

COMPROMISO PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTEMICA

SILVIA QUADRELLI^{1,3}, LORENA CIALLELLA¹, ANTONIO C. CATALAN PELLET², LUCIANA MOLINARI³,
ALEJANDRO SALVADO¹, CAROLINA AUAD², JUAN CARLOS SPINA¹

¹Instituto de Enfermedades Intersticiales del Hospital Británico; ²Servicio de Reumatología del Hospital Rivadavia;

³Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen El objetivo del estudio fue determinar las características clínicas de los pacientes con esclerodermia y compromiso pulmonar y evaluar si existen factores clínicos predictores de mayor riesgo de enfermedad intersticial. Se estudiaron en forma retrospectiva 40 pacientes con esclerodermia. Fueron divididos en 2 grupos: capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) normal (n = 22) y DLCO disminuida (n = 18, 45%). Los pacientes con DLCO disminuida no fueron diferentes en edad (51.1 ± 13.5 vs. 53.5 ± 9.3 años, p = 0.5182), sexo (varones 13.6%, p = 0.6088), presencia de Raynaud (86.6% vs. 85%, p = 0.6272), síndrome de ojo seco (6.2% vs. 10.5%, p = 1.0000) prevalencia de enfermedad difusa (94.1% vs. 83.3%, p = 0.6026) o de dilatación esofágica. El tiempo de evolución de la enfermedad no fue diferente. La sensibilidad de la disnea para detectar una DLCO alterada fue 46.6% con una especificidad del 90% y la de la caída de la saturación de O₂ (SaO₂) del 71.4% y 80% respectivamente. Los pacientes con DLCO baja tuvieron mayor prevalencia de anticuerpos anti-Scl 70 positivos (5/9 vs. 0/11, p = 0.0081) y de incapacidad ventilatoria restrictiva aunque en 56.7% de los pacientes con DLCO disminuida la capacidad pulmonar total (CPT) era normal. La presencia de hipertensión pulmonar medida por ecocardiograma Doppler fue idéntica (11/13 vs. 10/11, p = 1.0000). Los pacientes con DLCO disminuida tuvieron una prevalencia muy superior de tomografía computada de tórax con evidencias de compromiso intersticial (82.3% vs. 5.8%, p ≤ 0.0001). En conclusión, nuestros datos sugieren que la disminución de la DLCO es un hallazgo, muy frecuentemente asociado a TAC de tórax con compromiso intersticial y que no hay variables clínicas que permitan predecir su anormalidad.

Palabras clave: esclerodermia, esclerosis sistémica, enfermedad intersticial pulmonar, DLCO, Scl-70

Abstract *Lung involvement in systemic sclerosis.* The objective of this study was to determine clinical predictors of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis (SSc) and pulmonary involvement as defined by presence of a decreased diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO). Forty subjects with SSc were retrospectively evaluated. Patients were categorized according to their level of DLCO (< or ≥ 80% of predicted). Sensitivity of dyspnea to detect a decreased DLCO was 46.6% and specificity 90%, whereas oxygen desaturation showed a sensitivity of 71.4% and a specificity of 80%. Patients with decreased DLCO (n = 18) were not different in age (51.1 ± 13.5 vs. 53.5 ± 9.3 y, p = 0.5182), sex (male 13.6%, p = 0.6088), prevalence of Raynaud (86.6% vs. 85%, p = 0.6272), sicca syndrome (6.2% vs. 10.5% p = 1.0000) diffuse cutaneous involvement (94.1% vs. 83.3%, p = 0.6026) or esophageal dilatation. The duration of symptoms since diagnosis was no different. Prevalence of pulmonary hypertension assessed by Doppler echocardiography or abnormal nailfold capillaroscopic findings were identical in both populations. Patients with low DLCO had a significantly higher prevalence of anti topoisomerase antibodies. (5/9 vs. 0/11, p = 0.0081) and restrictive lung disease. Patients with low DLCO showed a significantly higher prevalence of abnormal HRCT findings suggestive of ILD (82.3% vs. 5.8%, p ≤ 0.0001). We conclude that a low DLCO is a frequent finding in SSc patients, strongly associated with HRCT signs of ILD. We have not found clinical factors predictive for a low DLCO.

