 se consideró como significativo. Se realizó un diseño del tamaño de la muestra teniendo en cuenta la menor frecuencia informada de los anticuerpos en las ETC estudiadas (20% para el anti Jo-1) y de acuerdo al diseño epidemiológico aspirando a detectar una diferencia mínima con un OR de 2.8 y teniendo un Beta del 80% y un alfa de 0.05. El tamaño resultante de casos: es de 72 pacientes.

## **4.10 Costos y financiación**

El presente trabajo de investigación participó y no resultó favorecido para su financiación por medio de la Convocatoria para el Estímulo a la Investigación a través de Proyectos y Trabajos de Investigación en los Posgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia ni en las Convocatorias de la Sociedad Colombiana de Reumatología.

## **4.11 Métodos**

El presente estudio cumple con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. De acuerdo al artículo 11 de la misma resolución se puede identificar que consiste en una investigación sin riesgo (revisión de historias clínicas, examen físico de diagnóstico), se les hizo firmar consentimiento informado. Dentro del consentimiento informado se incluye la información necesaria del

proyecto de Investigación en un lenguaje claro (ver anexo B), se explicaron los objetivos y justificación del proyecto, las actividades a realizar y los posibles riesgos. Posteriormente se resolvieron las inquietudes acerca del proyecto de investigación, acerca de la enfermedad y, si el paciente estaba de acuerdo en participar, firmaban con nombre completo y cédula de ciudadanía.

Se les informará verbalmente a los pacientes los resultados de la investigación.

Los paraclínicos evaluados son considerados de rutina en el momento del diagnóstico y seguimiento de pacientes con la enfermedad. El presente estudio no pretende evaluar recursos terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo. Los pacientes continuaron con el esquema de tratamiento validado actualmente en las guías de manejo.

Este trabajo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia.

## 5.Resultados

Para el análisis se incluyeron 71 pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Enfermedad del Tejido Conectivo: 60 pacientes (84.5%) fueron mujeres y 11 (15.5%) fueron hombres, de raza mestiza (100%), con media de edad 53,3 años y media de duración de la enfermedad 6,5 años (Tabla 5).

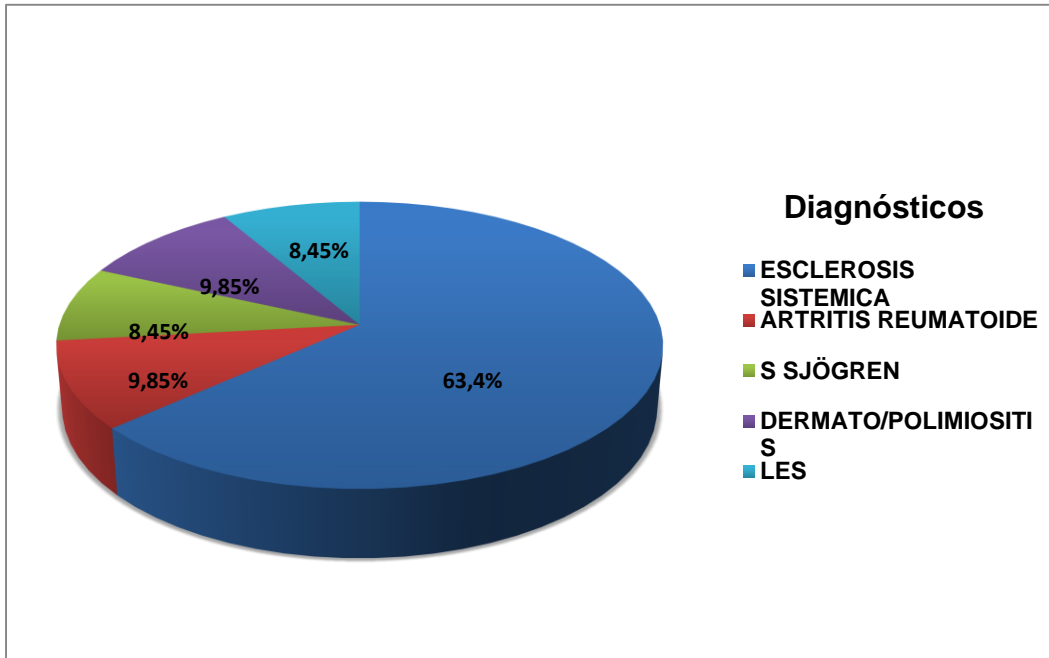
**Tabla 5:** Características Demográficas de los pacientes con EPI-ETC

|   | <b>N= 71 (%)</b>         |
|---|--------------------------|
| <b>Edad (años)</b>                      | 53,3 (23 años – 81 años) |
| <b>Raza</b>                             |                          |
| Mestiza                                 | 71 (100%)                |
| <b>Sexo</b>                             |                          |
| Femenino                                | 60 ( 84,5 %)             |
| Masculino                               | 11 (15,5 %)              |
| <b>Duración de la enfermedad (años)</b> | 6,51 (0,3 -24)           |
| <b>Diagnóstico</b>                      |                          |
| Esclerosis Sistémica                    | 45 (63,4%)               |
| -Difusa                                 | 25 (35,2%)               |
| -Limitada                               | 20 (28,1%)               |
| Artritis Reumatoide                     | 7 (9,85%)                |
| Dermatomiositis/Polimiositis            | 7 (9,85%)                |
| Síndrome de Sjögren                     | 6 (8,45%)                |
| LES                                     | 6 (8,45%)                |
| <b>Características Clínicas</b>         |                          |
| Disnea                                  | 54 (76,0%)               |
| Tos                                     | 25 (35,2%)               |
| Reflujo Gastroesofágico                 | 20 (28,2%)               |
| <b>Anticuerpos Antinucleares</b>        |                          |
| Moteado                                 | 34 (47,8%)               |
| Anti-SCL-70                             | 17 (23,9 %)              |
| Homogéneo                               | 11 (15,5%)               |
| Centrómero                              | 9 (12,7%)                |
| Nucleolar                               | 9 (12,7%)                |
| Negativo                                | 8 (11,3%)                |
| <b>ENAS</b>                             |                          |
| Anti-Ro                                 | 16 (22,5%)               |
| Anti-La                                 | 6 (8,45)                 |
| Anti-RNP                                | 7 (9,85%)                |
| Anti-Sm                                 | 1 (1,4%)                 |
| Negativos                               | 41 (57,8%)               |
| <b>Patrón Radiológico</b>               |                          |
| Neumonía Intersticial no específica     | 32 (45,0%)               |
| Neumonía Intersticial Usual             | 21 (29,6%)               |
| Neumonía Intersticial Linfoide          | 6 (8,45%)                |

|   |            |
|---|------------|
| Neumonitis Lúpica                       | 6 (8,45%)  |
| Neumonía Organizada                     | 3 (4,22%)  |
| Bronquiolitis Respiratoria              | 2 (2,81%)  |
| Daño Alveolar Difuso                    | 1 (1,40%)  |
| <b>Pruebas de Función Pulmonar</b>      |            |
| <b>DLCO (%)</b>                         |            |
| <50                                     | 16 (22,6%) |
| 50-70                                   | 28 (39,4%) |
| >70                                     | 27 (38,0%) |
| <b>CVF(%)</b>                           |            |
| <80                                     | 30 (42,3%) |
| >80                                     | 41 (57,7%) |
| <b>VEF1 (%)</b>                         |            |
| <80                                     | 19 (26,8%) |
| >80                                     | 52 (73,2%) |
| <b>VEF1/CVF (%)</b>                     |            |
| <80                                     | 28 (39,4%) |
| >80                                     | 43 (60,6%) |
| <b>Presión arterial Pulmonar (mmHg)</b> |            |
| <40                                     | 38 (53,5%) |
| 40-60                                   | 24 (33,8%) |
| >60                                     | 9 (12,7%)  |

