

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

MARÍA MILENA PERTUZ REBOLLEDO, TAMARA G. ARIAS,
MARÍA JOSÉ LÓPEZ MEILLER, DIANA DUBINSKY*División Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina*

Resumen **Introducción:** el compromiso pulmonar intersticial se presenta en 80% de las tomografías de tórax de pacientes con esclerosis sistémica (ES) y tiene gran impacto en la morbimortalidad. El objetivo de este trabajo fue describir factores asociados al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes con diagnóstico de ES de nuestra división. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, casos y controles, de pacientes seguidos entre 2005-2021 que cumplían criterios de ES. Se definió EPI al hallazgo de manifestaciones intersticiales en tomografía de tórax con cortes de alta resolución (TACAR): patrón neumonía intersticial no específica (NINE) o neumonía intersticial usual (NIU), y/o hallazgos en pruebas de función pulmonar (CVF menor al 80% y DLCO menor al 80%). Se identificaron pacientes con EPI (casos) y sin ella (controles). Se analizaron variables demográficas, clínicas y serológicas. Se calcularon medidas de porcentaje, media (DS) y mediana (RIQ) en cada variable. Se efectuó análisis univariado y multivariado, mediante regresión logística para establecer su asociación con EPI. **Resultados:** Se incluyeron 79 pacientes con ES, 31 con EPI. El análisis univariado demostró que el subtipo de esclerosis (según clasificación Le Roy), las medidas de función pulmonar y positividad del anticuerpo anticentrómero fueron factores asociados en forma estadísticamente significativa con EPI. En el análisis multivariado solo la presencia de anticuerpos anti-centrómero fue estadísticamente significativa. **Discusión:** el análisis de los factores de riesgo para determinar desarrollo y progresión de daño pulmonar tiene vital importancia para una implementación temprana del tratamiento, lo que impactaría en la tasa de mortalidad de los pacientes con ES.

Palabras clave: esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial usual

Abstract *Factors associated with the development of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis*

Introduction: interstitial lung involvement occurs in 80% of chest CT scans of patients with systemic sclerosis (SS) and has a great impact on morbidity and mortality. The aim of the study was to describe factors associated with the development of interstitial lung disease (ILD) in patients diagnosed with SS in our division. **Methods:** a retrospective case-control study of patients followed up between 2005-2021 who met the classification criteria for SS was performed. ILD was defined as the finding of interstitial manifestations on high-resolution chest tomography (HRCT): non-specific interstitial pneumonia pattern (NSIP) or usual interstitial pneumonia (UIP), and/or findings on pulmonary function tests (FVC less than 80% and DLCO less than 80%). Patients with ILD (cases) and without it (controls) were identified. Demographic, clinical and serological variables were analyzed. Percentage, mean (SD) and median (IQR) measurements were calculated for each variable. A univariate and multivariate analysis was performed using logistic regression to establish its association with ILD. **Results:** Seventy nine patients with SS were included, 31 with ILD. Univariate analysis showed that sclerosis subtype (according to Le Roy classification), lung function measures, and anticentromere antibody positivity were factors associated with ILD in a statistically significant way. In the multivariate analysis, only the presence of anti-centromere antibodies was statistically significant. **Discussion:** the analysis of risk factors to determine the development and progression of lung damage is of vital importance for an early implementation of treatment, which would impact the mortality rate of patients with SS.

Key words: scleroderma, systemic, lung diseases, interstitial, nonspecific interstitial pneumonia, usual interstitial pneumonias

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El compromiso pulmonar intersticial puede hallarse hasta en el 80% de las tomografías de tórax de alta resolución de los pacientes con esclerosis sistémica. Es la principal causa de mortalidad en estos pacientes, por lo que su detección temprana es primordial para optimizar el tratamiento y mejorar el pronóstico.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- El presente estudio muestra que, en el análisis univariado, la enfermedad difusa se asoció con el desarrollo de EPI y, en el análisis multivariado, los anticuerpos anti-centrómero demostraron ser un factor protector para el desarrollo de EPI, no encontrándose asociación significativa con otros factores.