Key words: scleroderma, systemic sclerosis, interstitial lung disease, DLCO, Scl-70

El compromiso pulmonar asociado a la esclerodermia es clínicamente evidente hasta en 40% de los pacientes y puede constituir una causa importante de morbimortalidad^{1,2}. La enfermedad intersticial es la más frecuente de las formas de compromiso pulmonar y ha adquirido

creciente interés en la medida en que, debido al mejor manejo de las complicaciones renales en la esclerodermia, la mortalidad asociada a enfermedad pulmonar ha sobrepasado a la asociada al compromiso renal^{3,4}.

Es conocido que la radiología convencional es poco sensible para detectar la presencia de enfermedad intersticial pulmonar, y que la tomografía computada de tórax con cortes de alta resolución y la determinación de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO) son indicadores más adecuados para poner en

Recibido: 4-I-2007

Aceptado: 27-VI-2007

Dirección postal: Dra. Silvia Quadrelli, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4309-6400 e-mail: silvia_quadrelli@hotmail.com

evidencia enfermedad intersticial inicial^{1, 5}. Dado que la mayor parte de los pacientes pueden estar asintomáticos en esas fases iniciales, la detección precoz por realización sistemática de estos estudios diagnósticos a pacientes con diagnóstico de esclerodermia sería la única forma de determinar la presencia de compromiso pulmonar inicial.

El objetivo del presente estudio fue determinar las características clínicas de los pacientes con esclerodermia y compromiso pulmonar puesto en evidencia por la caída de la DLCO y evaluar si existen factores clínicos predictores que seleccionen un grupo de mayor riesgo al cual pueda limitarse la búsqueda sistemática de enfermedad intersticial.

Materiales y métodos

Fueron incluidos en forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico de esclerodermia que concurren a los servicios de Reumatología del Hospital Rivadavia del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y de Neumonología del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari de la Universidad de Buenos Aires o el Hospital Británico de Buenos Aires, y en quienes existía al menos una determinación de DLCO entre junio de 2003 y junio de 2006. El diagnóstico de esclerodermia fue aceptado cuando se cumplían todos los criterios de la *American Rheumatism Association*⁶.

Se registraron datos clínicos (forma de esclerodermia, tiempo de evolución, síntomas clínicos, presencia de compromiso de otros órganos), datos funcionales (espirometría y volúmenes pulmonares), determinación de anticuerpos y características de la tomografía computada de alta resolución cuando los mismos estuvieran presentes. En algunos pacientes se contaba con registro de presión de la arteria pulmonar (AP) por ecocardiograma Doppler y con examen capilaroscópico.

La determinación de la DLCO fue realizada en un equipo *Sensor Medics Vmax 229* utilizando valores de referencia de la ecuación de Crapo-Morris⁷ (Hospital Británico) y con un equipo Collins/GS utilizando ecuación de Gaensler⁸ (Instituto de Investigaciones Médicas). Todas las determinaciones se hicieron de acuerdo a las recomendaciones de la *American Thoracic Society*⁹ y el criterio de normalidad fue establecido como valores iguales o superiores al 80% del valor predicho. Se definió la presencia de compromiso pulmonar restrictivo cuando la capacidad pulmonar total (CPT) fue menor al 80% del valor predicho. Se consideró que los pacientes tenían hipertensión pulmonar cuando los valores de presión de AP estaban por encima de 30 mm Hg en el ecocardiograma¹⁰.

La tomografía computada de alta resolución fue realizada con cortes de 1.0 mm de espesor y a intervalos de 10 mm a lo largo de todo el tórax. Todas las imágenes fueron obtenidas en posición supina a volumen de fin de inspiración y en todos los pacientes con hallazgos exclusivamente en áreas de decúbito se repitieron los cortes en decúbito prono para asegurar que los cambios no eran secundarios a un efecto de la gravedad. La tomografía computada de tórax fue evaluada por dos observadores independientes sin conocer los datos clínicos ni funcionales.

Se utilizaron equipos comerciales de ELISA para las determinaciones de anticuerpos anticentrómero (ACA) y antitopoisomerasa (anti-Scl 70). La determinación de anticuerpos anti-Scl 70 fue confirmada mediante técnica de *immunoblotting*¹¹.

