

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

---

“Enfermedad pulmonar intersticial difusa como factor asociado a  
sobrevivida a cinco años en pacientes con esclerodermia”

---

**Área de Investigación:**

Educación en Ciencias de la Salud

**Autora:**

Br. Reyes Castro, Nathaly Lisset

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Pineda Quevedo, Miguel Augusto

**Secretario:** Ciliari Aguirre, Orlando Becker

**Vocal:** Sosa Guillen, Naomi Matilde

**ASESOR:**

Leiva Goicochea, Juan Eduardo

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-8828900X>

**Trujillo – Perú**

**2019**

**Fecha de sustentación: 21/01/2020**

## **DEDICATORIA**

El siguiente trabajo está dedicado a mi familia, por otorgarme su apoyo y enseñarme a ser perseverante en cumplir todas mis metas.

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, por ser mi guía y luz en mi camino,*

*Y rodearme de personas correctas en la vida,*

*Y brindarme la valentía necesaria para seguir adelante.*

*A mi familia por darme la fuerza necesaria para*

*seguir adelante frente a la adversidad y por*

*ser mi soporte en todo momento.*

*A José, por estar a mi lado en todo momento, por apoyarme y*

*brindarme en todo momento las palabras necesarias para poder*

*afrontar los momentos de dificultad.*

*A Rebe, Ale y mis amigos por brindarme siempre su apoyo continuo*

*y estar conmigo en todo momento.*

*Al Dr. Juan Leiva Goicochea por su apoyo y dedicación*

*en realización de la tesis.*

## INDICE

<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>4</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>5</b>
<b>I. ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>II. RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>III. INTRODUCCION.....</b>	<b>9</b>
<b>IV. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>17</b>
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>VI. DISCUSION.....</b>	<b>28</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>VIII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>34</b>
<b>X. ANEXOS.....</b>	<b>39</b>

## I. ABSTRACT

**Objective:** To determine whether diffuse interstitial lung disease is a factor associated with five-year survival in patients with scleroderma and the influence of associated factors.

**Material and Methods:** A survival study was conducted, with a sample size of 224 patients, who met the selection criteria, which were distributed in the groups, 112 patients with scleroderma and 112 patients with scleroderma and diffuse interstitial lung disease, the long - rank test was applied comparing two survival curves.

**Results:** When performing univariate analysis, the survival variable of patients diagnosed with scleroderma with diffuse interstitial lung disease is 99% in a 0- 5-year interval, however 64% at a 20 to 25-year interval, the survival of patients with diagnosis of scleroderma without diffuse interstitial lung disease is 99% in a 0 - 5-year interval and 75% at a range of 20 to 25 years, the average survival time of patients diagnosed with scleroderma with diffuse interstitial lung disease is 20 years [95% CI: 18.5 - 22.0)], the average survival time of patients diagnosed with scleroderma without diffuse interstitial lung disease is 24.6 years [95% CI: 21.7 - 27.6], presented statistical significance ( $p < 0.05$ ) Survival in patients  $< 50$  years of age is 14 years [95% CI: 12.8 - 15.7], Survival in patients  $> 50$  years of age 20 years [95% CI: 18.5 - 22.1], female gender has an average of sob 20 years of life [95% CI: 18.5 - 22.1] and the male gender with 14 years [95% CI: 12.9 - 15.6], presented statistical significance ( $p < 0.05$ ). The variables age  $< 50$  years [95% CI: 12.8 - 15.7],  $> 50$  years [95% CI: 18.5 - 22.1], female [95% CI: 18.5 - 22.1] and male [95% CI: 12.9 - 15.6 ], Raynaud's phenomenon [95% CI: 0.44 - 6.6], stress dyspnea [95% CI: 0 - 6.9], Scl 70 [95% CI: 0.0 - 1.0], treatment with cyclophosphamide [95% CI: 0.1 - 2.0], treatment with mycopholate [95% CI: 0.0 - 5.9], treatment with rituximab [95% CI: 0.0 - 6.8], showed no statistical significance.

The multivariate analysis showed that the factors that were significant for our study were mean survival time of patients with a diagnosis of scleroderma with diffuse interstitial lung disease is 20 years [95% CI: 18.5 - 22.0)], the average time Survival

of patients diagnosed with scleroderma without diffuse interstitial lung disease is 24.6 years [95% CI: 21.7-27.6], female gender has an average survival of 20.3 years [95% CI: 18.5 - 22.1], and gender male the average survival is 14.3 years [95% CI: 21.7 - 27.6]

**Conclusions:** Patients who have scleroderma with diffuse interstitial lung disease have a shorter survival time than those who do not have diffuse interstitial lung disease, in addition to the male gender less time surviving than the female.

**Keyword:** survival, scleroderma, diffuse interstitial lung disease, male.

## II. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la enfermedad pulmonar intersticial difusa es un factor asociado a la sobrevida a cinco años en pacientes con esclerodermia y la influencia de factores asociados.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de sobrevida, con un tamaño de muestra de 224 pacientes, que cumplieron con los criterios de selección, los cuales fueron distribuidos en los grupos, 112 pacientes con esclerodermia y 112 pacientes con esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa, se aplicó el test long – Rank comparando dos curvas de supervivencia.

**Resultados:** Al realizar análisis univariado, la variable sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa es del 99% en un intervalo de 0- 5 años, sin embargo el 64% en un intervalo de 20 a 25 años, la sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 99% en un intervalo de 0- 5 años y de 75% a un intervalo de 20 a 25 años, el tiempo medio de sobrevida de pacientes con el diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 20 años [IC 95%: 18.5 – 22.0], el tiempo medio de sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 24.6 años [IC 95%: 21.7 – 27.6], presentaron significancia estadística ( $p < 0.05$ ) la sobrevida en pacientes  $< 50$  años de edad es de 14 años [IC 95%: 12.8 – 15.7], la sobrevida en pacientes  $> 50$  años de edad 20 años [IC 95%: 18.5 – 22.1], género femenino tiene un promedio de sobrevida de 20 años [IC 95%: 18.5 – 22.1] y el género masculino con 14 años [IC 95%: 12.9 – 15.6], presentaron significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Las variables edad  $< 50$  años [IC 95%: 12.8 – 15.7],  $> 50$  años [IC 95%: 18.5 – 22.1], sexo femenino [IC 95%: 18.5 – 22.1] y masculino [IC 95%: 12.9 – 15.6], fenómeno de Raynaud [IC 95%: 0.44 – 6.6], disnea de esfuerzo [IC 95%: 0 – 6.9], Scl 70 [IC 95%: 0.0 – 1.0], tratamiento con ciclofosfamida [IC 95%: 0.1 – 2.0], tratamiento con micofolato [IC 95%: 0.0 – 5.9], tratamiento con rituximab [IC 95%: 0.0 – 6.8], no presentaron significancia estadística.