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad heterogénea, autoinmune, caracterizada por daño vascular, fibrosis de piel y otros órganos¹.

El compromiso pulmonar es una manifestación frecuente y con gran impacto en la morbimortalidad de los pacientes con ES, se presenta aproximadamente en el 80% de las tomografías de tórax de alta resolución (TACAR), mientras que solo 40% son sintomáticas²⁻⁶.

Aunque la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) aumenta durante el transcurso de la enfermedad, su aparición es más frecuente en los primeros 7 años de evolución desde el inicio del fenómeno de Raynaud y raramente luego de 15 años del diagnóstico⁷. Siendo una complicación temprana, la EPI, rara vez es una manifestación inicial de ES, presentándose como compromiso inicial en aproximadamente el 4% de los pacientes⁸.

Múltiples trabajos han buscado factores asociados al desarrollo y a la progresión de la enfermedad intersticial en pacientes con ES. Algunos factores descritos son: el sexo masculino, la raza afroamericana y enfermedad cutánea difusa, así como también la presencia de lesiones ungueales e hipertensión pulmonar, esta última medida por ecocardiograma o cateterismo cardiaco⁹⁻¹².

Autores como Rotondo Cinzia y col., en Italia¹³; y Wanglong Wu y col., en Suiza¹⁴, encontraron como predictores de enfermedad pulmonar intersticial en ES el compromiso cutáneo, gastrointestinal y articular, así como la presencia de ciertos anticuerpos como anti SCL 70 y valores de DLCO y CVF.

La presencia de anticuerpos específicos se encuentra entre los factores importantes asociados al desarrollo del compromiso de órganos en estos pacientes³.

Existen escasos datos sobre dichos factores en la población latinoamericana. Un estudio realizado en Colombia por Arbeláez Solera y col. caracteriza a los pacientes con EPI-ES describiendo una tendencia numérica mayor de compromiso pulmonar intersticial en los pacientes con SCL-70 y/o subtipo difuso, sin medidas de asociación¹⁵.

El objetivo del presente trabajo es describir los factores asociados al desarrollo de EPI en pacientes con diagnóstico de ES en seguimiento en la división Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, que incluyó pacientes en seguimiento entre el año 2005 y 2021, en la División Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín (HCJSM) de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, diagnóstico de esclerosis sistémica de acuerdo a la clasificación 2013 ACR-EULAR¹⁶, y de LeRoy para subtipo de enfermedad, que hubieran concurrido a la División Reumatología del HCJSM para seguimiento de su enfermedad y que tuvieran evaluado parénquima pulmonar por TACAR y examen funcional respiratorio (espirometría).

Se excluyeron aquellos con infección pulmonar activa, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, tuberculosis, neoplasias o metástasis pulmonares, también pacientes expuestos a sílice o asbesto u otras sustancias tóxicas ambientales o laborales.

Se definió compromiso pulmonar al hallazgo de manifestaciones intersticiales en TACAR informadas como patrón NINE o NIU, y/o hallazgos en la prueba de función pulmonar (CVF menor al 80% y DLCO menor al 80%).

Se consideraron las siguientes manifestaciones en TACAR (vidrio esmerilado bilateral con gradiente ápico-basal y preservación subpleural, infiltrado reticular, bronquiectasias por tracción y bronquioloectasias con similar distribución). Se identificaron pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (casos) y sin ella (controles).

Se analizaron variables demográficas, clínicas y serológicas (anticuerpos) de todos los pacientes en los grupos denominados casos y controles.