Análisis estadístico: Las variables continuas fueron comparadas mediante test t de Student y las variables categóricas mediante chi cuadrado y test exacto de Fisher. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para detectar la caída de la DLCO. Todos los valores de p son a dos colas, y el nivel de significancia elegido es 0.05. Todos los cálculos fueron hechos con el paquete estadístico SPSS 13.0.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes (35 mujeres, edad 53.9 ± 12.8 años). La edad de comienzo era 47.7 ± 10.2 años (rango 10 a 69 años) y el índice de masa corporal (IMC) 33.7 ± 10.4 . El tiempo de evolución era de 6.7 ± 6.9 años (rango 6 meses a 20 años). Treinta y cuatro pacientes tenían tomografía computada (TAC) de tórax: en 19 pacientes (55%) la TAC fue considerada normal, en 13 pacientes el diagnóstico radiológico fue de neumonía intersticial inespecífica (NII) y en 2 pacientes de neumonía intersticial usual (NIU). En 19/30 pacientes (63%) se constató dilatación esofágica. Un 74.1% de los pacientes (20/27) eran no fumadores. Veintiséis pacientes tenían medición de la presión de arteria pulmonar (AP) por ecocardiograma Doppler: 84.6% (22/26) tenían presión de AP normal. De los 18 pacientes con capilaroscopia 22.2% (4/18) tenían patrón normal, el resto mostraban un patrón tipo esclerodermia ("sd pattern": desorganización de la arquitectura vascular, capilares gigantes, hemorragias, pérdida de capilares, angiogénesis y áreas avasculares)¹². Los datos clínicos y serológicos se presentan en la Tabla 1.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: DLCO normal (n = 22) y DLCO disminuida (n = 18, 45%). Los pacientes con DLCO disminuida no fueron diferentes en términos de edad (51.1 ± 13.5 vs. 53.5 ± 9.3 años, p = 0.5182), sexo (varones 13.6%, 3/22 vs. 11.1%, 2/18, p = 0.6088), presencia de Raynaud (86.6%, 13/15 vs. 85%, 17/20, p = 0.6272), síndrome de ojo seco (6.2%, 1/15 vs. 10.5%, 2/19, p = 1.0000) o prevalencia de enfermedad difusa (94.1%, 16/17 vs. 83.3%, 15/18, p = 0.6026). La prevalencia de dilatación esofágica verificada en la TAC no fue estadísticamente diferente en los dos grupos (DLCO normal 10/14 vs. DLCO disminuida 9/16, p = 0.7089) como tampoco fue diferente el valor de la DLCO en los pacientes con y sin dilatación esofágica ($73.6 \pm 13.8\%$ vs. $77.6 \pm 22.4\%$, p = 0.6027).

El tiempo de evolución de la enfermedad no fue diferente en ambas poblaciones (DLCO normal 6.3 ± 4.8 años vs. 5.1 ± 5.7 años, p = 0.6357). La disnea fue más prevalente en pacientes con DLCO disminuida (46.6% vs. 10%, p = 0.0216), pero la sensibilidad de la disnea para detectar una DLCO alterada fue solamente 46.6% con una especificidad del 90%, un valor predictivo positivo (VPP) de 77.8% y un valor predictivo negativo (VPN) de 69.2%. La caída de la saturación de O₂ (SaO₂) tuvo una sensibi-

lidad del 71.4% con una especificidad del 80%, un VPP del 71.4% y un VPN del 80%.

La prevalencia de factor antinúcleo positivo no fue diferente (DLCO normal: 12/13 vs. 7/8, $p = 1.000$) y tampoco la de anticuerpos anticentrómero positivos (7/9 vs. 2/4, $p = 0.5301$). Sin embargo, los pacientes con DLCO baja tuvieron una prevalencia significativamente mayor de anticuerpos anti-Scl 70 positivos (5/9 vs. 0/11, $p = 0.0081$).