Con el análisis multivariado se evidenció que los factores que salieron significativos para nuestro estudio fueron tiempo medio de sobrevida de pacientes con el diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 20 años [IC 95%: 18.5 – 22.0)], el tiempo medio de sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 24.6 años [IC 95%: 21.7 – 27.6], género femenino tiene un promedio de sobrevida de 20.3 años [IC 95%: 18.5 – 22.1],y del género masculino el promedio de sobrevida es de 14.3 años [IC 95%: 21.7 – 27.6]

**Conclusiones:** Los pacientes que tienen esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa tienen un tiempo de sobrevida menor a los que no presenten la enfermedad pulmonar intersticial difusa, además de que el género masculino tiempo menos sobrevida que el femenino.

**Palabra clave:** sobrevida, esclerodermia, enfermedad pulmonar intersticial difusa, género masculino.



### III. INTRODUCCION

La esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad multi sistémica la cual constituye la causa más alta de mortalidad en las enfermedades relacionadas de tejido conectivo, considerada como una enfermedad crónica y heterogénea que se caracteriza por fibrosis general en piel y órganos internos como también vasculopatías de pequeños vasos asociada a la producción de anticuerpos. La esclerodermia es considerada como rara ya que su prevalencia es de 489 casos por millón de habitantes (1)(2)(3) Existen dos sub tipos en la esclerodermia la cuales presentan diferente incidencia y pronóstico, estos sub tipos pueden ser diferenciados ya que cuando se habla del tipo difuso esta afecta la piel y órganos internos (DcSSc) a diferencia de la limitada o localizada que tiende a tener un largo periodo de tiempo para que desarrolle la rigidez de la piel; ambos tipos de esclerodermia se encuentran clasificados según los criterios de AUR y EULAR 2013 (IcSSc)(3)(4).

Los autores **Cottin, Skoczynska, Álvarez Barreneche e Ysamat** concluyeron que hace treinta y cinco años la enfermedad renal fue considerada como la causa principal de mortalidad en pacientes con esclerodermia pero cambió debido a que se introdujo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) es por ello que las enfermedades de tejido conectivo en la actualidad se presentan con frecuencia asociada a un amplio número de afecciones torácicas, de las cuales la enfermedad pulmonar intersticial paso ser la principal causa representando el mayor porcentaje de muertes en pacientes con esclerosis sistémica, es responsable de hasta del 30 y 35% de morbilidad de los pacientes que tienen esta enfermedad y la afección respiratoria y el 55% presentan deterioro de las pruebas funcionales pulmonares (PFT) (4)(5)(6)(7)(8) En el año 2010 los autores **Elhai M y Nikpour M.** realizaron estudios de cohorte en Europea EUSTAR la cual concluyo que de 5.860 pacientes, el 55% eran pacientes con esclerosis sistémica y que entre las causas de mortalidad relacionadas directamente a la esclerodermia un 35% correspondió a la fibrosis pulmonar intersticial (2)(3)

En una cohorte histórica que fue realizada por **Bauer PR.** se utilizó el registro de vinculación del proyecto epidemiológico de Rochester en Minesota se identificó

pacientes con esclerodermia y se concluyó que durante un intervalo de treinta años se identificó 64 casos incidentes de los cuales 57 fueron mujeres y el resto hombres con una edad media de 49 años. Se identificó 43 casos prevalentes de los cuales 19 tenían como complicación IDL dos años después del diagnóstico, en el estudio se concluyó que la incidencia de IDL parece ser un factor que contribuye a la mortalidad(9). **Cottin V** de igual manera en otro estudio se reveló que la SSC – IDL se asocian a una mortalidad temprana, en 1508 pacientes con SSc realizado en los Estados Unidos las muertes atribuidas a fibrosis pulmonar aumento de 6% en 1972 a 33% en 1997 al 2001 por lo cual la IDL es la causa más frecuente de muerte en relación a la esclerodermia. Otro estudio de 5852 pacientes en los ensayos EULAR demostró que la fibrosis pulmonar era responsable del 35% de las muertes relacionadas con la esclerodermia en los años 2003 – 2008.(4)

**Musellim B** realizo un estudio de cohorte retrospectiva en un centro de salud de Turquía, la cual tenía como objetivo determinar la supervivencia en pacientes con SSc – IDL. Se evaluó a 102 pacientes diagnosticados con SSc – IDL entre 1994 y 2008, en este estudio se reconoció la afectación pulmonar basado en la presencia de cambios intersticiales en TAC, datos demográficos, clínicos y de laboratorio. Este estudio reveló que después de cualquier manifestación sistémica inicial la supervivencia media a los 5, 10 y 15 años fue de 91, 73 y 57% respectivamente; mientras que la supervivencia en pacientes con afección pulmonar a los 5 y 10 años fue de 85 y 66% respectivamente. **Hax V.** realizó un estudio prospectivo entre abril del 2000 y noviembre de 2009 en Brasil; en el cual se evaluó a 177 pacientes con diagnóstico de esclerodermia de los cuales setenta y nueve pacientes fallecieron (44.6%) con una tasa de supervivencia de 5 años (79.7%) y 10 años (63.7%) respectivamente. La tasa de supervivencia de pacientes a 10 años fue de 53.8% con IDL frente a 76.9% sin IDL.(10) (11)

En un estudio realizado por **Cottin V.** en el 2019 reveló que la SSC – IDL se asocian a una mortalidad temprana, en 1508 pacientes con SSc realizado en los Estados Unidos las muertes atribuidas a fibrosis pulmonar aumento de 6% en 1972 a 33% en 1997 al 2001 por lo cual la IDL es la causa más frecuente de

muerte en relación a la esclerodermia. Otro estudio de 5852 pacientes en los ensayos EULAR demostró que la fibrosis pulmonar era responsable del 35% de las muertes relacionadas con la esclerodermia en los años 2003 – 2008. También se analizó la supervivencia a 15 años en la cual la predicción más exacta de mortalidad se registró en relación a una disminución relativa de FVC de  $\geq 10$ . (4)

**Capepelli S** reveló en un estudio que la frecuencia de las muertes debido a la enfermedad renal ha disminuido de manera significativa del 42% a 6%, la proporción de muertes debido a IDL pasó a ser una de las causas principales de muerte y representa un 33% de las muertes. Se informó también que los pacientes con esclerodermia sistémica – IDL es de 69% a los 10 años, como también los estudios de autopsia revelaron que el 90% de los pacientes mostraron anomalías intersticiales en TAC (12)

El objetivo de este estudio fue evaluar si la enfermedad pulmonar intersticial difusa es un factor asociado a la sobrevida a cinco años en pacientes con esclerodermia y que otros factores pueden intervenir en la sobrevida de los pacientes que pertenecen al hospital Víctor Lazarte Echegaray.

### **3.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA:**

¿Es la enfermedad pulmonar intersticial difusa un factor asociado a la sobrevida a cinco años en pacientes con esclerodermia?

### **3.2 OBJETIVOS:**

#### **General:**

Determinar si la enfermedad pulmonar intersticial difusa es un factor asociado a la sobrevida a cinco años en pacientes con esclerodermia y la influencia de factores asociados.

#### **Específicos:**

1. Determinar la sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa.
2. Determinar la sobrevida de pacientes con esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa.