Como se observa en la figura 1, la enfermedad con mayor frecuencia de compromiso pulmonar intersticial fue Esclerosis sistémica en 45 pacientes (63,4%), siendo más predominante en la variedad Difusa (35,2%) más que en la variedad limitada (28,1%), seguido por Artritis Reumatoide y Dermato/Polimiositis 9,85% cada una y por Síndrome de Sjögren y LES en un 8,45% respectivamente.

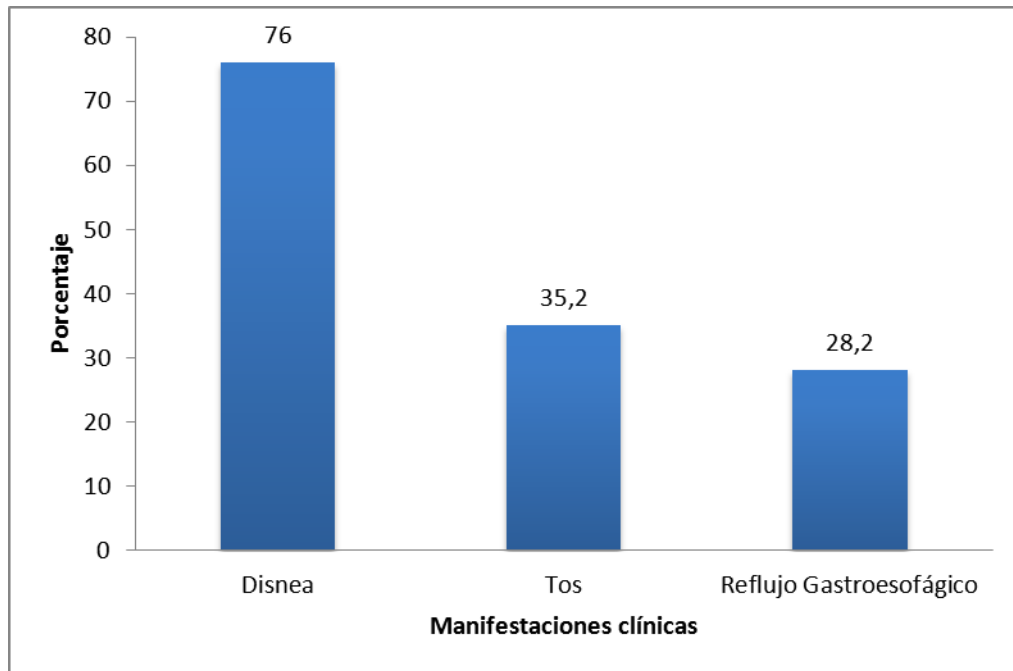
**Figura 1.** Frecuencia de Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a ETC.





La figura 2, representa la frecuencia de las características clínicas, destacando que la disnea estuvo presente en 54 pacientes (76,0%), la tos en 25 pacientes (35,2%) y el reflujo gastroesofágico en 20 pacientes (28,2%).

**Figura 2.** Características Clínicas de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a ETC.



La frecuencia de positividad de los ANAs presente en 63 pacientes (88,7%), siendo el patrón más predominante el moteado en un 47,8%, seguido por el patrón homogéneo en un 15,5%, patrón centromérico y nucleolar en el 12,7% respectivamente y Anticuerpos Antinucleares negativos en el 11,3%.

Al discriminar por subgrupos, en Esclerosis sistémica los ANAs fueron positivos en el 100%; el patrón moteado presente en 23/45 pacientes (51,1%), patrón centrómero en 7 de 20 pacientes con variedad Limitada (35%), nucleolar en 3 de 20 pacientes (15%) y homogéneo en 2 de 20 pacientes (10%) con variedad Limitada. En cuanto a la Esclerosis Sistémica variedad Difusa el patrón antinuclear más frecuente fue el patrón moteado en 15 de 25 pacientes (60%), patrón nucleolar en 6 de 25 pacientes (24%) y centrómero en 1 de 25 pacientes (4%). La presencia de Anticuerpos anti-SCL-70 en 14 pacientes (31,1%) con Esclerosis sistémica difusa y en 2 pacientes (4,4%) en Esclerosis sistémica limitada y negativos en 29 pacientes (68,9%).

En Artritis Reumatoide solo 1 paciente (14,4%) presentó ANAs patrón moteado, el resto fueron negativos; el factor reumatoideo positivo en 6 pacientes (85,7%) y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado en los 7 pacientes (100%), 1 paciente (14,4%) con anticuerpos anti-RNP aislado.

En Síndrome de Sjögren la frecuencia de positividad para ANAs patrón moteado fue del 100%, Anti-Ro y Anti-La frecuentes en 6 pacientes (100%).

En los casos de Dermato/polimiositis la frecuencia de ANAs positivos en 6 pacientes patrón moteado (85,8%) y 1 paciente con Anticuerpos anti-centrómero (14,2%).

En LES la frecuencia de ANAs en los 6 pacientes (100%) y anti-ENAS positivos en 3 pacientes (50%), negativos en 3 pacientes (50%), ver tabla 6.