Los pacientes con DLCO disminuida mostraron una mayor prevalencia de incapacidad ventilatoria restrictiva medida por espirometría y por determinación de volúmenes pulmonares (Tabla 2), pese a que en 56.7% de los pacientes con DLCO disminuida (9/16) la CPT era normal. La presencia de hipertensión pulmonar medida por ecocardiograma Doppler no fue superior en los pacientes con DLCO disminuida (11/13 vs. 10/11, $p = 1.0000$) como tampoco lo fueron los hallazgos anormales de la capilaroscopia (DLCO normal, capilaroscopia normal 3/10 vs. 2/5, $p = 1.0000$). En los 18 pacientes que tenían determinación de presión de AP y capilaroscopia, la prevalencia de hallazgos normales fue significativamente menor en presencia de hipertensión pulmonar (AP normal, capilaroscopia normal 3/13 vs. 0/4, $p = 0.0147$) y ninguno de los 4 pacientes con hipertensión pulmonar mostró un patrón capilaroscópico normal. La prevalencia de

hipertensión pulmonar fue 15.3% en la población global y 22.2% en el subgrupo con capilaroscopia anormal.

Los pacientes con DLCO disminuida tuvieron una prevalencia muy superior y estadísticamente significativa de TAC de tórax con evidencias de compromiso intersticial (82.3%, 14/17 vs. 5.8%, 1/17, $p < 0.0001$). La sensibilidad de la DLCO para detectar una TAC de tórax con signos de compromiso intersticial fue 93.3% y la especificidad 82.3%, con un valor predictivo positivo de 82.2% y un valor predictivo negativo de 94.1%. Solamente 3 pacientes con DLCO disminuida tuvieron radiografía simple de tórax normal (21.4%). Todos ellos tenían capacidad pulmonar total normal y en ninguno de ellos el valor de DLCO estuvo por debajo del 50%. Uno de los 3 pacientes presentaba discreto aumento de la presión de la arteria pulmonar (30 mm de presión sistólica medida por ecocardiograma). Un solo paciente tuvo incremento importante de la presión de arteria pulmonar (AP medida por ecocardiograma doppler 91 mm Hg). En este paciente la DLCO estaba marcadamente disminuida (54%), la capacidad vital (CV), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la CPT eran normales y durante la caminata de 6 min se produjo una caída de la saturación de oxígeno (SaO_2) de 17 puntos.

Treinta y ocho pacientes tenían determinación de volúmenes pulmonares. Si se definía enfermedad pulmonar como la presencia de DLCO y CPT $< 80\%$, solamente 7 pacientes (18.4%) presentaban enfermedad pulmonar mientras que 9 pacientes (23.7%) tenían descenso aislado de la DLCO. Entre los pacientes con disminución aislada de la DLCO, 66.6% tenían una TAC de tórax anormal.

TABLA 1.– Manifestaciones clínicas y serológicas

Manifestaciones clínicas	%	n
Raynaud	88.5	31/35
Diseña	28.5	10/35
Disfagia	54.3	19/35
Ojo seco	8.6	3/35
Induración de la piel	62.8	22/35
Esclerodactilia	31.4	11/35
Forma difusa	85.7	30/35
Scl 70 positivo	20	4/20
Anti centrómero positivo	55	11/20
FAN positivo	90.4	19/21

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que un considerable número de pacientes (45%) muestran disminución de la DLCO y que no hay variables clínicas (excepto la positividad de los anticuerpos anti topoi-somerasa que permitan predecir qué pacientes tendrán mayor riesgo de tener alteraciones funcionales pulmonares.

TABLA 2.– Valores de función pulmonar en pacientes con DLCO normal y disminuida

Indicador funcional (en % del valor predicho)	DLCO normal	DLCO disminuida	p
CVF	94.1 ± 12.1%	70.7 ± 18.6%	< 0.0001
VEF1	99.1 ± 19.1%	75.1 ± 15.8%	0.0003
VEF1/CVF	78.8 ± 8.8%	83.3 ± 13.1%	0.2442
TLC	100.9 ± 13.8%	81.6 ± 21.8%	0.0040
CV	94.4 ± 11.9%	71.5 ± 20.7%	0.0004

DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono

TABLA 3.— Características clínicas y funcionales de pacientes con enfermedad restrictiva.