Dentro de las características demográficas y clínicas de la población se incluyeron: edad, sexo, duración de la enfermedad (años desde el inicio del primer síntoma distinto al fenómeno de Raynaud), fenómeno de Raynaud, subtipo de esclerosis sistémica, artritis, lesiones vasculares, patrón capilaroscópico (temprano, activo o tardío), compromiso gastrointestinal clínico: disfagia baja, pirosis y regurgitación como subrogantes de reflujo gastro-esofágico (RGE), diarrea, constipación, incontinencia, sobrecrecimiento bacteriano, y/o compromiso esofágico por manometría esofágica de alta resolución (MEAR) como esfínter esofágico inferior hipotensivo y peristalsis ausente o dilatación esofágica en TACAR (definida como una columna de aire >10 mm medida en el plano perpendicular al eje mayor del esófago¹⁷), medidas de función

pulmonar (CVF y DLCO) que se consideraron disminuidas cuando se encontraban por debajo del 80%, hipertensión pulmonar (PSAP > 35 mmHg) por ecocardiograma transtorácico y anticuerpos (ACA, anti-Scl-70, RNA Pol III).

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles. Los datos se obtuvieron de los registros de las historias clínicas, recolectados por los investigadores durante los años de seguimiento. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante Epi Info v. 7.2. Se calcularon medidas de porcentaje, media con desvío estándar (DS) y mediana con rango intercuartílico (RIQ) en cada una de las variables. Para comparar cada uno de los grupos definidos, se utilizó para las variables cualitativas la prueba Chi cuadrado o la prueba de Fisher y para las variables cuantitativas se usó la prueba T Student o ANOVA de acuerdo a su distribución. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se efectuó un análisis multivariado, mediante regresión logística, considerando aquellas variables que dieron estadísticamente significativos en el análisis univariado, para establecer su asociación con EPI.

El presente trabajo fue aprobado por el comité de ética de la institución donde fue realizado.

Resultados

Se incluyeron 79 pacientes con diagnóstico de ES de acuerdo a los criterios ACR/EULAR, de los cuales 31 presentaron compromiso pulmonar intersticial (casos). De la población total 72 (91%) eran mujeres, la mediana para la edad fue 63 con un RIC entre 50 - 71 y la mediana de la duración de la enfermedad fue de 9 con un RIC entre 5-16. En cuanto a los subtipos 54 (68.3%) presentaron esclerosis limitada y 24 (30.7%) presentaron esclerosis difusa, hallándose solo un paciente con esclerosis sistémica sin esclerodermia. El promedio de la CVF fue de 83.5% y la media de DLCO de 72.5%. Las características demográficas y clínicas se describen en la Tabla 1.

En el análisis univariado la comparación entre los pacientes con EPI y sin EPI arrojó que los factores estadísticamente significativos fueron el subtipo de esclerosis de acuerdo a la clasificación de Le Roy (limitada, OR = 0.12, IC 0.04-0.36, $p < 0.001$; difusa, OR = 9.69, IC 3.18-29.5, $p < 0.001$), las medidas de función pulmonar (CVF % $p = 0.05$, DLCO % $p = 0.0013$) y la positividad del anticuerpo anti-centrómero (OR = 0.06, IC 0.01-0.23, $p < 0.001$). Los detalles se pueden observar en la Tabla 2.

Cuando se incluyeron estos factores en el análisis multivariado, aplicando el modelo de regresión logística, se obtuvo que la positividad del anticuerpo anticentrómero persistía siendo estadísticamente significativo (OR = 0.11, IC 0.02-0.6, $p = 0.01$) (Tabla 3).