3. Establecer la sobrevida de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa y esclerodermia según edad y sexo.
4. Establecer la sobrevida de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa y esclerodermia según tratamiento y anticuerpo relacionado.
5. Comparar la sobrevida entre los pacientes con esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa y paciente con esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa.

### 3.3 HIPOTESIS:

#### Hipótesis alternativa:

La enfermedad pulmonar intersticial difusa es un factor asociado a la sobrevida en pacientes con esclerodermia.

#### Hipótesis nula:

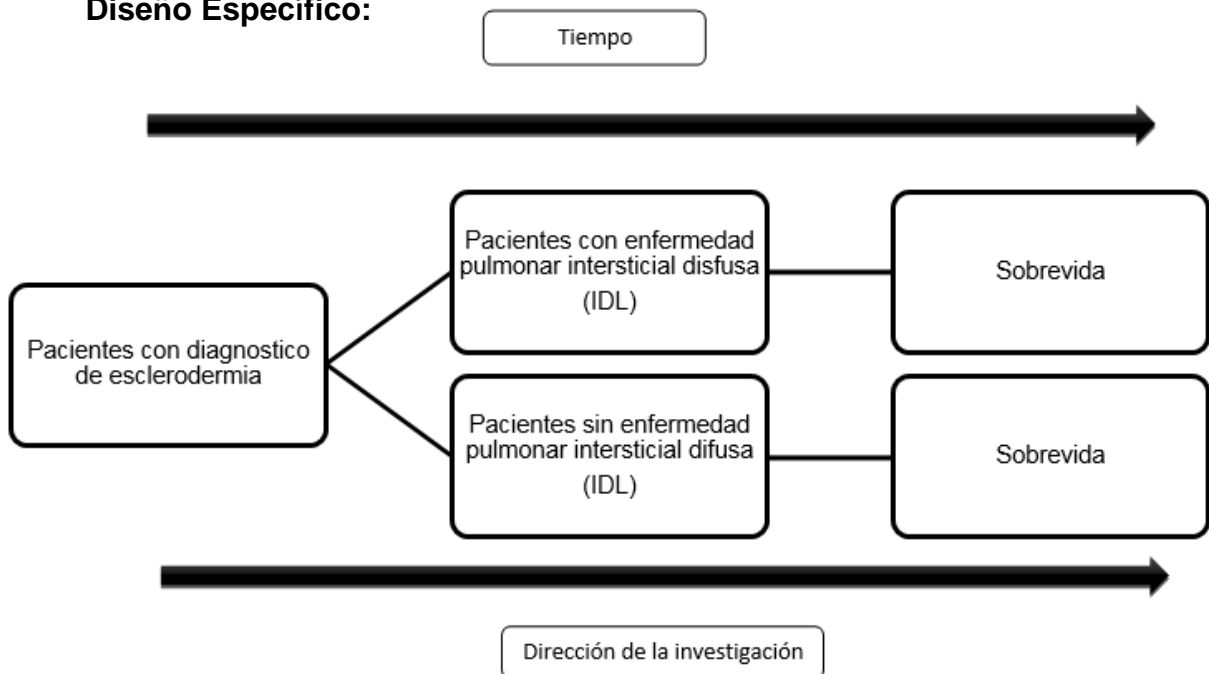
La enfermedad pulmonar intersticial difusa no es un factor asociado a la sobrevida en pacientes con esclerodermia.

## IV. MATERIAL Y METODOS:

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

**Tipo de estudio:** analítico, observacional, sobrevida

**Diseño Específico:**



## **4.2 POBLACION, MUESTRA Y MUESTREO:**

### **4.2.1 Población:**

Pacientes con diagnóstico de esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa en los consultorios de reumatología y neumología del Hospital de Víctor Lazarte Echegaray Essalud – Trujillo en los años 2003 a 2018, que reúnan los criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de selección:**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA ESCLERODERMIA CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA (SSc – IDL):**

- Pacientes con diagnóstico de esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa, mayores de 18 años que acuden al consultorio de reumatología y neumología del Hospital de Víctor Lazarte Echegaray Essalud – Trujillo en los años 2003 a 2018.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA (SSc sin IDL):**

- Aquellos pacientes que presenten esclerodermia pero que no presentan diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa, mayores de 18 años que acuden al consultorio de reumatología y neumología del Hospital de Víctor Lazarte Echegaray Essalud – Trujillo entre los años 2003 a 2018.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA SSc – IDL y SSc sin IDL:**

- Fumadores.
- Expuestos a asbesto, polvo, silice.
- Comorbilidades inmunosupresoras como: VIH y enfermedades oncológicas.

## 4.2.2 Muestra y Muestreo:

### Unidad de Análisis

Paciente con diagnóstico de esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa en el consultorio de reumatología y neumología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray Essalud – Trujillo en los años 2003 a 2018.

### Unidad de Muestreo:

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa, en el consultorio de reumatología y neumología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray Essalud – Trujillo en los años 2003 a 2018.

### Tamaño de muestra:

Comparación de dos curvas de supervivencia (Schoenfeld 1983)

Esta fórmula calcula el tamaño de muestra necesario que compara dos curvas de supervivencia mediante el test long – rank, asumiendo un modelo de riesgos proporcionales para los tiempos de supervivencia

Número de eventos necesarios:

$$E = \left( z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \right)^2 \frac{1}{\phi} \left( \frac{1+\phi}{\ln \Delta} \right)^2$$

Tamaño total de muestra (corregido por las pérdidas de seguimiento):

$$n_c = \frac{n}{1-P_c}, \text{ con } n = \frac{E}{P_e}$$

POBLACIÓN: 224 pacientes

Tamaño de muestra de cada grupo:

$$n_1 = \frac{n_c}{1+\phi} \text{ y } n_2 = \frac{\phi n_c}{1+\phi}$$

- SSc – IDL: 112 pacientes
- SSc sin IDL: 112 pacientes

Donde:

- $\phi$  es la razón entre los dos tamaños muestrales ( $n_2/n_1$ ),
- $\Delta = \frac{\ln P_2}{\ln P_1}$  es el hazard ratio,

### 4.3 Definición operacional de variables:

ENUNCIADO DE LA VARIABLE	TIPO	ESCALA	FUENTE DE INFORMACION	REGISTRO
V. DEPENDIENTE  Supervivencia	Cualitativa  Dicotómica	Nominal	Historia Clínica  Supervivencia  De: 0 – 5 años	SI  NO
V. INDEPENDIENTE  Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa	Cualitativa  Dicotómica	Nominal	Historia Clínica  Supervivencia	SI  NO
V. INTERVINIENTES  Edad	Cuantitativa	Discreta	Historia Clínica	Años
Sexo	Cualitativa  Dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Masculino  Femenino
Tipo de esclerodermia	Cualitativa  Dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Difusa  Limitada
Fenómeno de Raynaud	Cualitativa	Discreta	Historia Clínica	SI  NO
Disnea de esfuerzo	Cualitativa	Discreta	Historia Clínica	SI  NO
Patrón tomográfico (TAC)	Cualitativa  Dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Patrón en vidrio esmerilado