Manifestaciones clínicas	Enfermedad pulmonar restrictiva	Sin caída de los volúmenes pulmonares	p
Edad comienzo	48.5 ± 8.9 años	47.4 ± 10.7 años	0.8125
Tiempo de evolución	6.6 ± 7.2 años	6.7 ± 5.5 años	0.9662
Raynaud	80%	92.8%	0.3996
Disnea	16.6%	17.8%	1.0000
Disfagia	40%	53.5%	0.6562
Esclerodactilia	21.4%	50%	0.3058
Forma difusa	100%	88.4%	0.5585
TAC con compromiso intersticial	100%	25%	0.0007
TAC con dilatación esofágica	20%	53.5%	0.6195
DLCO (en % del predicho)	53.6 ± 10.7%	82.6 ± 17.9%	0.0002
Scl 70 positivo	50%	7.6%	0.1206

La disminución de la DLCO es un dato de importancia crítica para la detección del compromiso intersticial pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo, ya que es probablemente el indicador más sensible para determinar la presencia de enfermedad pulmonar. La disminución de la DLCO ha sido señalada con prevalencia variable en distintas series. Mientras De Santis y col. comunicaron que 90% de sus pacientes mostraban DLCO disminuida¹³, el grupo de la Universidad de Hong-Kong mostró más recientemente que sólo 46% de sus pacientes tenían una DLCO anormal¹⁴ y otras series muestran prevalencias intermedias entre esos extremos¹⁵⁻¹⁶. A pesar de la elevada sensibilidad de esta alteración funcional, no todos los pacientes con DLCO disminuida tienen enfermedad intersticial. Entre los 815 pacientes de la base de datos de la Universidad de Pittsburg, 19% mostraban una DLCO disminuida con volúmenes pulmonares normales. Si bien un subgrupo de estos pacientes (11%) demostraron tener hipertensión pulmonar, la mitad de los pacientes con DLCO disminuida aislada tuvieron mejoría espontánea de la misma en un seguimiento a 5 años¹⁷. También en el caso de la DLCO aislada la prevalencia comunicada es tan variable como 19 a 74%^{13,16-17}. En nuestra serie, mientras que solamente 18.4% presentaban un defecto funcional restrictivo, 23.7% tenían descenso aislado de la DLCO. Estas diferencias en la literatura pueden estar relacionadas con factores de variabilidad del método, con la definición de normalidad según la ecuación de referencia utilizada, con el sesgo de selección de la población estudiada o con verdaderas diferencias entre distintas poblaciones. Ha sido demostrado que el valor de DLCO medida en dos equipos diferentes puede variar más de 9% en un mismo sujeto¹⁸ con variaciones intraindividuales y con el mismo equipo entre 4 y 8%¹⁹. Por otra parte, al igual que en otras determinaciones de función pulmonar, la selección de la ecuación de referencia para definir los valores normales puede tener in-

fluencia crítica²⁰, especialmente cuando se incluyen grupos raciales diferentes²¹. Por otro lado, las características de selección de los pacientes (posibles diferentes criterios de definición de esclerosis sistémica en series más antiguas, diferencias de composición según el origen del reclutamiento) pueden influir en la composición de la muestra. Por ejemplo, mientras algunas series presentan prevalencias de enfermedad difusa del 24%¹³, otras incluyen un 55% de formas difusas²² o aún mayores, como la presente serie en que el 85% de los pacientes tenía una forma difusa. Este sesgo de selección puede estar relacionado a las especialidades en que se reclutan los pacientes (Neumonología, Reumatología, Dermatología) que no constituyen la totalidad de los pacientes con esclerodermia. Han sido demostradas además diferencias geográficas relacionadas fundamentalmente con diferencias de clasificación y definición de la enfermedad²³ que pueden explicar muchas de las diferencias clínicas, serológicas y aun pronósticas comunicadas por distintos grupos²⁴.