**Tabla 6.** Frecuencia de Autoanticuerpos en pacientes con Enfermedades del Tejido Conectivo y Enfermedad Pulmonar Intersticial.

| Anticuerpo ETC                     | Moteado    | Homogéneo | Nucleolar | Centrómero | Anti-SCL-70 | Ro        | La       | RNP       | DNA       | Jo-1      | Anti-CCP |
|------------------------------------|------------|-----------|-----------|------------|-------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| <b>Esclerosis Sistémica (n=45)</b> | 23 (51,1%) | 5 (11,1%) | 9 (20%)   | 8 (17,7%)  | 16 (35,5%)  | 6 (13,3%) | –        | 5 (11,1%) | –         | –         | 1 (2,2%) |
| -Limitada (n= 20)                  | 8 (40%)    | 2 (10%)   | 3 (15%)   | 7 (35%)    | 2 (4,4%)    | 4 (20%)   | –        | 3 (15%)   | –         | –         | –        |
| -Difusa (n= 25)                    | 15 (60%)   | 3 (12%)   | 6 (24%)   | 1 (4%)     | 14 (31,1%)  | 2 (8%)    | –        | 2 (8%)    | –         | –         | 1 (4%)   |
| <b>A.R (n=7)</b>                   | 1 (14,4%)  | –         | –         | –          | –           | –         | –        | 1 (14,4%) | –         | –         | 7 (100%) |
| <b>S. Sjögren (n=6)</b>            | 6 (100%)   | –         | –         | –          | –           | 6 (100%)  | 6 (100%) | –         | –         | –         | –        |
| <b>DM/PM (n=7)</b>                 | 4 (57,1%)  | –         | –         | 1 (14,3)   | –           | 1 (14,3%) | –        | –         | –         | 3 (42,9%) | –        |
| <b>LES (n=6)</b>                   | –          | 6 (100%)  | –         | –          | 1 (16,7%)   | 3 (50%)   | –        | –         | 1 (16,7%) | –         | –        |

Para evaluar la confiabilidad interobservador de la lectura del patrón radiológico mediante TACAR de tórax realizada por el radiólogo y el neumólogo, se utilizó el índice de Kappa, obteniendo un resultado de 0,84. Se encontró que el patrón más frecuentemente observado fue el de Neumonía Intersticial No específica (NINE) en 32 pacientes (45%), seguido por Neumonía Intersticial Usual (NIU) en 21 pacientes (29,6%), Neumonía Intersticial Linfóide en 6 pacientes (8,45%) y Neumonitis Lúpica en 6 pacientes (8,45%),

Neumonía Organizada en 3 pacientes (4,2%) y Bronquiolitis Respiratoria en 2 pacientes (2,81%) y Daño Alveolar Difuso en 1 paciente (1,4%), ver Figura 3.

La frecuencia del compromiso pulmonar intersticial por subgrupos fue la siguiente: En Esclerosis sistémica 60% tienen Neumonía Intersticial No específica, seguido de 35,6% de Neumonía Intersticial Usual; Neumonía Intersticial Linfoide 2,2% y Neumonía Organizada en el 2,2%.

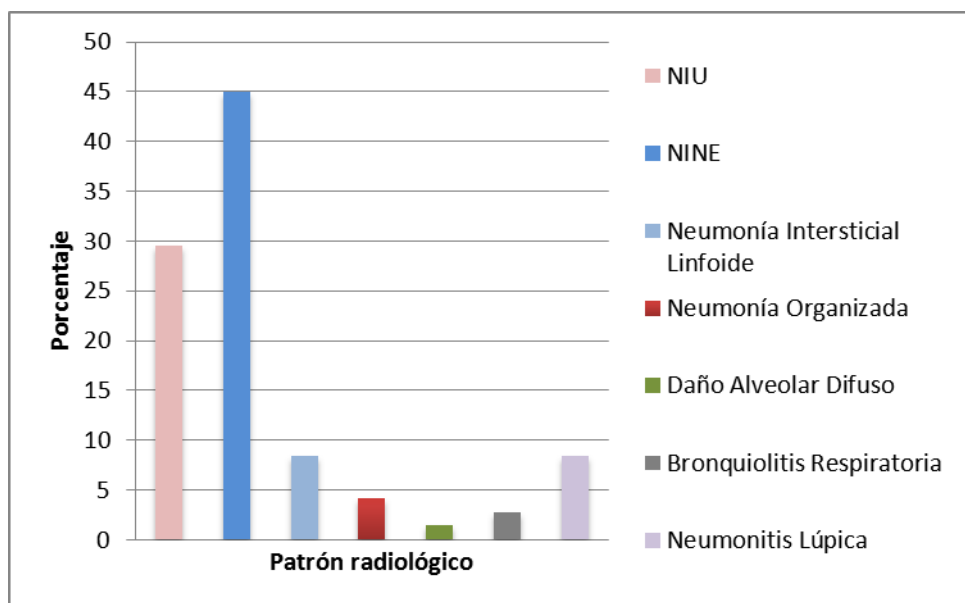
Para el caso de Artritis Reumatoide, el patrón NIU y el NINE tuvieron frecuencias similares en un 28,6%, mientras que NIL, Neumonía Organizada y Bronquiolitis Respiratoria tuvieron frecuencias de 14,3% para cada una de ellas.

Para Síndrome de Sjögren se encontraron 4 pacientes (66,6%) con patrón de NIL, 1 paciente (16,7%) con patrón de NIU y 1 paciente (16,7%) con patrón de Bronquiolitis Respiratoria.

En los casos de Dermato/Polimiositis predominó el patrón NINE en 3 pacientes (42,8%), seguido del patrón de NIU en 2 pacientes (28,6%) y por último 1 paciente (14,3%) con Neumonía Organizada y otro (14,3%) con Daño Alveolar Difuso.

En el contexto de LES los 6 casos (100%) tenían patrón intersticial de Neumonitis Lúpica, ver Figura 3.

**Figura 3.** Frecuencia de Patrón Radiológico de Neumonía Intersticial asociada a ETC.



Encontramos alteración en la función pulmonar determinada por DLCO en 44 (61,9%) pacientes, siendo el compromiso más severo (DLCO <50%) en 16 (22,6%) pacientes y más frecuente el compromiso moderado (DLCO <70%) en 28 (39,4%) pacientes, resultados normales (DLCO >70%) en 27 (38%) pacientes.

Al categorizar las pruebas de función pulmonar por subgrupos de ETC encontramos que en Esclerosis sistémica la frecuencia de la severidad (DLCO <50%) se presentó en 12 (16,9%) pacientes; con mayor compromiso en 10 (83,3%) pacientes con Esclerosis sistémica variedad difusa y solo 2 pacientes (16,7%) con Esclerosis sistémica variedad limitada. En Artritis Reumatoide la DLCO <50% fue frecuente en 4 (57,1%) pacientes, en Síndrome de Sjögren en 4 (66,7%) pacientes, en Dermato/Polimiositis solo en 2 (28,6%) pacientes y en el caso de LES 2 (33,3%) pacientes.

El patrón restrictivo determinado por la espirometría fue frecuente en 30 (42,3%) pacientes.

Los hallazgos de Hipertensión Pulmonar (determinada por ecocardiografía Doppler color) asociada a complicación en ETC se presentó en 33 (46,5%) pacientes siendo más frecuente Hipertensión Pulmonar moderada en 24 (33,8%) pacientes y hallazgos de Hipertensión pulmonar severa solo en 9 pacientes (12,7%). En 38 (53,5%) pacientes encontramos valores de presión sistólica de arteria pulmonar en rangos normales.