				Patrón panel de abejas
Antitopoisomerasa Tipo I (SCI – 70)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia Clínica	SI NO
Tratamiento con ciclofosfamida	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia Clínica	SI NO
Tratamiento con micofenolato	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia Clínica	SI NO
Tratamiento con rituximab	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia Clínica	SI NO

**Definiciones operacionales:**

**SUPERVIENCIA:** Tiempo que transcurre desde el inicio del estudio hasta su deceso y/o continúan vivos hasta el final del estudio los pacientes que tengan esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa (SSc – IDL) (13)

**ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA:** Son afecciones pulmonares que afectan a las estructuras alveolares, el intersticio pulmonar y las vías respiratorias pequeñas.(14)

**EDAD:** Registro de edad de los pacientes seleccionados.

**SEXO:** Según refiere DNI de los pacientes seleccionados.

**TIPO DE ESCLERODERMIA:** La esclerodermia se encuentra separada en dos grupos los cuales son clasificados según los criterios de la ARA y EULAR del año 2013. Estos se dividen en tipo difuso la cual afecta la piel y órganos internos (DcSSc) a diferencia de la limitada o localizada que tiende a tener un largo periodo de tiempo para que desarrolle la rigidez de la piel (15)



**FENOMENO DE RAYNAUD:** Episodios vaso espásticos transitorio y reversible que se manifiestan con cianosis o palidez en los dedos de las manos o pies con posterior hiperemia por re perfusión. Esta desarrollada en un 90% en la esclerodermia. (16)

**DISNEA DE ESFUERZO:** Clasificado según los criterios de Medical Research Council (17)

**PATRON DE TAC:** Visualización en tomografía (TAC) de patrón en vidrio esmerilado o panal de abeja asociado a engrosamiento de septo interlobular (18)

**ANTITOPISOMERASA I:** Anticuerpos presentes en un 20 a 30% en pacientes que tienen escleroderma difusa, marcan estado pronóstico en pacientes con esclerodermia difusa con enfermedad pulmonar intersticial difusa (SSCd – IDL)(4)

**MICOFENOLATO:** Ester del ácido micofenólico, inmunosupresor potente con la característica de inhibir proliferación de linfocitos y producción de anticuerpos.(19)

**CICLOFOSFAMIDA:** Fármaco antineoplásico con propiedades inmunosupresoras, su acción se ejerce a través de citotoxicidad sobre elementos inmunes, efecto anti inflamatorio e inmuno modulador.(20)

**RITUXIMAB:** anti CD20, anti cuerpo monoclonal quimérico murino, tiene acción selectiva y produce una depleción de linfocitos B periféricos de la circulación.(20)

#### **4.4 Procedimientos y Técnicas:**

Se solicitará la autorización del Hospital Lazarte, para la ejecución del proyecto de investigación, obteniendo información de las historias clínicas.

Se acudirá al departamento de archivo donde se solicitara las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica (CIE- 10 M34)

Posteriormente, para la elección de los SSc – IDL, se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de esclerodermia que presenten enfermedad pulmonar intersticial difusa y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión hasta llegar a conseguir los 112 que se requiere para los casos.

De igual manera para la elección de los SSc sin IDL, se seleccionaran historias clínicas de pacientes que solo tengan diagnóstico de esclerodermia y que no presenten enfermedad pulmonar intersticial difusa y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión hasta llegar a completar los 112 pacientes.

Se recogerá datos correspondientes a las variables y se incorporara en la hoja de recolección de datos (anexo 1) hasta completar el tamaño total de la muestra. Se transcribirá la información de las hojas de recolección de datos y se elaborara una base de datos y posteriormente se analizara.

#### **4.5 Plan de análisis de datos:**

El registro de datos que serán consignados en las correspondientes hojas de recolección serán procesadas utilizando el paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS 25 los que luego serán presentados en cuadros y gráficos según correspondan.

#### **Estadística Descriptiva:**

En la presente investigación se empleará para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central (media) y las medidas del tiempo de sobrevivida de los pacientes.

#### **Estadística Analítica:**

Se usara el método de Kaplan Meier y prueba de Long Rank para comprobar ambas curvas de supervivencia. La significancia estadística será menor del 5% ( $p < 0.05$ )

#### **4.6 Aspecto ético:**

Se tomara en cuenta algunos principios básicos propuestos por la declaración de Helsinki, según su acápite tres, la elaboración de esta investigación se relacionara con velar y promover por la salud de los pacientes y siempre se tomara como prioridad el bienestar de la persona según el acápite seis; se tomara en cuenta las precauciones para resguardar la intimidad y confidencialidad de la información personal y reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social de acuerdo al acápites once y veintitrés. Al momento de iniciar con la investigación será necesario contar con la autorización para la recolección de datos según el acápite veinticinco, se esperara la aprobación del comité de ética y en este caso del centro de salud donde se desea realizar la investigación (21)

## I. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años que acudieron al Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2003 – 2018, siendo estos un total de 224 historias clínicas revisadas, de las cuales se obtiene 112 pacientes con diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa quienes cumplieron con los criterios de inclusión. A sí mismo, se revisó 112 historias clínicas, las cuales tienen como diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa que cumple los criterios de inclusión.

Se presenta un análisis univariado, en el cual 88.4% de los pacientes pertenecen al género femenino de los cuales el 76.8% son mayores de 50 años, así como también se encontró que de los pacientes fallecidos el 73% presento como causa a la enfermedad pulmonar intersticial difusa, el tipo de esclerodermia más predominante fue el tipo difuso (SScd) con un 96.4%, también se encontraron que el fenómeno de Raynaud se encuentra presente en los pacientes en un 61.6%, la disnea de esfuerzo estuvo presente en un 80.4%, respecto a la TAC el patrón tomográfico que predomino fue en panal de abeja con un 44.6% finalmente la anti topoisomerasa I estuvo presente en valores normales con un 43.8% (**tabla 1**)

En el análisis multivariado respecto a la sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa es del 99% en un intervalo de 5 años, sin embargo es de un 64% en un intervalo de 20 a 25 años y el tiempo medio de sobrevida de este es de 19.8 años (IC 95% 17.7 – 21.7), en relación a la sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa es del 99% en un intervalo de 5 años y de 75% a un intervalo de 20 a 25 años y el tiempo medio de sobrevida es de 26.2 años (IC 95% 23.5 - 28.9) mostraron significancia. Las variables respecto a la edad (IC 95% 51.6 – 57.1), sexo femenino (IC 95% 18.5 – 22.1), sexo masculino (IC 95% 12.9 – 15.6), la comparación de sobrevida entre los grupos de SSc – IDL y SSc sin IDL (IC 95% 17.7 – 21.8) (IC 95% 23.5 – 28.9) no mostraron significancia estadística ( $p > 0.05$ ) (**tabla 02, 03,04, 05**)

**Tabla 01: Análisis descriptivo en pacientes con diagnóstico de esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el periodo 2003 – 2018.**

<b>Edad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<50	26	23.2
>50	86	76.8
<b>Sexo</b>		
Femenino	99	88.4
Masculino	13	11.6
<b>Causa De Deceso</b>		
Ssc- IDL	8	73
Otras	3	27
Total	11	100
<b>Tipo De Ssc</b>		
Difusa	108	96.4
Limitada	4	3.6
<b>F. Raynaud</b>		
Si	69	61.6
No	43	38.4
<b>Disnea De Esfuerzo</b>		
Si	90	80.4
No	22	19.6
<b>Patrón De Tac</b>		
Vidrio	50	44.6
Panal De Abeja	62	55.4
<b>Sci 70</b>		
Positivo	44	39.3
Negativo	49	43.8
No	19	17.0
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100.0</b>

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018.