Ninguna de las variables clínicas estudiadas (edad de comienzo, duración de la enfermedad, compromiso cutáneo, presencia de Raynaud, prevalencia de síndrome de ojo seco, presencia de disfagia, esclerodactilia) permitió diferenciar los pacientes con DLCO disminuida. Podría argumentarse que el agrupamiento de los pacientes por los valores de DLCO más que por la presencia de un defecto restrictivo, incluiría pacientes sin verdadera enfermedad pulmonar. De la misma manera, el debate de si el valor a utilizar para seleccionar pacientes con potencial compromiso pulmonar debe ser el de la DLCO o el de la DLCO corregida al volumen alveolar (DLCO/VA), si bien excede los objetivos de la presente discusión, no parece justificar este último indicador como valor de detección²⁵⁻²⁶. El dato más relevante aportado por nuestra serie es que 66.6% de los sujetos con disminución aislada de la DLCO tenían una TAC de tórax patoló-

gica, destacando así el valor de detección de la DLCO. Sin embargo y a los efectos de comparar nuestros resultados con los de otras series, comparamos también los pacientes con compromiso pulmonar definido por DLCO y CPT menor del 80%. Tampoco en este caso pudimos identificar diferencias clínicas entre los grupos.

La falta de correlación entre el compromiso extrapulmonar y los valores de función pulmonar ha sido previamente comunicada²⁷ con la excepción del compromiso cutáneo y esofágico. En relación a la mayor prevalencia de compromiso pulmonar en pacientes con enfermedad difusa, la misma ha sido demostrada en varias series²²⁻²⁸ aunque este hallazgo no es constante²⁹ ni ha podido demostrarse relación entre la magnitud del compromiso cutáneo y la gravedad de la enfermedad pulmonar³⁰. En realidad, nuestro estudio no permite inferir la verdadera influencia de la extensión de enfermedad cutánea debido a la muy elevada prevalencia de enfermedad difusa y consecuentemente los muy pocos casos de enfermedad limitada.

Es más llamativo entre nuestros pacientes el hallazgo de similar prevalencia de síntomas esofágicos o de dilatación esofágica en la TAC de tórax en pacientes con y sin disminución de la DLCO. Lock et al³¹ investigaron 43 pacientes con esclerodermia de los cuales 60.5% tenían evidencias de hipoperistalsis o aperistalsis en la manometría. Los volúmenes pulmonares eran significativamente más bajos en este grupo de pacientes. Jonson y col. mostraron correlación entre el grado de deterioro de la DLCO y la gravedad del reflujo³² mientras que Marie y col. demostraron que los pacientes con dismotilidad esofágica grave, moderada o nula registraban valores diferentes de DLCO (68% vs. 94% vs. 104%), tenían distinta prevalencia de compromiso intersticial en la TAC (57% vs. 27% vs. 18%) y mostraban caída más rápida de la función pulmonar a mayor grado de disfunción motora del esófago^{33,34}; probablemente esto esté relacionado con los diferentes métodos para definir compromiso esofágico (radiología vs. manometría).

Los pacientes con DLCO disminuida tuvieron una prevalencia muy superior de compromiso intersticial en la TAC de tórax (82.3% vs. 5.8%) mostrando el enorme valor de la DLCO como método de detección del compromiso intersticial. De la misma manera, los valores de CPT fueron significativamente menores en este grupo de pacientes, pero de todas maneras, 56.2% de los pacientes con DLCO disminuida mostraban CPT normal, ratificando hallazgos previos sobre una mayor sensibilidad de la DLCO para la detección del compromiso intersticial³⁶⁻³⁸. La relación exacta entre la apreciación de la magnitud del compromiso intersticial y los hallazgos de la DLCO y la TAC de tórax no fueron el objetivo de este estudio, pero es sabido que el valor de la DLCO en pacientes con esclerodermia es uno de los indicadores pronósticos más confiables^{4,39} y hay evidencia de que correlaciona signi-

ficativamente con la extensión de enfermedad en la TAC³⁸. Esto no implica que todos los pacientes con DLCO disminuida o con imágenes de compromiso intersticial en la TAC tienen enfermedad intersticial pulmonar clínicamente relevante o que merezca tratamiento, y sin duda los valores de los volúmenes pulmonares (básicamente la CPT) son de importancia a la hora de la toma de decisiones sobre tratamiento⁴⁰. Pero a nuestro juicio, la identificación temprana de la presencia de compromiso intersticial en la TAC es un valioso indicador para determinar qué grupo de pacientes merece seguimiento con vigilancia estrecha sin esperar la caída de la CPT.

Otra de las diferencias identificadas en nuestros pacientes con DLCO disminuida fue la mayor prevalencia de anticuerpos anti-topoisomerasa positivos. Este hallazgo ya había sido comunicado previamente. Jacobsen y col.⁴¹ demostraron en 230 pacientes un incremento del riesgo relativo de compromiso pulmonar de 2.8 ($p \leq 0.0001$) en pacientes con Scl-70 positivo, confirmando los hallazgos de series previas⁴²⁻⁴³. En forma inversa, hay evidencias en la literatura de que la presencia de anticuerpos anti-centrómero (ACA) está asociada a una menor prevalencia de compromiso pulmonar. Kane y col. mostraron una mejor función pulmonar en pacientes con ACA positivos (CPT $98.6 \pm 3.9\%$ vs. $79.7 \pm 3.1\%$, $P < 0.001$)²⁹ hallazgo que fue reproducido posteriormente por otros grupos^{13,44}. En nuestros pacientes no pudimos identificar diferencias en la prevalencia de ACA positivos, pero probablemente esto sólo sea secundario al escaso número de pacientes que tenían determinación del anticuerpo.

Tampoco los hallazgos de la capilaroscopia fueron diferentes en pacientes con y sin disminución de la DLCO pese a que la prevalencia de hipertensión pulmonar en nuestra serie fue similar a la informada por otros grupos (15.3% en nuestra serie, 18.2% en la Mukerjee y col.)⁴⁵. La prevalencia de hipertensión pulmonar también es variable en la literatura (8-28%) dependiendo probablemente del método de estudio y de los valores de corte para definir hipertensión pulmonar⁴⁶⁻⁴⁸ pero, como en nuestros pacientes, la capilaroscopia anormal es un hallazgo frecuente entre los que muestran valores elevados de presión de la arteria pulmonar⁴⁹. Nuestros pacientes con hipertensión pulmonar tenían todos patrón tipo esclerodermia en la capilaroscopia, tal como fue descrito por Ontsuka y col.⁵⁰. Sin embargo, si bien los cambios en los capilares son considerados la consecuencia de un estadio temprano de la microangiopatía de la esclerodermia causados principalmente por la resistencia precapilar asociada al daño endotelial y los cambios estructurales de las arterias de los dedos⁵¹, la relación fisiopatológica con el daño vascular pulmonar no ha sido definida.

Considerando el elevado valor predictivo de la DLCO para determinar la presencia de una TAC de tórax con compromiso intersticial y aceptando que aun cuando este último hallazgo no necesariamente significa enfermedad

pulmonar clínicamente relevante, la medición sistemática de la DLCO parece una sugerencia razonable. Teniendo en cuenta que la DLCO no es una determinación fácilmente accesible en nuestro medio⁵² era de interés tratar de identificar qué pacientes tenían mayor riesgo de presentar una DLCO anormal, a fin de disminuir los sujetos sometidos a catastro de función pulmonar. No habiendo factores clínicos que diferenciaron pacientes con y sin compromiso pulmonar se exploró el valor de la disnea y la caída de la SaO₂ durante el ejercicio. Sin embargo, la sensibilidad de la presencia de disnea o de la caída de la SaO₂ durante la caminata no fueron suficientemente altas (46.6% y 71.3%) para descartar la presencia de DLCO disminuida por estos indicadores.

En conclusión, nuestros datos sugieren que la disminución de la DLCO es un hallazgo frecuente, que el mismo está asociado con una elevada prevalencia de TAC de tórax con compromiso intersticial y que no habiendo variables clínicas que permitan predecir su anormalidad, la medición sistemática de la DLCO debería ser de rutina en pacientes con esclerodermia. La elevada prevalencia de hipertensión pulmonar en los pacientes con capilaroscopia positiva justifica la medición de presión de la arteria pulmonar con ecocardiografía en estos pacientes.

Bibliografía

1. Remy Jardin M, Wallaert B, et al. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188: 499-506.
2. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2-10.
3. Ferri G, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-53.
4. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis and survival. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 154-67.
5. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176: 755-9.
6. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
7. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 185-9.
8. Gaensler EA, Smith AA. Attachment for automated single Breath Diffusing Capacity Measurement. *Chest* 1973; 63: 136-45.
9. American Thoracic Society. Single breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor). Recommendation for a standard technique - 1995 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185-98.
10. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239-43.
11. Dick T, Mierau R, Sternfeld R, Weiner E, Genth E. Clinical relevance and HLA association of autoantibodies against the nucleolus organizer region (NOR-90). *J Rheumatol* 1995; 22: 67-72.
12. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 189-95.
13. De Santis M, Bosello S, La Torre G, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res* 2005; 6: 96.
14. Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol* 2003; 44: 258-64.
15. Witt C, Borges AC, John M, Fietze I, Baumann G, Krause A. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 635-40.
16. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 384-90.
17. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765-70.
18. Hathaway EH, Tashkin DP, Simmons MS. Intraindividual variability in serial measurements of DLCO and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1818-22.
19. Punjabi NM, Shade D, Patel AM, Wise RA. Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. *Chest* 2003; 123: 1082-9.
20. American Thoracic Society Statement: Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1299-307.
21. Pesola GR, Sunmonu Y, Huggins G, Ford JG. Measured diffusion capacity versus prediction equation estimates in blacks without lung disease. *Respiration* 2004; 71: 484-92.
22. Ostojic P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 453-7.
23. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, Somogyi N, Medsger TA Jr. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006.
24. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 585-91.
25. Hughes JM, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TLVA). *Eur Respir J* 2001; 17: 168-74.
26. Sobrino E, Roncoroni AJ, Quadrelli S. Re-evaluación de la interpretación de la capacidad de difusión pulmonar. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 2003; 1: 31-8.
27. Tashkin DP, Clements PJ, Wright RS, et al. Interrelationships between pulmonary and extrapulmonary

- involvement in systemic sclerosis. A longitudinal analysis. *Chest* 1994; 105: 489-95.
28. Morelli S, Barbieri C, Sgreccia A, et al. Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 81-5.
 29. Kane GC, Varga J, Conant EF, Spirn PW, Jimenez S, Fish JE. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Respir Med* 1996; 90: 223-30.
 30. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-9.
 31. Lock G, Pfeifer M, Straub RH, et al. Association of esophageal dysfunction and pulmonary function impairment in systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1998, p. 341-5.
 32. Johnson DA, Drane WE, Curran J, et al. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis. A complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration?. *Arch Intern Med* 1989; 149: 589-93.
 33. Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 346-54.
 34. Troshinsky MB, Kane GC, Varga J, et al. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 6-10.
 35. Ling TC, Johnston BT. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate? *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 33-6.
 36. Bagg LR, Hughes DT. Serial pulmonary function tests in progressive systemic sclerosis. *Thorax* 1979; 34: 224-8.
 37. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229-36.
 38. Diot E, Boissinot E, Asquier E, et al. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest* 1998; 114: 1623-9.
 39. Bours D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-6.
 40. Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 748-55.
 41. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 danish patients with systemic sclerosis. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 39-45.
 42. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations on serum anti-nuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 75-83.
 43. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum antibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
 44. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 534-40.
 45. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
 46. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.
 47. Pope JE, Lee P, Baron M, et al. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1273-8.
 48. De Azevedo AB, Sampaio-Barros PD, Torres RM, Moreira C. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 447-54.
 49. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 286-94.
 50. Ohtsuka T, Hasegawa A, Nakano A, Yamakage A, Yamaguchi M, Miyachi Y. Nailfold capillary abnormality and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 116-22.
 51. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment, of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-6.
 52. Mosca C, Quadrelli S, Castro Zorrilla L, Castagnino J. Evaluación y tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 907-13.

- - - -

[...] *El hombre no es nunca el primer hombre; comienza luego a existir sobre cierta altitud de pretérito amontonado. Este es el tesoro único del hombre, su privilegio y su señal. Y la riqueza menor de ese tesoro consiste en lo que de él parezca acertado y digno de conservarse: lo importante es la memoria de los errores, que nos permite no cometer los mismos siempre. El verdadero tesoro del hombre es el tesoro de sus errores, la larga experiencia vital decantada gota a gota en milenios. Por eso Nietzsche define al hombre superior como el ser "de la más larga memoria".*

José Ortega y Gasset (1880-1955)

La rebelión de las masas (1930). Prólogo para franceses (1937).
Buenos Aires: Orbis, 1983, p 32