Al evaluar la frecuencia de hipertensión pulmonar por subgrupos de ETC, esta fue más frecuente en 23 (51,1%) pacientes con Esclerosis sistémica, de los cuales 16 (35,5%) pacientes padecían Hipertensión Pulmonar Moderada y 7 (15,5%) pacientes con Hipertensión Pulmonar severa.

En pacientes con Síndrome de Sjögren se encontró Hipertensión Pulmonar moderada en 3 (50%) pacientes; en Artritis Reumatoide 3 (43%) pacientes, en el caso de LES 2 (33,3%) pacientes y en Dermato/Polimiositis 2 (28,6%) pacientes.

### **Asociaciones estadísticas**

En la tabla 7 podemos observar que los pacientes con anticuerpos antinucleares patrón moteado se asociaron más con disnea (como manifestación clínica) que aquellos con otro tipo de patrón lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.008$ ).

**Tabla 7.** Asociación entre Disnea y Autoanticuerpos.

| DISNEA       | ANAS     |           |            |         |           | TOTAL |
|--------------|----------|-----------|------------|---------|-----------|-------|
|              | NEGATIVO | NUCLEOLAR | CENTROMERO | MOTEADO | HOMOGENEO |       |
| AUSENTE      | 2        | 6         | 3          | 3       | 3         | 17    |
| PRESENTE     | 6        | 3         | 6          | 31      | 8         | 54    |
| <b>Total</b> | 8        | 9         | 9          | 34      | 11        | 71    |

(Pearson  $\chi^2 = 13.7967$ ;  $P = 0.008$ )

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos antinucleares patrón moteado con el tipo de patrón radiológico en TACAR de tórax para NIU y NINE (Pearson  $\chi^2 = 45.0782$ ;  $P = 0.006$ ) como se puede observar en la tabla 8.

**Tabla 8.** Asociación entre ANAs y Patrón radiológico en TACAR de Tórax.

| ANAS              | PATRON RADIOLOGICO (TACAR) |      |     |            |     |               |     | TOTAL |
|-------------------|----------------------------|------|-----|------------|-----|---------------|-----|-------|
|                   | NIU                        | NINE | NIL | ORGANIZADA | DAD | BRONQUIOLITIS | N.L |       |
| <b>Negativo</b>   | 1                          | 3    | 1   | 2          | 0   | 1             | 0   | 8     |
| <b>Nucleolar</b>  | 1                          | 7    | 1   | 0          | 0   | 0             | 0   | 9     |
| <b>Centrómero</b> | 3                          | 6    | 0   | 0          | 0   | 0             | 0   | 9     |
| <b>Moteado</b>    | 14                         | 13   | 4   | 1          | 1   | 1             | 0   | 34    |
| <b>Homogéneo</b>  | 3                          | 4    | 0   | 0          | 0   | 0             | 4   | 11    |
| <b>Total</b>      | 22                         | 33   | 6   | 3          | 1   | 2             | 4   | 71    |

(Pearson  $\chi^2 = 45.0782$ ;  $P = 0.006$ )

En la tabla 9 podemos observar la asociación de anticuerpos anti-SCL-70 con hallazgos tomográficos de Infiltrado intersticial reticular la cual fue estadísticamente significativa (Pearson  $\chi^2 = 4.2027$ ;  $P = 0.040$ ).

**Tabla 9.** Asociación de anticuerpos anti-SCL-70 e Infiltrado Intersticial Reticular

| <b>INFILTRADO INTERSTICIAL RETICULAR</b> |                |                 |              |
|--|----------------|-----------------|--------------|
| <b>SCL-70</b>                            | <b>AUSENTE</b> | <b>PRESENTE</b> | <b>TOTAL</b> |
| <b>AUSENTE</b>                           | 19             | 22              | 41           |
| <b>PRESENTE</b>                          | 3              | 14              | 17           |
| <b>Total</b>                             | 22             | 36              | 58           |

(Pearson  $\chi^2 = 4.2027$ ;  $P = 0.040$ ).

La ausencia de anticuerpos anti-SCL-70 es factor protector para el desarrollo de panal de abejas (Pearson  $\chi^2 = 4.1722$ ;  $P = 0.041$ ); (Tabla 10) y estadísticamente significativo cuando se encuentran ausentes para el desarrollo de bronquiectasias, Pearson  $\chi^2 = 7.7196$ ;  $P = 0.005$ . [OR: 6,47 (IC 95%: 1,28 – 35,29)] como se puede observar en la tabla 11.

**Tabla 10.** Asociación de anticuerpos anti-SCL-70 y Panal de abejas.

| <b>PANAL DE ABEJAS</b> |                |                 |              |
|------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| <b>SCL-70</b>          | <b>AUSENTE</b> | <b>PRESENTE</b> | <b>TOTAL</b> |
| <b>AUSENTE</b>         | 25             | 16              | 41           |
| <b>PRESENTE</b>        | 15             | 2               | 17           |
| <b>Total</b>           | 40             | 18              | 58           |

(Pearson  $\chi^2 = 4.1722$ ;  $P = 0.041$ )

**Tabla 11.** Asociación de anticuerpos anti-SCL-70 y Bronquiectasias.

| <b>BRONQUIECTASIAS</b> |                |                 |              |
|------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| <b>SCL-70</b>          | <b>AUSENTE</b> | <b>PRESENTE</b> | <b>TOTAL</b> |
| <b>AUSENTE</b>         | 37             | 4               | 41           |
| <b>PRESENTE</b>        | 10             | 7               | 17           |
| <b>Total</b>           | 47             | 11              | 58           |

Pearson  $\chi^2 = 7.7196$ ;  $P = 0.005$ . [OR: 6,47 (IC 95%: 1,28 – 35,29)]

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos de DLCO con algún patrón de Neumonía Intersticial en especial.

## 6. Discusión

Las características epidemiológicas de nuestros pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo son similares a los pacientes Caucásicos [83].

En Colombia se conoce la descripción de las características clínica de una cohorte de 41 pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial solo con Esclerosis Sistémica de los cuales el 70% tenían Esclerosis Sistémica Difusa y el 30% Esclerosis Sistémica Limitada [5], pero no existen trabajos similares en Latinoamérica con respecto al resto de ETC.

En nuestro estudio se determinó la frecuencia del compromiso pulmonar Intersticial en diferentes Enfermedades del Tejido Conectivo a través de un estudio de corte transversal cautivando 71 pacientes en total durante un período de 16 meses encontrando mayor frecuencia de presentación en Esclerosis Sistémica (63,4%) siendo más predominante en Esclerosis Sistémica Variedad Difusa en un 35,2% y Variedad Limitada en el 28,1% lo cual es similar a lo reportado por Walker et al [7]; fue poco común en Artritis Reumatoide (9,85%) comparado con la serie de McDonagh J et al. [8] y en Dermato/Polimiositis (9,85%), a diferencia del trabajo de Chen I J et al.; esto debido al poco número de pacientes y la etnia estudiada; similarmente ocurrió con los pacientes con Síndrome de Sjögren (8,45%) comparado con el estudio de Ito I et al. [9]. En Lupus Eritematoso Sistémico la frecuencia de Neumonitis Lúpica fue del 8,45% muy similar a lo descrito por Kamen et al [78].