**Tabla 02: Análisis de la sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY, en el periodo 2003 - 2018.**

Intervalos (años)	Vivos	Censurado	Expuestos	Muertos	% De Muertos	% De Vivos	Supervivencia Acumulada
0 _ 5	112	53	85.5	1	0.01	0.99	0.99
5 _ 10	58	40	38.0	2	0.05	0.95	0.94
10 _ 15	16	9	11.5	0	0.00	1.00	0.94
15 _ 20	7	4	5.0	1	0.20	0.80	0.75
20 _ 25	2	2	1.0	0	0.00	1.00	0.75

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018.

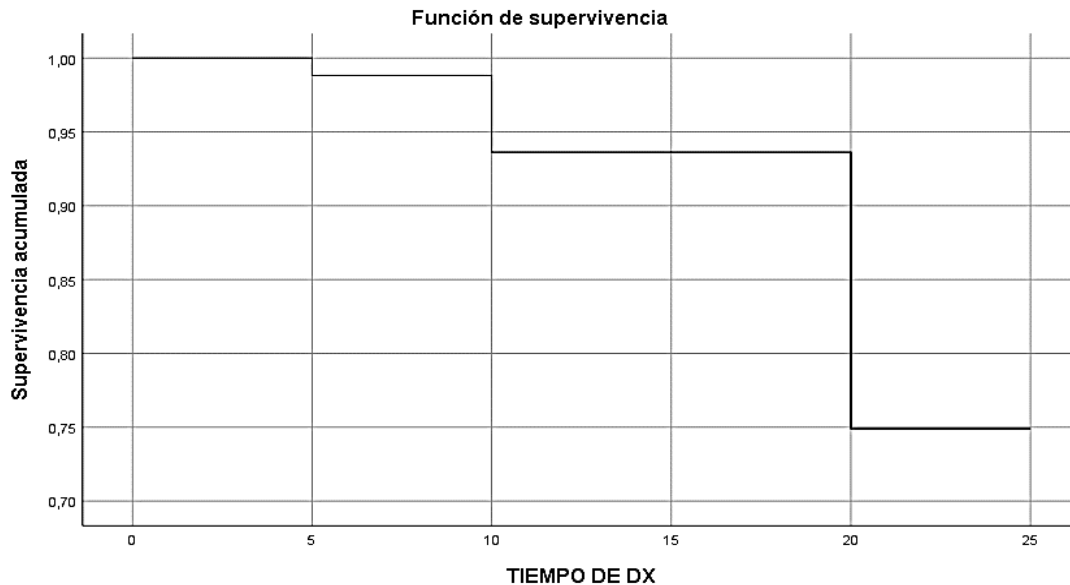
Se realizó otra tabla un análisis de diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa en la cual se observó que la sobrevida en un intervalo de tiempo de 0 – 5 años es de 99% sin embargo los pacientes que presentan un intervalo de tiempo de 20 – 25 años tienen solo el 75% de sobrevida, siendo su tiempo medio de sobrevida de 26.2 años (IC 95% 23.5 – 28.9) **(Tabla 03)(Figura 01)**

**Tabla 03: Estimación del tiempo medio de supervivencia en pacientes con diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa según Kaplan Meier incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY, en el periodo 2003 – 2018.**

Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
26.23	1.387	23.5	28.9

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018.

**Figura 01: Sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el periodo 2003 - 2018.**



FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018.

**Tabla 04: Análisis bivariado de la sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el periodo 2003 - 2018.**

Intervalos (años)	Vivos	Censurado	Expuestos	Muertos	% De Muertos	% De Vivos	Supervivencia Acumulada
0 _ 5	112	2	111.0	1	0.01	0.99	0.99
5 _ 10	109	59	79.5	1	0.01	0.99	0.98
10 _ 15	49	25	36.5	6	0.16	0.84	0.82
15 _ 20	18	9	13.5	3	0.22	0.78	0.64
20 _ 25	6	3	4.5	0	0.00	1.00	0.64
25 _ 30	3	0	3.0	0	0.00	1.00	0.64
30 _ 35	3	3	1.5	0	0.00	1.00	0.64

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018.

En el análisis se puede observar que la sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa en un intervalo de tiempo de 0 a 5 años fue de 99% demostrando que hay mayor tasa de supervivencia, por otro lado los pacientes que presenten un intervalo de 20 – 25 años su sobrevida es del 64% demostrando que entre mayor sea el intervalo de tiempo de la enfermedad menor es el tiempo de sobrevida. El tiempo medio de sobrevida en esta población es de 19.8 años (IC 95% 17.7- 21.7) **(Tabla 05) (Figura 02)**

En la siguiente tabla se realizó un análisis según la edad y sexo de los pacientes en la cual se observó que la sobrevida de pacientes fue menor en los pacientes mayores de 50 años con 14.2 años (IC 95% 12.8 – 15.7) por otra parte los pacientes menores de 50 años mostraron que su sobrevida fue mayor con un tiempo de 20.3 años (IC 18.5 - 22.1) de igual manera el promedio de la edad fue de 54.3 años (IC 95% 51.6 – 57). Así mismo el género femenino presentó un promedio de sobrevida de 20.3 años (IC 95% 18.5 – 22) a diferencia del género masculino el cual presentó un promedio de sobrevida de 14.3 años (IC 95% 12.9 – 15.6). Sin embargo la función de sobrevida en ambas variables son similares entre sus categorías sin mostrar significancia estadística, según la estadística de Kaplan Meier ( $p > 0.05$ ) **(Tabla 06)**