TABLA 1.– Características demográficas y clínicas de la población analizada

| Características | Total (n = 79) |
|--|----------------|
| Edad (años) (RIC) | 63 (50-71) |
| Género | |
| Femenino | 72 (91) |
| Masculino | 7 (9) |
| Duración de la enfermedad (años) (RIC) | 9 (5-16) |
| Fenómeno de Raynaud. N(%) | 79 (100) |
| Subtipo de esclerosis sistémica. N(%) | |
| Limitada | 54 (68.3) |
| Difusa | 24 (30.7) |
| Sin esclerodermia | 1 (1.3) |
| Artritis | 16 (20.2) |
| Lesiones vasculares. N(%) | |
| Úlceras digitales | 18 (22.7) |
| Pitting Scars | 23 (29.1) |
| Necrosis | 3 (3.8) |
| Amputaciones | 3 (3.8) |
| Patrón capilaroscópico. N(%) | |
| SD Temprano | 16 (26.2) |
| SD Tardío | 9 (14.7) |
| SD Activo | 28 (45.1) |
| Normal | 3 (4.9) |
| Inespecífico | 5 (8.2) |
| Compromiso gastrointestinal. N(%) | |
| Disfagia | 38 (48.1) |
| Pirosis | 48 (60.7) |
| Regurgitación | 23 (29.1) |
| Diarrea | 11 (13.9) |
| Constipación | 11 (13.9) |
| Incontinencia fecal | 7 (8.8) |
| Comp. esofágico (MEAR o TAC) | 32 (40) |
| Medidas de función pulmonar | |
| CVF (%) (DE) | 83.5 (21) |
| DLCO (%) (DE) | 72.5 (24.1) |
| CVF < 70% | 14 (17.9) |
| Anticuerpos. N(%) | |
| ACA | 36 (49.3) |
| SCL 70 | 11 (15.7) |
| Compromiso pulmonar. N(%) | |
| Hipertensión pulmonar (ETT) | 20 (25.3) |
| Enfermedad pulmonar intersticial | 31 (39.2) |

RIC: rango intercuartílico; DE: desvío estándar; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: difusión de monóxido de carbono; ACA: anticuerpos anticentrómero; SCL 70: anticuerpo anti scl-70; ETT: ecocardiograma transtorácico

TABLA 2.— Análisis univariado

| Características | EPI (n = 31) | No EPI (n = 48) | OR | IC (95%) | p |
|--|--------------|-----------------|------|------------|---------|
| Edad (años) | 61 | 63.5 | | | 0.11 |
| Género. N(%) | | | | | |
| Femenino | 28 (90.3) | 44 (91.6) | 1.17 | | 1 |
| Duración de la enfermedad (años) (RIC) | 9 (4-6) | 10 (6-15) | | | 0.34 |
| Fenómeno de Raynaud. N (%) | 30 (96.7) | 47 (97.9) | 0.63 | 0.03-10.5 | 1 |
| Subtipo de esclerosis sistémica. N (%) | | | | | |
| Limitada | 13 (41.9) | 41 (85.4) | 0.12 | 0.04-0.36 | < 0.001 |
| Difusa | 18 (58) | 6 (12.5) | 9.69 | 3.18-29.5 | < 0.001 |
| Artritis | 9 (29) | 7 (14.5) | 2.39 | 0.78-7.30 | 0.2 |
| Lesiones Vasculares. N (%) | | | | | |
| Úlceras digitales | 9 (29) | 9 (18.7) | 1.77 | 0.61-5.12 | 0.42 |
| Pitting Scars | 10 (32.2) | 12 (25) | 1.42 | 0.52-3.87 | 0.65 |
| Patrón capilaroscópico total. N (%) | 19 | 34 | | | |
| SD temprano | 6 (28.5) | 10 (24.3) | 1.24 | 0.37-4.05 | 0.96 |
| SD tardío | 4 (19) | 5 (12.2) | 1.69 | 0.40-7.12 | 0.47 |
| SD activo | 9 (42.8) | 19 (46.3) | 0.86 | 0.30-2.50 | 1 |
| Compromiso gastrointestinal | | | | | |
| Disfagia | 17 (54.8) | 21 (43.7) | 1.56 | 0.62-3.87 | 0.46 |
| Pirosis | 18 (58) | 30 (62.5) | 0.83 | 0.33-2.08 | 0.87 |
| Regurgitación | 10 (32.2) | 13 (27) | 1.28 | 0.47-3.43 | 0.8 |
| Diarrea | 4 (13.3) | 7 (14.5) | 0.9 | 0.24-3.38 | 1 |
| Constipación | 4 (12.9) | 7 (14.5) | 0.86 | 0.23-3.25 | 1 |
| Incontinencia fecal | 4 (12.9) | 3 (6.25) | 2.22 | 0.46-10.6 | 0.42 |
| Comp. esofágico (MEAR o TAC) | 12 (38.7) | 20 (41.6) | 0.88 | 0.35-2.22 | 0.97 |
| Medidas de función pulmonar | | | | | |
| CVF (%) (DE) | 71.1 (21.9) | 91.6 (16) | | | 0.05 |
| DLCO (%) (DE) | 61.9 (21.8) | 79.3 (23.2) | | | 0.0013 |
| CVF < 70% | 13 (43.3) | 1 (2.1) | 35.9 | 4.36-295.9 | < 0.001 |
| Anticuerpos. N (%) | | | | | |
| ACA | 4 (14.2%) | 32 (71.1) | 0.06 | 0.01-0.23 | < 0.001 |
| SCL70 | 4 (9.3) | 7 (25.9) | 0.29 | 0.07-1.12 | 0.12 |
| Compromiso pulmonar. N (%) | | | | | |
| Hipertensión Pulmonar | 10 (33.3) | 7 (14.5) | 2.92 | 0.97-8.83 | 0.09 |

RIC: rango intercuartílico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; DE: desvío estándar; RGE: reflujo gastro-esofágico; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: difusión de monóxido de carbono; ACA: anticuerpos anticentrómero; SCL 70: anticuerpo anti scl-70

TABLA 3.— Análisis multivariado

| Características | OR | IC (95%) | p |
|-----------------|------|-----------|------|
| Limitada | 0.38 | 0.08-1.79 | 0.22 |
| Difusa | 2.98 | 0.60-14.7 | 0.17 |
| CVF (%) | 0.99 | 0.94-1.05 | 0.9 |
| DLCO (%) | 0.97 | 0.93-1 | 0.09 |
| CVF < 70% | 7.14 | 0.32-165 | 0.21 |
| ACA | 0.11 | 0.02-0.6 | 0.01 |

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: difusión de monóxido de carbono; ACA: anticuerpos anticentrómero

Discusión

La enfermedad pulmonar intersticial es, en la actualidad, la principal causa de mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica^{18,19}. Por lo que es importante reconocer los factores asociados al desarrollo de esta complicación.

La detección temprana y el monitoreo de factores asociados al desarrollo de EPI, tendrían un rol beneficioso sobre la evolución y la intervención terapéutica temprana en los casos graves y progresivos.

En la población analizada se observó que el subtipo de esclerosis sistémica difusa, la CVF < 70% y la DLCO

disminuida se asociaron al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial, mientras que el subtipo limitado y la positividad del anticuerpo anticentrómero se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes sin enfermedad pulmonar intersticial, lo que podría considerarse como factores protectores y que concuerda con los datos de la literatura internacional.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de EPI descritos en múltiples trabajos incluyen la positividad para el anticuerpo anti-Scl 70, CVF y DLCO disminuidas, aunque tanto la CVF Y DLCO podrían ser causadas por el compromiso intersticial y no estar presentes antes del inicio del compromiso pulmonar; de ahí surge la importancia de buscar factores de aparición temprana asociados al desarrollo del compromiso intersticial²⁰.

Se ha reportado la asociación entre el compromiso pulmonar y el reflujo gastroesofágico. Savarino y col. en Italia realizaron un estudio prospectivo analizando la asociación en RGE y EPI, hallando que los pacientes con EPI asociada a ES presentaban mayores episodios de RGE en la impedanciometría²¹. Xuli Jerry Zhang y col. en Canadá encontraron que la dismotilidad esofágica y el RGE parecen estar asociadas con CVF bajas en ES, y que algunos signos y síntomas del tracto GI superior ocurren más frecuentemente en pacientes con restricción moderada/grave²². En nuestra cohorte no se halló asociación entre el RGE y el compromiso pulmonar intersticial.

Cuando se aplicó el modelo de regresión logística en el análisis multivariado, la positividad del anticuerpo anticentrómero fue el único factor que persistió estadísticamente significativo.

Jung E. y col. encontraron en una cohorte surcoreana de 108 pacientes con ES que los factores asociados al desarrollo de EPI fueron la positividad de anti-SCL 70 y la presencia de hipertensión pulmonar, mientras que la positividad del anticuerpo anticentrómero se asoció inversamente con el desarrollo de EPI en el análisis univariado³. Wangkaew S. y col. publicaron una muestra de 133 pacientes en Tailandia, con esclerosis sistémica, encontrando en el análisis univariado que el sexo masculino, la presencia de anti-SCL 70 y la ausencia de anticentrómero fue significativamente predictora de EPI. En el análisis de regresión de Cox la positividad del anticuerpo anti-centrómero se comportó como un factor protector [HR= 0.09, IC 0.01-0.73]⁹. Esto último concuerda con lo observado en nuestro estudio. Se podría adjudicar las diferencias a la distinta composición étnica de la muestra.

Wanlong Wu y Suzana Jordan presentaron una cohorte de pacientes de Suecia de 98 pacientes obteniendo como factor predictor para progresión de enfermedad pulmonar intersticial artritis y test de caminata alterado¹⁴. En nuestra población no se encontró asociación entre el compromiso articular y el desarrollo de EPI. No se pudo evaluar el test de caminata por falta de datos.

No hay aún un consenso definido sobre el inicio o progresión de los diferentes tratamientos disponibles, los médicos tratantes de acuerdo a su experiencia y considerando los posibles factores de progresión deben definir el esquema terapéutico en cada caso. La identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de EPI permitiría el inicio de un tratamiento temprano.

Como conclusión: múltiples factores de riesgo o asociados a desarrollo o progresión de compromiso intersticial pulmonar fueron descritos y propuestos, sin embargo, su real utilidad clínica y el poder para predecir daño pulmonar es limitado. La combinación óptima de factores de riesgo para determinar progresión de daño pulmonar es de vital importancia para una implementación temprana del tratamiento lo que impactaría en la tasa de mortalidad de los pacientes con esclerodermia.

Conflictos de interés: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 737-45
2. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 304-20
3. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Arch Rheumatol* 2018; 33: 322-7.
4. Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1339-49.
5. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 3256-61.
6. Soloman JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 6-19.
7. Benan M, Hande I, Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol* 2007 26: 349-54.
8. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017; 390: 1685-99
9. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 588-93.
10. Steen V. Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3698-700.
11. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2005 11: 40-46.
12. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2246-55.
13. Rotondo C, Urso L, Praino E, et al. Thoracic lymphadenopathy as possible predictor of the onset of interstitial

- lung disease in systemic sclerosis patients without lung involvement at baseline visit: A retrospective analysis. *J Scleroderma Relat Disord* 2020; 5: 210-8.
14. Wu W, Jordan S, Becker MO, et al. Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the SPAR model. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1326-32
 15. Arbeláez Solera AM, Bastidas AR, Quintana G, 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* 2008, 15: 299-306
 16. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-55.
 17. Hashemi SJ, Javad Moosavi SA, Idani E, et al. Association of esophageal dilatation in chest CT scan with gastroesophageal reflux disease: A case control study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2018; 88: 914.
 18. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 511-27.
 19. Allanore Y, Simms R, Distler O, et al. Systemic Sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15002.
 20. Nihlyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1625-35.
 21. 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: 408-13.
 22. Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, Canadian Scleroderma Research Group, Baron M, Pope J. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J. Rheumatol* 2013; 40: 850-8.