El patrón Tomográfico de Neumonía Intersticial No específica (NINE) fue el más frecuente (45%) como lo describe la literatura donde el patrón NINE es más frecuente en ETC a diferencia del patrón NIU el cual es más común en Neumonía Intersticial Idiopática [4]. En nuestro estudio el 60% de los pacientes con Esclerosis Sistémica tienen Neumonía Intersticial No específica, seguido de 35,6% de Neumonía Intersticial Usual; Neumonía Intersticial Linfóide 2,2% y Neumonía Organizada en el 2,2%. La Neumonía Intersticial Usual (29,6%) fue el segundo patrón Tomográfico más frecuente

principalmente en pacientes con Artritis Reumatoide; seguido del patrón de Neumonía Intersticial Linfoide (8,45%) y Neumonitis Intersticial Lúpica frecuentes en el 8,45% respectivamente.

Este estudio confirma lo reportado previamente que la Tomografía de Alta Resolución es el método diagnóstico imagenológico cuando existe sospecha de compromiso pulmonar intersticial en ETC como lo establece Devaraj A et al. [30].

La disnea fue la manifestación clínica más frecuente en 54 pacientes (76,0%), la tos en 25 pacientes (35,2%) y el reflujo gastroesofágico en 20 pacientes (28,2%). Esta disnea se asoció estadísticamente significativo con la presencia de ANAs patrón moteado ( $p < 0.008$ ), el cual fue mas frecuente en los pacientes con Esclerosis Sistémica. El patrón moteado fue el más frecuente en Esclerosis Sistémica.

La confiabilidad inter-observador de la lectura del patrón radiológico mediante TACAR de tórax realizada por el radiólogo y el neumólogo fue muy buena (índice de Kappa: 0,84), lo que nos indica una gran concordancia para realizar diagnóstico imagenológico del Compromiso Pulmonar Intersticial y poca probabilidad de realizar diagnóstico erróneo en cuanto a esta patología.

Encontramos asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos antinucleares patrón moteado con el tipo de patrón radiológico en TACAR de tórax para NIU y NINE (Pearson  $\chi^2 = 45.0782$ ;  $P = 0.006$ ), igualmente asociación significativa de anticuerpos anti-SCL-70 con hallazgos tomográficos de Infiltrado intersticial reticular (Pearson  $\chi^2 = 4.2027$ ;  $P = 0.040$ ), con patron de panal de abejas (Pearson  $\chi^2 = 4.1722$ ;  $P = 0.041$ ) y estadísticamente significativa con hallazgos de bronquiectasias, Pearson  $\chi^2 = 7.7196$ ;  $P = 0.005$ . [OR: 6,47 (IC 95%: 1,28 – 35,29)].

Nuestros pacientes tienen de moderado a severo compromiso de la función pulmonar: 22,6% de ellos con DLCO  $< 50\%$  y 39,4% de los pacientes tienen DLCO  $< 70\%$  relacionado muy posiblemente al tiempo de evolución de la enfermedad (media de 6,51 años) y a la no búsqueda activa de esta complicación pulmonar por sus médicos tratantes.



Las limitaciones de nuestro trabajo están dadas por el diseño del mismo, de corte transversal el cual no permite establecer causalidad; pocos pacientes con Artritis Reumatoide y Síndrome de Sjögren con compromiso pulmonar intersticial menos de lo que esperábamos. En un futuro sería bueno realizar un estudio de casos y controles anidados a esta cohorte para determinar biomarcadores y polimorfismos genéticos que puedan estar asociados con esta patología pulmonar descrita.

En conclusión el compromiso pulmonar en las Enfermedades del Tejido Conectivo es muy frecuente, principalmente la enfermedad pulmonar intersticial; que puede progresar a insuficiencia respiratoria cuando se ha alcanzado una etapa fibrótica irreversible. La patología pulmonar intersticial asociada a Enfermedades del Tejido Conectivo suele ser subestimada por diferentes especialidades médicas incluyendo hasta Reumatólogos lo cual hace que pase desapercibida impactando negativamente en la morbilidad de nuestros pacientes. La investigación temprana a través de una adecuada historia clínica, ayudas imagenológicas (Tomografía de Tórax de Alta Resolución) y pruebas de función pulmonar (DLCO y Espirometría) se justifican con el fin de detectar una posible EPI en fase inflamatoria inicial reversible.



## Anexos A: Formulario recolección de datos

|  |   |                          |
|--|---|--------------------------|
| Consecutivo:   | N° historial:   | Fecha:                   |
| Institución:   |   |                          |
| Nombre:  |   |                          |
| Género:  | F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> | Edad: C.C.:              |
| Dirección:   |   | Teléfono: Ciudad:        |
| Lugar de nacimiento:   |   |                          |
| ¿Considera usted que pertenece a alguna etnia poblacional? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |   |                          |
| Indígena ___ Mestizo ___ Afrodescendiente ___  |   |                          |
| Ocupación  |   | Tiempo de la Enfermedad: |

| VARIABLES                                      | INDICADOR                      | SI | NO |
|--|--------------------------------|----|----|
| Enfermedad del Tejido Conectivo                | Esclerosis Sistémica.          |    |    |
|  | Artritis Reumatoidea.          |    |    |
|  | Síndrome de Sjögren.           |    |    |
|  | Dermato/Polimiositis.          |    |    |
|  | Lupus Eritematoso Sistémico    |    |    |
|  | EMTC.                          |    |    |
| Características Clínicas                       | Disnea                         |    |    |
|  | Clase Funcional I, II, III, IV |    |    |
| Alteración Restrictiva pulmonar (Espirometría) | VEF1 < 80%                     |    |    |
|  | VEF1 >80%                      |    |    |
|  | VEF1/CVF <80%                  |    |    |
|  | VEF1/CVF >80%                  |    |    |
| Alteración en DLCO                             | DLCO <50%                      |    |    |
|  | DLCO 50-70%                    |    |    |
|  | DLCO >70%                      |    |    |
| Hipertensión Pulmonar                          | PSAP <40mmHg                   |    |    |
|  | PSAP 40-60mmHg                 |    |    |
|  | PSAP > 60mmHg                  |    |    |
| Características Serológicas                    | ANAS:                          |    |    |
|  | ENAS:                          |    |    |
|  | Anti-SCL 70:                   |    |    |
|  | Anti-Jo1:                      |    |    |
|  | Anti-CCP:                      |    |    |
|  | F.RA-Test:                     |    |    |
| Hallazgos en                                   | -Vidrio esmerilado             |    |    |

|                    |   |  |  |
|--------------------|---|--|--|
| TACAR              | -Infiltrado intersticial reticular bibasal                          |  |  |
|                    | -Panal de abejas  |  |  |
|                    | -Bronquiectasias de tracción  |  |  |
|                    | -Quistes Subpleurales   |  |  |
|                    | -Líneas septales Subpleurales                                       |  |  |
| Patrón Radiológico | -Neumonía Intersticial Usual:                                       |  |  |
|                    | -Neumonía Intersticial No específica:                               |  |  |
|                    | -Neumonía Intersticial Linfoide:                                    |  |  |
|                    | -Neumonía Organizada:   |  |  |
|                    | -Daño alveolar Difuso:  |  |  |
|                    | -Bronquiolitis respiratoria:<br>-Neumonía intersticial descamativa: |  |  |
| Severidad          | -DLCO <50%  |  |  |