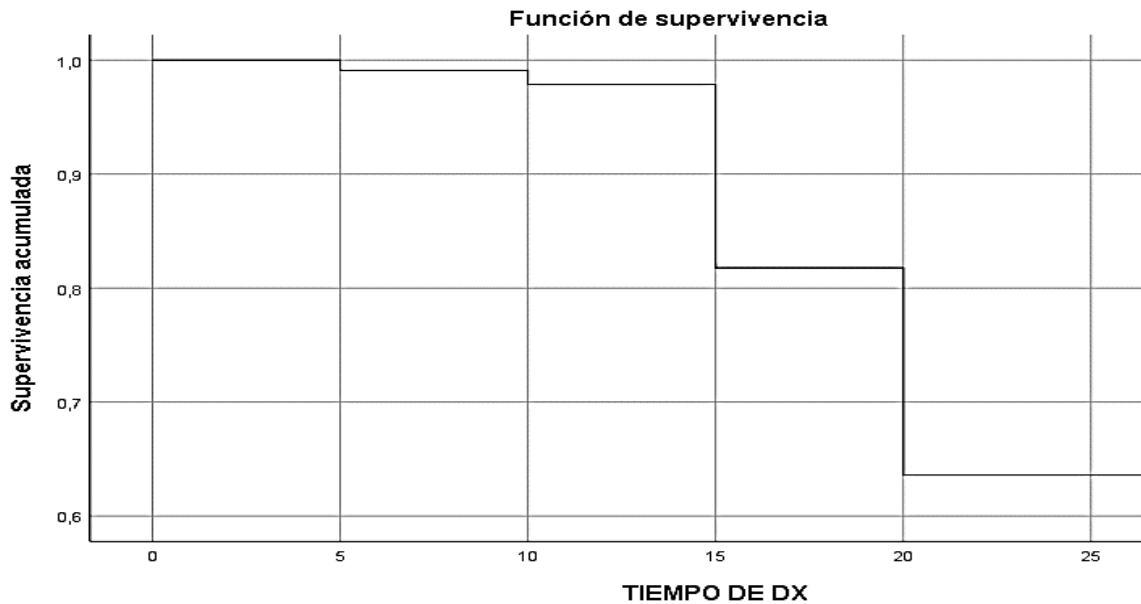
Finalmente en esta tabla se realizó un análisis estadístico en el cual la enfermedad pulmonar intersticial difusa no es un factor asociado a sobrevida a cinco años en los pacientes con esclerodermia de igual forma las otras variables como el fenómeno de Raynaud, disnea de esfuerzo, SCL 70, patrón tomográfico y tratamiento no mostraron significancia ( $p > 0.05$ ) según la Regresión de Cox **(Tabla 07)**

**Tabla 05: Estimación del tiempo medio de supervivencia en pacientes con diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa según Kaplan Meier incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, en el periodo 2003 – 2018.**

Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
26.23	1.387	23.5	28.9

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018

**Figura 02: Sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte EcheGARay, en el periodo 2003 – 2018.**



FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018.

**Tabla 06: Análisis bivariado de la sobrevida de pacientes con diagnóstico de esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa según edad y sexo de los pacientes incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte EcheGARay, en el periodo 2003 - 2018.**

		Estimación	Desv. Error	I.C 95%		Log Rank (Mantel-Cox)		
				Lí inferior	Lí superior	X <sup>2</sup>	gl	Sig.
<b>Edad</b>	>50	14.2	0.7	12.8	15.7	0.11	1	0.73
	<50	20.3	0.9	18.5	22.1			
	Edad Media	54.3	1.3	51.6	57.1			
<b>Sexo</b>	Femenino	20.3	0.9	18.5	22.1	0.16	1	0.69
	Masculino	14.3	0.7	12.9	15.6			

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018

**Tabla 07: Análisis multivariado de la enfermedad pulmonar intersticial difusa es un factor asociado a la sobrevida a cinco años en pacientes con**



**esclerodermia y la influencia de factores asociados incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el periodo 2003 - 2018.**

	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>Edad</b>	0.0	0.0	0.1	1.0	0.8	1.0
<b>Sexo</b>	-1.4	0.9	2.4	1.0	0.1	0.3
<b>Tipo De Ssc (Esclerodermia)</b>	-7.0	538.5	0.0	1.0	1.0	0.0
<b>F. Raynaud</b>	-0.6	0.7	0.7	1.0	0.4	0.6
<b>Disnea De Esfuerzo</b>	10.8	122.8	0.0	1.0	0.9	49239.4
<b>Scl 70</b>	8.9	71.0	0.0	1.0	0.9	6995.3
<b>Tto Con Ciclofosfandia</b>	0.8	0.8	1.1	1.0	0.3	2.2
<b>Tto Con Micofolato</b>	8.4	73.6	0.0	1.0	0.9	4349.5
<b>Tto Con Rituximab</b>	-8.2	117.0	0.0	1.0	0.9	0.0
<b>Enfermedad Intersticial Pulmonar</b>	-11.4	122.8	0.0	1.0	0.9	0.0

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018

**Tabla 08: Análisis bivariado de la sobrevida de pacientes con esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial y pacientes con esclerodermia sin**

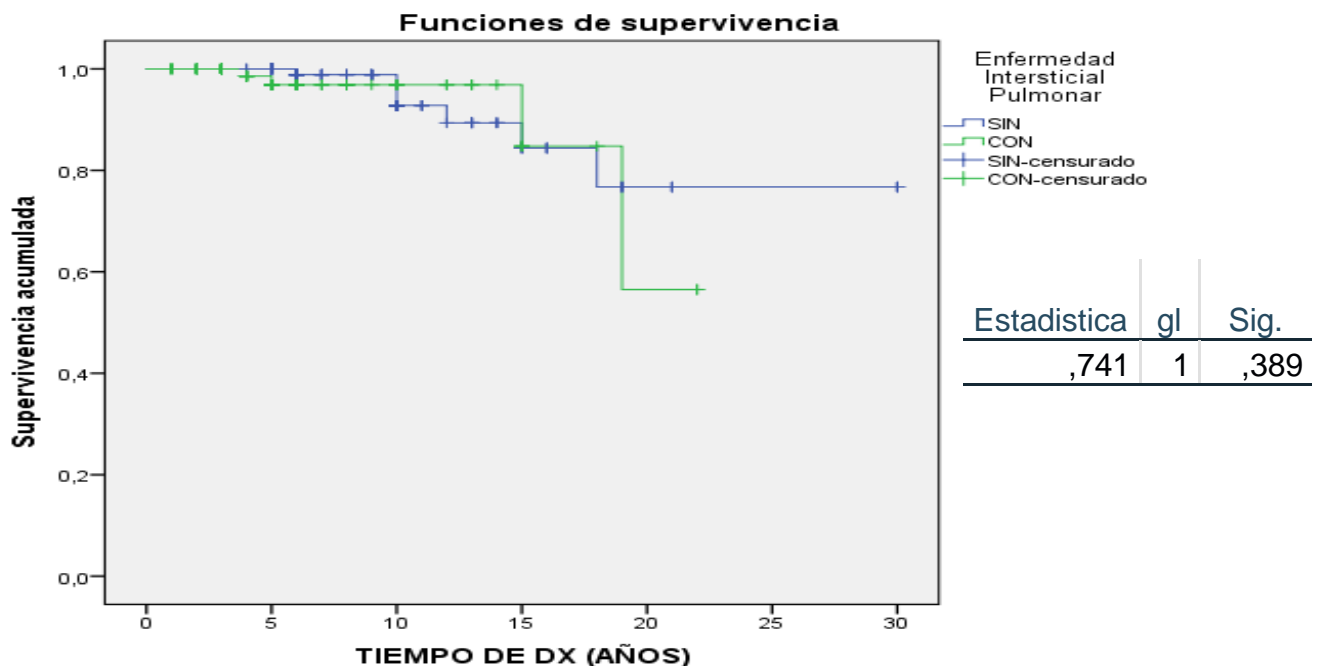
enfermedad pulmonar intersticial difusa incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el periodo 2003 - 2018.

IDL	Estimación	Desv. Error	I.C 95%		Log Rank (Mantel-Cox)		
			Lí inferior	Lí superior	X <sup>2</sup>	gl	Sig.
CON	19.8	1.0	17.7	21.8			
SIN	26.2	1.4	23.5	28.9	0.74	1	0.39

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018

En la siguiente tabla al realizar la comparación de sobrevida en ambos grupos se tuvo como resultado que los pacientes con esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 19.8 años de igual manera los pacientes que no tienen enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 26.2 años sin embargo la función de supervivencia en ambos grupos de estudio son similares ( $p > 0.05$ ) (Figura 03)

**Figura 03: Comparación de la sobrevida de pacientes con esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial y pacientes con esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el periodo 2003 – 2018**



FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018

**Tabla 09: Análisis del tiempo de tratamiento en el total de los pacientes incluidos en el estudio del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el periodo 2003 - 2018.**

Tempo de tratamiento	n	Media	95% de IC (media)		Deviation estándar
			L inferior	L superior	
<b>Ciclofosfamida</b>	41	7.0	6.2	7.7	2.4
<b>Micofenolato</b>	107	27.5	24.4	30.7	16.6
<b>Rituximab</b>	5	16.8	8.6	25.0	6.6

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY TRUJILLO – Archivo historias clínicas 2003 – 2018

Se procedió a realizar la tabla en la cual se analiza el tiempo medio del tratamiento que utilizaron los pacientes el cual da como resultado que el medicamento más utilizado es el Micofenolato en 107 pacientes con un tiempo medio de 27.5 meses (IC 95% 24.4 – 30.7), seguido por la ciclofosfamida que fue utilizado en 41 pacientes con un tiempo medio de 7 meses (IC 95% 6.2 – 7.7) finalmente el medicamento menos utilizado fue Rituximab en 5 pacientes en un tiempo medio de 16.8 meses (IC 95% 8.6 – 25)

## V. DISCUSION

Siendo la esclerodermia una de las enfermedades que causa una alta mortalidad en las enfermedades relacionadas de tejido conectivo además de ser considerada como enfermedad crónica que causa fibrosis general en piel y órganos internos asociado a un gran número de afecciones torácicas del cual la enfermedad pulmonar intersticial paso a ser la principal causa representando un mayor porcentaje de muertes de esclerodermia, el cual es responsable de hasta el 35% de morbilidad de los pacientes que tienen esta enfermedad. Se realizaron diferentes estudios en el cual se señalaron que la causa principal en pacientes con esclerodermia hasta en un 40% fue atribuida a la enfermedad pulmonar intersticial difusa. (1) (2) (3)

El presente trabajo fue realizado en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en los consultorios externos de reumatología y neumología en el periodo 2003 – 2018, la selección de la población de estudio estuvo determinada por los criterios de selección anteriormente mencionados y el diagnóstico de esclerodermia con y sin enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Para el estudio se analizó la información general del paciente y considerando ciertos antecedentes clínicos los cuales fueron variables intervinientes como la edad y el género de los pacientes en la cual se encontró que las diferencias son poco significativas, similar a lo publicado por **MR Pokeerbux en Francia 2019** el cual señalo prevalencia en mujeres es mayor que en los hombres con una relación 9.6:1, el sexo masculino mostro una tendencia hacia un peor resultado pero sin alcanzar significancia estadística (HR= 1.53; IC95% 0.98 – 2.39; P= 0.06) (22)

De igual manera se encontraron otras variables como fenómeno de Raynaud, anti SCL 70 las cuales no mostraron significancia estadística así como lo señala **Xue Li en China 2018** los cuales realizaron un estudio en el cual evaluaron hallazgos clínicos y de laboratorio como fenómeno de Raynaud el cual estuvo presentes en un 36% de los pacientes y anti SCL 70 que estuvo presente solo en un 29% entre otros hallazgos los cuales no mostraron significancia (23)

Las variables en relación al tratamiento, en el estudio se observó que el medicamento más utilizado fue el micofenolato (MFF) seguido de la ciclofosfamida (CYC) sin embargo en este estudio no se realizó un seguimiento en relación al tiempo de tratamiento y la dosis utilizada, solo se evaluó cuantos pacientes tuvieron un tratamiento inmunosupresor y si esto fue relevante o no en su evolución; el resultado del estudio fue que no presento significancia estadística, este dato se encuentra relacionado con un trabajo realizado por **Sasha Hu en China 2019** en la cual señalo que de 402 pacientes, 250 pacientes tomaron ciclofosfamida y 28 tomaron micofenolato de los cuales obtuvieron un valor de  $p=0.9$  en relación al MMF y en relación a la CYC ( $p=0.02$ ) (24) Sin embargo en otro trabajo realizado por **Elizabeth R. Volkman 2018** demostró que la CYC no mejora la supervivencia a largo plazo en comparación con el placebo en pacientes que tienen esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa demostrando así que no hubo diferencia significativa en el tiempo hasta la muerte del paciente ( $p=0.33$ ) (25)

En relación a la variable de supervivencia se obtuvo como resultado en el estudio que la supervivencia de los pacientes con esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa fue mayor a diferencia de los pacientes que tenían como diagnostico esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa, sin embargo al realizar la comparación entre ambos grupos no existió una significancia estadística. En un trabajo realizado por **Lilian Scussel- Lonzetti** en pacientes canadienses franceses, se concluyó que la supervivencia a cinco años en pacientes que solo presenten diagnóstico de esclerodermia fue de 93.5% (26); de igual manera en el trabajo realizado por **Gemma en UK 2013** demostró

que la causa principal de muerte en pacientes con esclerodermia fueron aquellos que presentaron IDL representado el 18.9%, en el análisis univariado se demostró que IDL tiene un efecto significativo sobre la supervivencia ( $p=0.04$ ) (27), otro trabajo realizado por **Susel Elisabet Remedios en Cuba 2017** reveló que la mortalidad en un intervalo de 5, 10 y 15 años fue de 95% , 88% y 77% respectivamente, también evidencio que la evolución sobre los 15 años ubica a la causas pulmonares en primer lugar relacionado a la mortalidad. (28)

Un estudio realizado por **Ferit Zuhu en Estambul – Turquía 2012**, concluyó que la supervivencia en pacientes con diagnóstico de esclerodermia a los 5,10 y 20 años fue de 99%, 92% y 72% de igual manera concluyo en su estudio que la sobrevida en pacientes que presentan esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa a los 5, 10 y 20 años es de 91%, 73% y 57% (29)

## VI. CONCLUSIONES

- I. La sobrevida en pacientes con diagnóstico de esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 75% mayor a los pacientes que tienen esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial difusa es de 64% en un intervalo de sobrevida de 20 a 25 años.
- II. No se encontró significancia en relación a las variables intervinientes como edad, sexo, tratamiento y anticuerpo relacionado ( $p > 0.05$ )
- III. La comparación de sobrevida entre los grupos de pacientes que tienen solo esclerodermia de los que tienen esclerodermia con enfermedad pulmonar intersticial no tiene significancia en los primeros 5 años ( $p > 0.05$ )

## VII. RECOMENDACIONES

1. La enfermedad pulmonar intersticial difusa es actualmente el principal factor de mortalidad en pacientes con esclerodermia sin embargo en diferentes estudios no siempre ocupa el primer puesto, es necesario seguir investigando en una población más grande para poder encontrar significancia estadística
2. Es necesario tener intervalos de tiempo mayores a 5 años para poder encontrar significancia estadística en cuanto a la supervivencia de los pacientes
3. De igual manera se deberá incluir la prueba de función pulmonar la cual ayudara en conocer el pronóstico de los pacientes.
4. Se recomienda también realizar un seguimiento cronológico y dosis en cuanto al tratamiento ya que se ha indicado en otros estudios que este es un factor pronóstico en pacientes que tienen SSc – IDL.