# Anexo B: Formulario recolección de datos

## Universidad Nacional de Colombia-Unidad de Reumatología Formato de consentimiento informado

Apreciado paciente:

En esta institución se adelanta un estudio llamado **“Frecuencia, características clínicas, serológicas, patrón radiológico y severidad del Compromiso Pulmonar Intersticial en Enfermedades del Tejido Conectivo en una cohorte de pacientes Colombianos”**.

Por esta razón queremos solicitar su participación en el estudio. Su participación es completamente voluntaria; Ud. puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte sus controles y atención prestada por la institución. Si decide participar, deberá autorizar revisión de la historia clínica, prestar los CD de las tomografías de alta resolución de tórax realizadas para evaluación por un Radiólogo y por un Neumólogo. Si Ud. acepta participar, el estudio no tendrá ningún costo. A usted se le informará verbalmente los resultados del estudio. No se ofrecerá ninguna compensación monetaria. La información recolectada se utilizará exclusivamente para los propósitos del estudio y será mantenida en forma confidencial. Los resultados se publicarán en revistas científicas como datos agrupados y no individuales. En estas publicaciones no se incluyen los nombres de los pacientes. Al firmar este consentimiento reconoce que ha entendido las condiciones y objetivos del estudio, está satisfecho con la información brindada por el médico tratante quien lo ha hecho en un lenguaje claro y sencillo, se le dio la oportunidad de resolver las dudas y comprende el alcance, beneficios y riesgos que conlleva su participación. Si durante este estudio tiene alguna duda sobre el tipo de investigación que se realiza o ve vulnerado sus derechos, debe comunicarse con el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, al número 3165000 Ext. 15049. El coordinador del estudio en esta institución es el Dr. NEIL PERTUZ CHARRIS con quien Ud. se puede poner en contacto en Unidad Reumatología de la Clínica Universitaria Carlos Lleras–consultorio 1,2,3.

Nombre: \_\_\_\_\_ Testigo \_\_\_\_\_

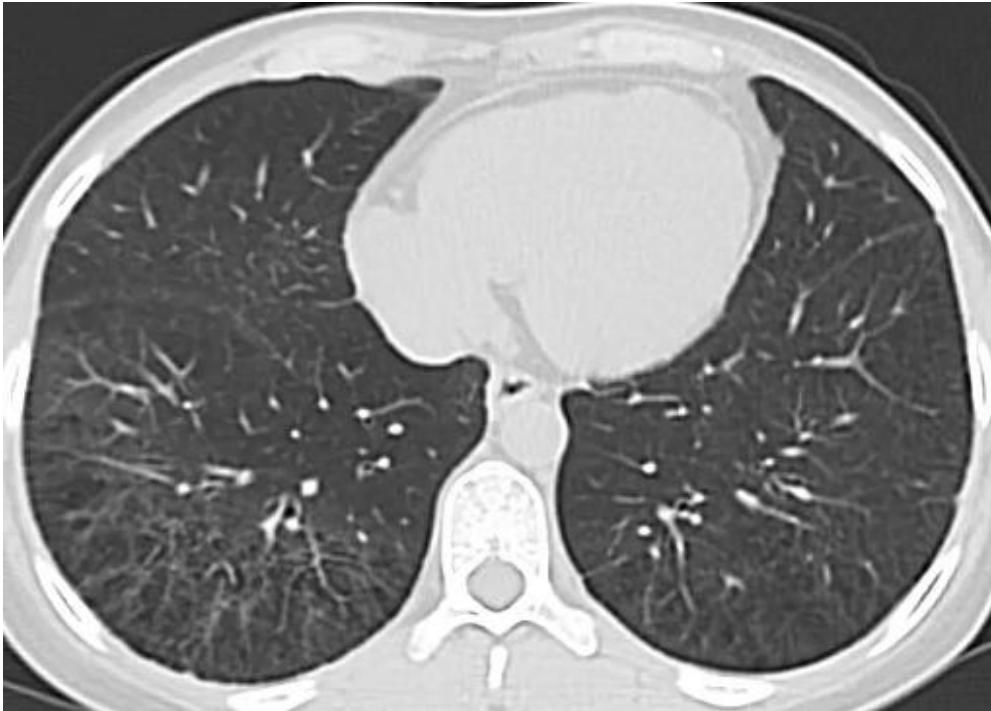
Firma: \_\_\_\_\_ Cédula \_\_\_\_\_

Cédula: \_\_\_\_\_

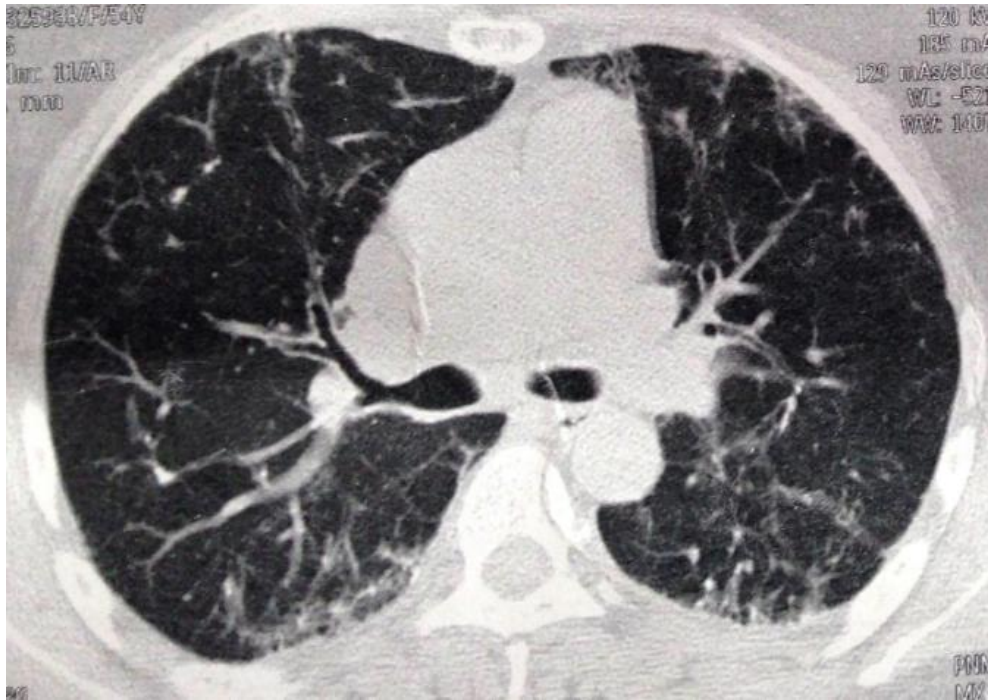
Firma Investigador \_\_\_\_\_

Ciudad y fecha \_\_\_\_\_ N° de Registro Médico \_\_\_\_\_

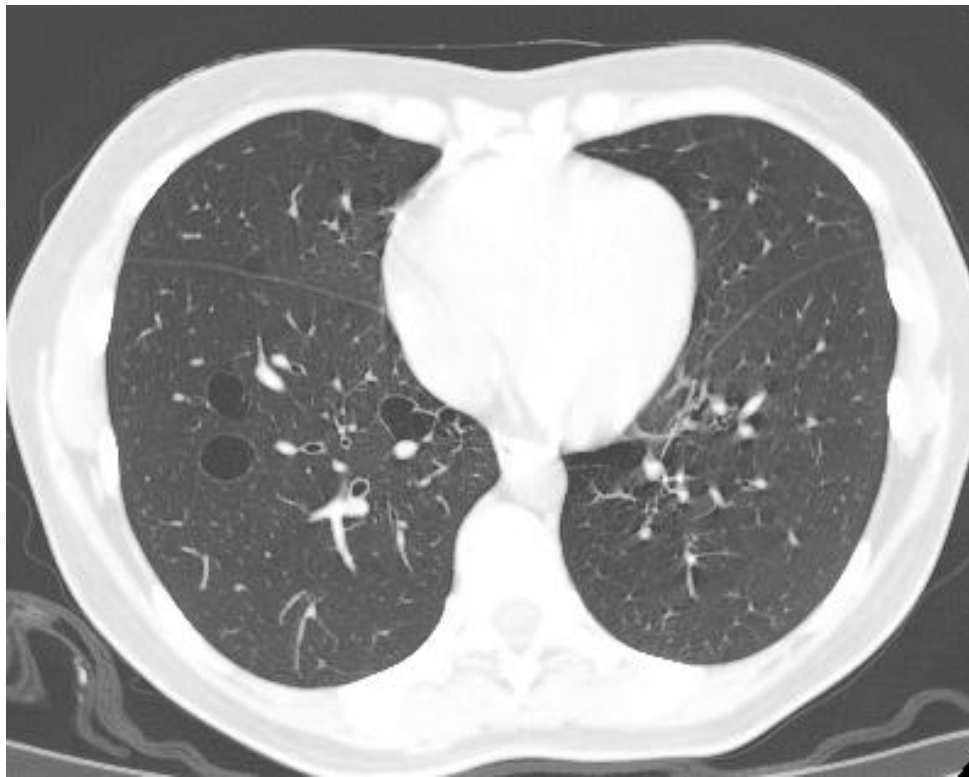
## Anexo C. Archivo Tomográfico



1. Neumonía Intersticial Usual en paciente con Síndrome de Sjögren



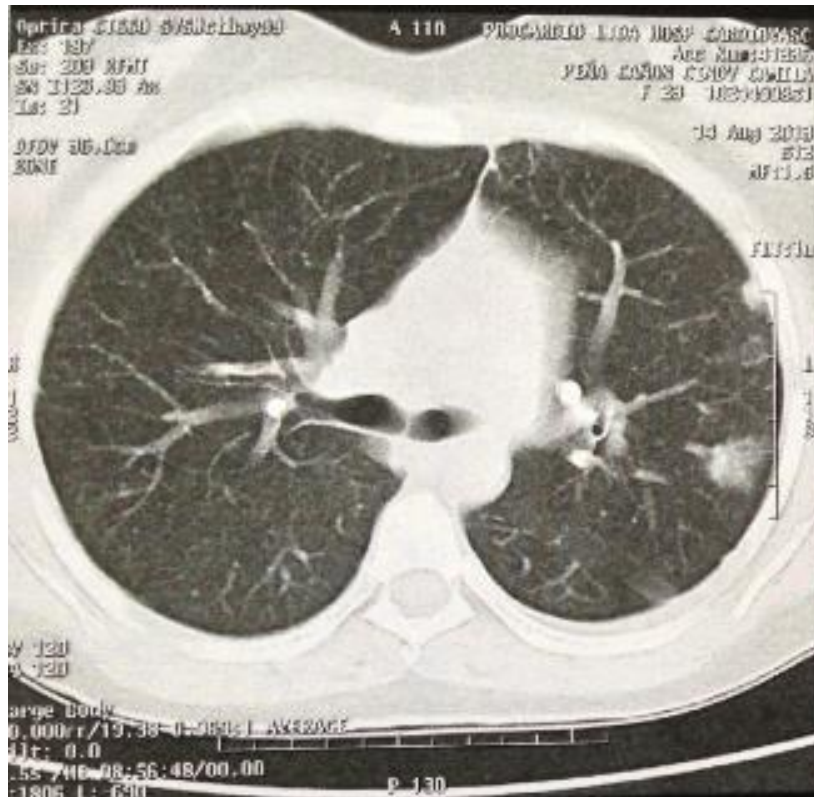
**2. Neumonía Intersticial No Específica en paciente con Esclerosis Sistémica Difusa**



**3. Neumonía Intersticial Linfocítica en paciente con Síndrome de Sjögren**



**4. Neumonía Intersticial en Organización en paciente con Esclerosis Sistémica**



**5. Neumonitis Lúpica**



## Bibliografía

1. Castelino FV, Varga Jhon. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:213.
2. Castelino FV, Goldberg H, and Dellaripa PF. The impact of rheumatologic evaluation on the management of patients with interstitial lung disease (ILD) [abstract 637]. In American College of Rheumatology Annual Meeting. 2008; San Francisco, CA.
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:277-304.
4. Ysamat Marfá R, Benito Ysamat A, Espejo Pérez S, Blanco Negro M, Roldán Molina R. La patología pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo. *Radiología.* 2013;55(2):107-117.
5. Arbeláez A, Bastidas A, Quintana G, Valle R, Reyes E, et al. Caracterización de pacientes con compromiso pulmonar intersticial asociado a esclerosis sistémica atendidos en el Hospital Militar Central desde enero de 1998 a mayo de 2008. *Revista Colombiana de Reumatología.* VOL. 15 No. 4, Diciembre 2008, pp. 299-306.
6. Fischer, A. & du Bois, R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 380, 689–698 (2012).
7. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:754-763.
8. McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution

- computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994, 33:118-122.
9. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171:632-638.
  10. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, Fan KW, Luo SF, Ho HH, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009, 28:639-646.
  11. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009, 23:469-480.
  12. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 788-824.
  13. Wells, A. U. & Denton, C. P. Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nat. Rev. Rheumatol*. Advance online publication 30 September 2014; doi:10.1038/nrrheum.2014.149.
  14. Hsu, E., Shi H., Jordan R. M., Lyons-Weiler J., Pilewski J. M. & Feghali-Bostwick, C. A. □ Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 63, 783–794 (2011).
  15. Hant, F. N. et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J. Rheumatol*. 36, 773–780 (2009).
  16. Hoyles, R. K. et al. Fibroblast-specific perturbation of transforming growth factor  $\beta$  signaling provides insight into potential pathogenic mechanisms of scleroderma-associated lung fibrosis: exaggerated response to alveolar epithelial injury in a novel mouse model. *Arthritis Rheum*. 58, 1175–1188 (2008).
  17. Walker, N. et al. Resident tissue-specific mesenchymal progenitor cells contribute to fibrogenesis in human lung allografts. *Am. J. Pathol*. 178, 2461–2469 (2011).
  18. Nihtyanova, S. I. et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 66, 1625–1635 (2014).

19. Giovannetti, A. et al. Analyses of T cell phenotype and function reveal an altered T cell homeostasis in systemic sclerosis. Correlations with disease severity and phenotypes. *Clin. Immunol.* 137, 122–133 (2010).
20. Fonseca, C. et al. A polymorphism in the CTGF promoter region associated with systemic sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 357, 1210–1220 (2007).
21. Bossini-Castillo, L. et al. A multicenter study confirms CD226 gene association with systemic sclerosis-related pulmonary fibrosis. *Arthritis Res. Ther.* 14, R85 (2012).
22. Gorlova, O. et al. Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy. *PLoS Genet.* 7, e1002178 (2011).
23. Cénit, M. C. et al. Influence of the IL6 gene in susceptibility to systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology.* 39, 2294–2302 (2012).
24. Antin-Ozerkis Danielle, Rubinowitz Ami, Evans Janine, Homer Robert, Matthay Richard. Interstitial Lung Disease in the Connective Tissue Diseases. *Clin Chest Med* 33 (2012) 123–149.
25. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37(2): 143–58.
26. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcon GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(4): 430–40.
27. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004; 25(3): 549–59.
28. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2009; 103(11): 1719–24.
29. Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138(2): 251–256.
30. Devaraj A, Wells A U, Hansell DM. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28:389-97.
31. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J.* 2009; 33:882-96.
32. Churg A, Müller NL. Cellular versus fibrosing interstitial pneumonias and prognosis: a practical classification of IIP and pathologically/radiologically similar conditions. *Chest.*

2006; 130:1566-70.

33. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989;96:999–1004.
34. Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, Akira M, Sakatani M, Muller NL. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993;188:817–820.
35. Gruden JF, Webb WR. CT findings in a proved case of respiratory bronchiolitis. *Am J Roentgenol* 1993;161:44–46.
36. Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999; 212:567–572.
37. Behr J. Approach to the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med* 33 (2012) 1–10.
38. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:830–5.
39. Behr J, Demedts M, Buhl R, et al, IFIGENIA study group. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis—extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res* 2009;10:101.
40. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 962–9.
41. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283–9.
42. Committee, TBCGS. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(5 Pt. 2): S169–202.
43. Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 91–8.
44. Nagasawa Y, Takada T, Shimizu T, et al. Inflammatory cells in lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2009; 48(14): 1209–17.

45. Assayag, D. et al. Rheumatoid-arthritis- associated interstitial lung disease: radiological identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology* 270, 583–588 (2014).
46. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:691-7.
47. Kitaichi M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). In: Takishima T, editor. *Basic and clinical aspects of pulmonary fibrosis.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1994. p. 463–488.
48. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol* 1997;168:333–338.
49. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:880–884.
50. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *Am J Roentgenol* 1999;173:1617–1622.
51. Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG. Interstitial lung disease. The new synergy between radiology and pathology. *Histopathology.* 2006; 49:334-42.
52. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, et al; Scleroderma Lung Study Group. Scleroderma Lung Study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(12): 1641-1647.
53. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40(3): 241-249.
54. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(5): 408-413.
55. De Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, et al. Centrilobular fibrosis: an under recognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration.* 2009; 77(4): 389-397.
56. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic

- sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(11): 1248-1254.
57. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al; Scleroderma □Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(10): 1026-1034.
58. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2008; 102(1): 150-155.
59. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2011;378(9790):498-506.
60. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):552-553.
61. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis- related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2456-2464.
62. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(3): 490-500.
63. Vij R and Streck M. Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2013;143(3):814-824.
64. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velásquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(6):1583-1591.
65. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010; 35(6): 1322-1328.
66. Matteson E, Bongartz T, Ryu J, Crowson C, Hartman T and Dellaripa D, "Open-Label, Pilot Study of the Safety and Clinical Effects of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Pneumonia," *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, Vol. 2 No. 3, 2012, pp. 53-58.
67. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al; American College of Rheumatology. American

- College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6): 762-784.
68. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(9): 1065-1068.
69. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med.* 2010; 49(5): 361-369.
70. Rozelle A, Trieu S, Chung L. Malignancy in the setting of the anti-synthetase syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14(5): 285-288.
71. Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7(6): 343-354.
72. Vánca A, Csípo I, Németh J, Dévényi K, Gergely L, Dankó K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int.* 2009; 29(9):989-994.
73. Vandenbroucke E, Grutters JC, Altenburg J, Boersma WG, ter Borg EJ, van den Bosch JM. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int.* 2009; 29(12): 1499-1502.
74. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging.* 2001; 16(4): 282-289.
75. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Clin Chest Med.* 2010; 31(3): 489-500.
76. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489-1495.
77. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):351-357.
78. Kamen DL, Charlie Strange Ch. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Chest Med;* 31(2010): 479–488.
79. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. *J Rheumatol* 1989;16: 479–81.
80. Tansey D, Wells A, Colby T, et al. Variations in histological patterns of interstitial

pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585–96.

81. Park JH, Kim DS, Park I-N, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:705-11.
82. Yoo JW, Song JW, Jang SJ, Lee CK, Kim MY, Lee HK, et al. Comparison between cryptogenic organizing pneumonia and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Rheumatology.* 2011; 50:932-8.
83. Afeltra A, Zennaro D, Garzia P, Gigante A, Vadacca M, Ruggiero A et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol* 2006;35:388–394.