De esta manera podremos realizar un adecuado seguimiento y pronostico a los pacientes y así mejorar a futuro el pronóstico de supervivencia en los pacientes.



## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Sistémicas EA, Graña D, Vargas A, Reumatología PA, Reumatóloga I. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. *Rev Uruguaya Med Interna*. 2018;3(1):15–22.
2. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Esclerodermia sistémica. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp [Internet]*. 2019;48(3):1–15.
3. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):857–69.
4. Cottin V. La enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD). 2019;7:1–10.
5. Skoczyńska M, Sokolik R, Wiland P. enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica : desafíos en el diagnóstico y tratamiento precoz Introducción. 2018;249–54.
6. Álvarez-Barreneche M, Velásquez-Franco C, Mesa-Navas M. Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica. Revisión narrativa de la literatura. *Iatreia*. 2017;30(2):276–86.
7. Adjunto P, División D, Interna DDM, Medicina F De, Keio JU De. Tratamientos recientes de la enfermedad pulmonar intersticial con esclerosis sistémica hidekata Yasuoka. 2015;9:97–110.
8. Ysamat Marfá R, Benito Ysamat A, Espejo Pérez S, Blanco Negro M, Roldán Molina R. Lung disease associated with connective tissue disease. *Radiologia*. 2013;55(2):107–17.
9. Bauer PR, Schiavo DN, Osborn TG, Levin DL, St. Sauver J, Hanson AC, et al. Influence of Interstitial Lung Disease on Outcome in Systemic Sclerosis. *Chest*. 2013;144(2):571–7.
10. Original C, Sha S, Musellim B, Ongen G. La supervivencia en la esclerosis sistémica progresiva con afectación pulmonar: una experiencia de un solo centro en Estambul, Turquía. 2012;1655–61.
11. Hax V, Bredemeier M, Didonet Moro AL, Pavan TR, Vieira MV, Pitrez EH, et al. Clinical algorithms for the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):228–34.
12. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):411–9.
13. Fernández P. Investigación: Análisis de supervivencia. 1995;2:130–5.

14. Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial Lung Diseases in Developing Countries. *Ann Glob Heal*. 2019;85(1):1–14.
15. Dra P, Lidia M. CONSENSO SOBRE ESCLERODERMIA. 2015;
16. Nitsche A. Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reum Clinic*. 2012;8(5):270–7.
17. Muñoz-García A, Leruite-Martín I, Molina-Mora M, Cabrera-Bueno F. Valoración del paciente con disnea aguda. *Medicine (Baltimore)*. 2009;10(35):2365–8.
18. Tapia Rodrigo, Andrade Cristian, Gonzáles Hugo. Enfermedad pulmonar intersticial difusa: revisión. *Rev Chil Med Intensiva*. 2006;21(2):87–96.
19. Allevato PMA, Donatti DLB. EDUCACIÓN CONTINUA MOFETIL MICOFENOLATO. 2006;
20. Muñoz Gil S, Senabre Gallego JM, Román Ivorra JA. Protocolos de tratamiento intravenoso en Reumatología. *Enfermedades Reum SVR*. 2013;(1):1013–47.
21. World Medical Association. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *BMJ [Internet]*. 2013;(1):1–9.
22. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis : data of a French multicenter cohort , systematic review , and meta- analysis of the literature. 2019;1:1–12.
23. Li X, Qian Y, Liu N, Mu R, Zuo Y, Wang G, et al. Survival rate , causes of death , and risk factors in systemic sclerosis : a large cohort study. 2018;
24. Hu S, Hou Y, Wang Q, Li M, Xu D, Zeng X. Prognostic profile of systemic sclerosis : analysis of the clinical EUSTAR cohort in. 2018;1–9.
25. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-elstein L, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. 2018;1–9.
26. Ich ÉRICR, Oulet JEANIG, Aymond YVESR, Enécal JEANUCS. Predicting Mortality in Systemic Sclerosis Analysis of a Cohort of 309 French Canadian Patients with Emphasis on Features at Diagnosis as Predictive Factors for Survival. 2002;81(2):154–67.
27. Strickland G, Pauling J, Cavill C, Shaddick G, Mchugh N. Mortality in systemic sclerosis — a single centre study from the UK. 2013;

28. Elisabet S, Batista R, Rivas R, li C, Montada E, Iii C, et al. Revista Cubana de Reumatología Supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica en la provincia de Holguín Survival in patients with Systemic Sclerosis at Holguín ' s Province. 2017;65–72.
29. Sha S, Cigdem WZ, Musellim B, Ongen G. Survival in progressive systemic sclerosis with pulmonary involvement : a single-center experience in Istanbul , Turkey. 2012;1655–61.

## 1. ANEXO

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA COMO FACTOR ASOCIADO A SOBREVIDA A CINCO AÑOS EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

N° FICHA		
N° DE HISTORIA CLINICA		
EDAD		
SEXO	Femenino ( )	Masculino ( )
DX DE ESCLERODERMIA	SI ( )	NO ( )
FECHA DE DIAGNOSTICO DE SSC		
DX DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA	SI ( )	NO ( )
FECHA DE DIAGNOSTICO DE IDL		
FECHA DE DECESO Y CAUSA	FECHA : SSC ( ) SSC – IDL ( ) OTRAS ( )	
Tipo de esclerodermia	Difusa ( )	Limitada ( )
Fenómeno de Raynaud	SI ( )	NO ( )
Disnea de esfuerzo	SI ( )	NO ( )
Patrón en TAC	Vidrio esmerilado ( )	Panal de abeja ( )
Antitopoisomerasa Tipo I	SI ( )	NO ( )
Tratamiento con ciclofosfamida	SI ( )	NO ( )
Tiempo de tratamiento y dosis	Tiempo:	Dosis:
Tratamiento con micofenolato	SI ( )	NO ( )
Tiempo de tratamiento y dosis	Tiempo:	Dosis:
Tratamiento con rituximab	SI ( )	NO ( )
Tiempo de tratamiento y dosis	Tiempo:	Dosis: