



PROYECTO 2020 REGISTRO EPIMAR. SAR-AAMR

1.INTRODUCCIÓN	2
2.JUSTIFICACIÓN MÉDICA	2
¿POR QUÉ UN REGISTRO?	3
¿POR QUÉ EPIMAR?	3
PREGUNTAS QUE PRETENDEMOS RESPONDER	4
3.OBJETIVOS	5
3.1 OBJETIVO PRIMARIO	5
3.2 OBJETIVOS GENERALES	5
3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
4. CONSIDERACIONES ÉTICAS.	6
5. MATERIALES Y MÉTODOS	6
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	6
5.2 POBLACIÓN	7
5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	7
5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	7
5.5. RECLUTAMIENTO	8
5.6 VARIABLES	9
5.6.1 VISITA BASAL	9
5.6.3 VISITA ANUAL	16
6. REGISTRO	22
7. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	22
8. FARMACOVIGILANCIA	23
9. REPORTE Y PUBLICACIONES.	24
10.BIBLIOGRAFÍA	25

1.INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) constituyen un grupo de trastornos caracterizados por inflamación y/o fibrosis del parénquima pulmonar. En la fisiopatología intervienen mecanismos inflamatorios y/o fibrosantes con diferente magnitud e impacto en la progresión de la injuria pulmonar. En los últimos años, con el advenimiento de nuevas herramientas diagnósticos y opciones terapéuticas, es imprescindible la evaluación multidisciplinaria, ya que, optimiza la interpretación de cada caso y la calidad asistencial de estas patologías ¹⁻⁵.

Las EPI de mecanismo autoinmune (EPI-Ai) vinculadas a una enfermedad de tejido conectivo (ETC) incluyen a la artritis reumatoidea (AR), esclerosis sistémica (ES), miopatía inflamatoria idiopática (MII), lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad mixta del tejido conectivo(EMTC).

Recientemente se han reconocido ciertas EPI-Ai con rasgos clínicos, serológicos y radiológicos que sugieren un mecanismo autoinmune, sin ser suficientes para cumplir criterios clasificatorios de una ETC claramente definida. Dentro de este grupo se encuentran la EPI asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (EPI-ANCA) y la neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes (IPAF en inglés), cuyos criterios clasificatorios se han definido recientemente ⁶⁻⁸.

Actualmente solo existe consenso para la identificación y el manejo de la EPI asociada a ES ⁹. En las demás EPI-Ai, toda estrategia de screening, diagnóstico, tratamiento y seguimiento suele ser realizada a criterio del equipo tratante, ya que, no hay guías con respecto al seguimiento e indicación de tratamiento inmunosupresor y/o antifibrótico. En el horizonte de las EPI-Ai se encuentran aún muchos interrogantes que deberán ser respondidos a medida que surja evidencia de mejor calidad proveniente de estudios con mayor número de pacientes y mejor diseño metodológico.

2.JUSTIFICACIÓN MÉDICA

¿POR QUÉ UN REGISTRO?

Los ensayos clínicos randomizados no siempre reflejan el escenario de la vida real **dado que las EPI-Ai son enfermedades de baja prevalencia**. Los pacientes seleccionados suelen presentar pocas comorbilidades, tienen cierto rango etario y una severidad de la enfermedad predefinida, por lo tanto, no representan a la totalidad de la población afectada por una

enfermedad específica. Los llamados registros de la vida real permiten obtener datos que reflejan la experiencia en la práctica clínica habitual. Estos registros han permitido conocer la asociación entre las características basales de los pacientes y los tratamientos aplicados, la adherencia a los mismos y su impacto en la severidad de la enfermedad y la calidad de vida, ayudando a cerrar las brechas de diagnóstico y tratamiento existentes ¹⁰⁻¹³.

En Argentina y Latinoamérica no hay registros multicéntricos que describen datos de la vida real en lo referente al diagnóstico y manejo multidisciplinario de las EPI-Ai. La recopilación prospectiva de datos esenciales de estos enfermos nos permitirá conocer mejor sus características basales y evolutivas.

¿POR QUÉ EPIMAR?

- El registro EPIMAR (**E**nfermedad **P**ulmonar **I**ntersticial de **M**ecanismo **A**utoinmune de **A**Rgentina) está constituido por un grupo de especialistas multidisciplinar con experiencia en el manejo de las EPI. Fue creado en el año 2016.
- EPIMAR es una cohorte observacional y multicéntrica constituida por **más de 400 pacientes de 37 centros de Argentina** (ver figura 1).
- Está auspiciada por la Sociedad Argentina de Reumatología (**SAR**) y la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (**AAMR**).
- Se planean incluir otros centros latinoamericanos a través de Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (**PANLAR**) y la Asociación Latinoamericana de Tórax (**ALAT**).
- Se presentaron **más de 10 comunicaciones en congresos** nacionales e internacionales, y una publicación **internacional** ¹⁴.
- El registro EPIMAR hasta el presente recopiló datos retrospectivos, principalmente transversales.
- Este proyecto (EPIMAR II) perfeccionará el registro preexistente pautando el **seguimiento prospectivo con visitas estandarizadas predefinidas** para observar la evolución de la cohorte en el tiempo.



Figura 1. Centros participantes del Registro EPIMAR de Argentina

PREGUNTAS QUE PRETENDEMOS RESPONDER

Los estudios observacionales no están diseñados per se para evaluar eficacia terapéutica ni comparar la superioridad de una droga con respecto a otra. Sin embargo, los registros nos permiten contestar importantes preguntas como las siguientes:

- ¿Qué características sociodemográficas tienen los pacientes con EPI-Ai de Argentina?
- ¿Cómo es la evolución clínica, funcional y radiológica de las EPI-Ai tratadas en Argentina por centros especializados?
- ¿Cuál es la conducta médica tomada ante el diagnóstico de EPI en los diferentes estadios de la enfermedad incluyendo los estadios subclínicos?
- ¿Cuál es la frecuencia y las características de los pacientes con fenotipo fibrosante progresivo asociado a EPI-Ai?
- ¿Qué parámetros clínicos, funcionales y radiológicos se tienen en cuenta en la vida real a la hora de indicar un tratamiento farmacológico con inmunosupresores?
- ¿Cuáles son los patrones de tratamiento más utilizados?
- ¿Cuales son las características de los pacientes a los que se les indicó terapia antifibrótica en la vida real?
- ¿Qué pacientes presentan progresión funcional a pesar de recibir tratamiento inmunosupresor y/o antifibrótico ?
- ¿Qué accesibilidad existe en la vida real en la aplicación y continuidad de los tratamientos elegidos?
- ¿Cuáles son las características de los pacientes con oxigenoterapia?
- ¿Cuáles son las características de los pacientes derivados a evaluación para trasplante pulmonar?
- ¿Cuál es la mortalidad anual de los pacientes con EPI-Ai en el registro y sus causas?

3.OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMARIO

Describir las características basales sociodemográficas, clínicas, serológicas, funcionales, radiológicas y de tratamiento de los pacientes con EPI-Ai y en el seguimiento a 5 años.

3.2 OBJETIVOS GENERALES

1. Conocer la frecuencia de las EPI-Ai subclínicas y su evolución.
2. Identificar factores de riesgo asociados a la progresión de la EPI-Ai.
3. Caracterizar el subgrupo de pacientes con fenotipo fibrosante progresivo.
4. Describir patrones de tratamientos utilizados con EPI-Ai.
5. Describir los eventos adversos farmacológicos más frecuentes.
6. Evaluar la mortalidad global y los factores asociados a la sobrevida anual y a 5 años.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar los pacientes con EPI asociada a cada una de las patologías autoinmunes más frecuentes, las EPI-ANCA y las IPAF.
2. Describir los patrones de prescripción según patología de base y su presentación clínica.
3. Estudiar los cambios de la función pulmonar en los pacientes tratados con inmunosupresores y/o antifibróticos.
4. Registrar eventos adversos y seguridad a largo plazo asociados al uso de diferentes drogas prescritas.
5. Describir la sobrevida de los tratamientos utilizados.
6. Conocer la accesibilidad a las terapias prescritas.
7. Conocer la frecuencia de utilización de recursos sanitarios.
8. Describir el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida y la actividad laboral.

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El proyecto será sometido a la aprobación del comité de ética de cada centro participante. Este registro se adhiere a los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas de la OPS^{15,16}.

La totalidad de los pacientes que ingresan sus datos al estudio darán su consentimiento informado como requisito de inclusión para participar del estudio. Los investigadores principales de cada centro y los investigadores responsables del registro estarán disponibles para cualquier tipo de consulta.

Este estudio podrá ser avalado y financiado, en cuanto a costos de organización y logística (software y web), por entidades científicas y entidades privadas, lo que será debidamente informado en caso que así suceda.

Los investigadores de cada centro participante podrán recibir algún tipo de remuneración económica por incluir sus pacientes en este estudio. En caso de recibir remuneración económica esto será incorporado en el Consentimiento Informado especificando la fuente de financiación.

Los investigadores se comprometen a la publicación y difusión de los resultados de cada investigación realizada.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El registro EPIMAR tendrá un diseño prospectivo, observacional y multicéntrico.

A partir del año 2021 se comenzará con la inclusión de nuevos pacientes para la cohorte de seguimiento (EPIMAR II). Se incluirán pacientes evaluados y diagnosticados en los últimos 5 años que se encuentran en seguimiento en la actualidad. Serán evaluados en una visita basal y luego anualmente. Los pacientes de la cohorte EPIMAR I que cumplan con los criterios de inclusión podrán ser incluidos en este nuevo registro.

5.2 POBLACIÓN

Pacientes con diagnóstico de EPI-Ai de acuerdo con la evaluación de un equipo multidisciplinario. Los pacientes sin síntomas respiratorios podrán ser incluidos en el registro y serán clasificados como EPI subclínica.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor o igual a 16 años
- Diagnóstico de EPI dentro los últimos 5 años según criterio del equipo multidisciplinario compuesto al menos por un neumonólogo y un reumatólogo, con o sin síntomas respiratorios.
- EPI definida por la presencia de opacidades en vidrio esmerilado y/o consolidaciones peribroncovasculares o del espacio aéreo y/o reticulaciones y/o bronquiectasias por tracción y/o panalización en la tomografía computada de alta resolución (TCAR) en los últimos 12 meses¹⁷.
- Uno de los siguientes tres criterios (ver anexo 1):
 - ETC establecida o en estadio temprano¹⁸⁻³⁰.
 - IPAF de acuerdo a criterios ERS/ATS 2015⁸
 - Positividad de ANCA por inmunofluorescencia confirmado por ELISA, con o sin vasculitis sistémica³¹.
- Espirometría realizada en los últimos 6 meses del ingreso al registro.
- El participante debe firmar el consentimiento informado en forma voluntaria.

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No contar con la posibilidad de cumplir las pautas de seguimiento clínico ni los estudios complementarios requeridos en el protocolo.
- No contar con evaluación multidisciplinaria de los pacientes; considerándose requisito mínimo: un reumatólogo más un neumonólogo.
- EPI asociada a otra etiología NO autoinmune a criterio del equipo multidisciplinario (ej: enfermedades ocupacionales, tóxicos)

5.5. RECLUTAMIENTO

Proceso de selección y reclutamiento de pacientes:

1. Todos los reumatólogos y neumonólogos, miembros de la SAR y de la AAMR serán invitados a participar en el registro mediante eventos científicos, correos electrónicos institucionales, redes sociales, congresos.
2. Los datos serán ingresados en una plataforma on-line.

3. Se deberá contar con evaluación multidisciplinaria, considerándose equipo multidisciplinario a aquel conformado por profesionales de diferentes especialidades siendo requisito mínimo: un reumatólogo más un neumonólogo. Podrán formar parte de este equipo también otros especialidades (radiólogos, anatomopatólogo, un internista con formación y experiencia en enfermedades autoinmunes).
4. Cada centro investigador será responsable de cumplir con los requisitos de evaluación multidisciplinaria y de realizar las visitas pautadas. Los investigadores serán seleccionados y aceptados por los coordinadores de EPIMAR.
5. Para garantizar la homogeneidad y calidad de la información, cada variable del registro tendrá definiciones estandarizadas (ver Anexo 1).
6. El investigador invitará a participar a todos los pacientes que evalúe en forma consecutiva y que cumplan con los criterios de inclusión.
7. Una vez firmado el consentimiento informado se realizará una entrevista en la cual se obtendrá la información basal y se realizará una revisión exhaustiva de la historia clínica. Esta entrevista se realizará en una de las visitas habituales del paciente. Las visitas no modifican la conducta del médico tratante y se realizarán según la situación epidemiológica y la condición clínica del paciente, en forma presencial y/o virtual, consensuando con el paciente.
8. Cada paciente para ingresar al registro deberá contar una TCAR realizada dentro de los 12 meses y espirometría dentro de los 6 meses previos a la visita basal.
9. Un médico especialista en diagnóstico por imágenes con 10 años de experiencia en radiología torácica actuará como revisor único de las imágenes pulmonares e interpretará y determinará, en forma centralizada y ciega, el patrón tomográfico y demás información en cada TCAR en cada caso.
10. El investigador realizará visitas de seguimiento anuales por 5 años (figura 2).

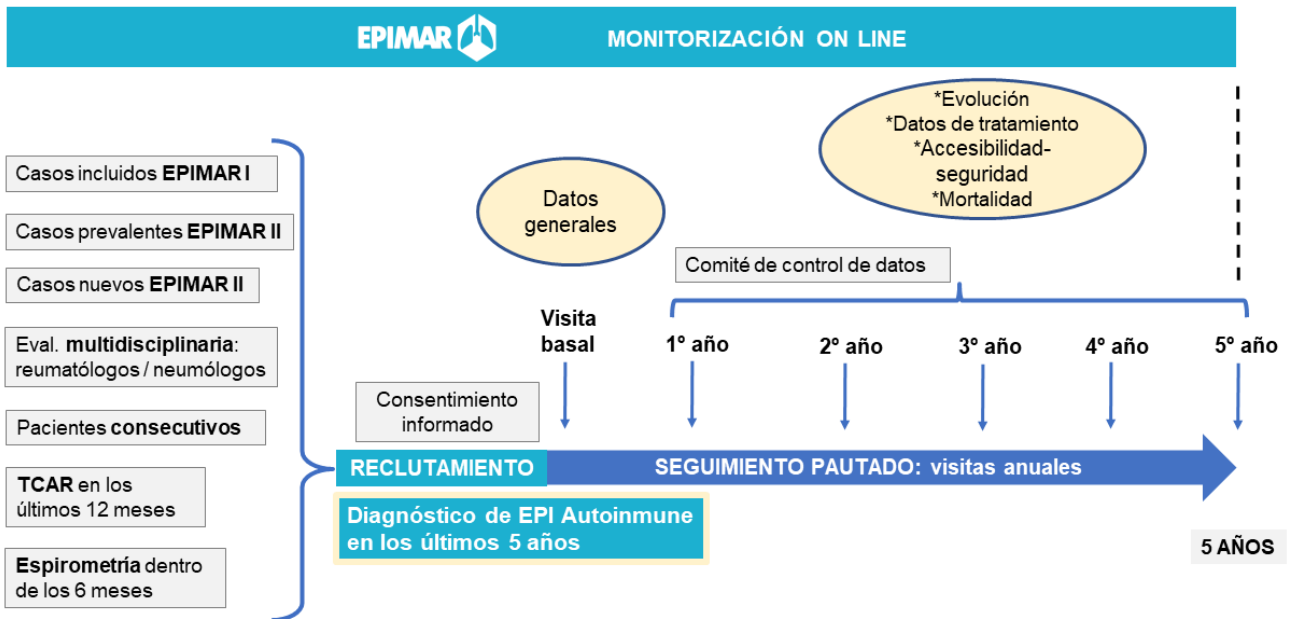


Figura 2. Resumen del proyecto

5.6 VARIABLES

5.6.1 VISITA BASAL

Ver anexo 1

A) Datos socio-demográficos:

A.1 Sexo: F/M/otro

A.2 Fecha de nacimiento

A.3 Etnias:

- Mestizo
- Caucásico
- Afro Latinoamericano
- Otra
- Desconocido

A.4 Cobertura de salud:

- Medicina prepaga/sistema privado de salud
- Obra Social/sindicatos
- PAMI/IOMA/sistema provinciales de salud
- Sector público/ninguna OS

A.5 Certificado de discapacidad: SI/NO

A.6 Años de escolaridad: NUMÉRICO

A.7 Ocupación de riesgo: SI/NO - Sí; describa:.....

Cualquier tipo de ocupación o exposición de larga data que se considere como posible causa de EPI a criterio del neumonólogo (ejemplo: pulmón de criador de paloma, pulmón de granjero, neumoconiosis, exposición a desechos de granos)

A.8 Tabaquismo: SI/NO (presente o pasado / no).

A.9 Intensidad de la exposición medida en pack/year.

A.10 Exposición a droga con neumotoxicidad: SI/NO

En caso de Sí:

- Amiodarona
- Bleomicina
- Nitrofurantoina
- Otra cuál?.....

A.11 Actividad laboral actual:

- Trabajo jornada completa
- Trabajo media jornada por motivo de su patología
- Trabajo medio jornada por otros motivos
- Jubilado
- Discapacitado
- No trabaja

B) Datos temporales:

B.1 Fecha de inicio de los síntomas de EPI (disnea de esfuerzo y/o tos).

*Si el paciente no presentó síntomas respiratorios al momento del diagnóstico de EPI: **tildar celda de enfermedad subclínica.***

B.2 Fecha del diagnóstico de EPI

B.3 Fecha del diagnóstico de la Enfermedad del Tejido Conectivo definida (si hubiese)

C) Datos clínicos:

C.1 Diagnóstico del subgrupo de EPI-Ai:

- EPID asociada a ETC
- IPAF
- EPI- ANCA.

C.2 Diagnóstico de ETC basal:

- Artritis reumatoide(AR)
- Esclerosis sistémica (ES)
- Miopatía inflamatoria idiopática (MII)
- Síndrome de Sjögren (SSJ)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)
- ETC indiferenciada

Se pueden tildar 2 entidades en caso de superposición. El diagnóstico de la ETC de base debe ser realizado por un médico reumatólogo.

*Tildar las manifestaciones ocurridas *en algún momento de la evolución de la ETC.*

C.2a * Artritis Reumatoidea:

- Erosiva: SI/NO
- Compromiso extra articular NO EPI: SI/NO - Cual?:
- Número de articulaciones dolorosas. Al momento del ingreso al registro
- Número de articulaciones inflamadas. Al momento del ingreso al registro
- Eritrosedimentación: numérico. Al momento del ingreso al registro
- VAS del paciente: numérico (de 0 a 100). Al momento del ingreso al registro
- VAS del médico: numérico (de 0 a 100). Al momento del ingreso al registro

C.2b * Esclerosis Sistémica:

- ES sine ED/ ES cutánea limitada/ ES cutánea difusa
- Fenómeno Raynaud: SI/NO
- Capilaroscopia: no realizada/ patrón precoz/ activo/tardío/otro.
- Compromiso esofágico (dilatación, dismotilidad, reflujo severo): SI/NO.
- Compromiso cardíaco: disfunción diastólica/sistólica/derrame pericárdico/taponamiento/evento isquémico/arritmia: SI/NO
- Úlceras digitales: SI/NO
- Crisis renal: si/no

C.2c * Miopatía inflamatoria:

- Dermatomiositis/polimiositis/síndrome antisintetasa/ dermatomiositis amiofática
- Compromiso cardíaco: miocarditis/difunción sistólica/diastólica/derrame pericárdico/evento isquémico/arritmia: SI/NO

C.2d * Síndrome de Sjögren

- Biopsia de glándulas salivales: No realizada/negativa/positiva
- Test de ojo seco (Schirmer, ocular staining score o Verde de lisamina): No realizado/positivo/negativo

- Manifestaciones cutáneas: SI/NO/púrpura/urticaria/petequias/úlceras/nódulos subcutáneos/eritema multiforme/eritema nudoso/eritema anular.
- Linfoma; SI/NO
- Artritis: SI/NO
- Compromiso neurológico: SI/NO/lesiones desmielinizantes/neuritis óptica/neuropatía periférica

C.2e *Lupus eritematoso Sistémico:

- Manifestaciones clínicas (criterios EULAR/ACR 2019): SI/NO; fiebre, alopecia, úlceras orales, lupus cutáneo subagudo o lupus discoide, lupus cutáneo agudo, artritis, delirio, psicosis, convulsiones, pericarditis, pleuritis, leucopenia, trombopenia, hemólisis autoinmune, proteinuria, nefritis tipo II o V, nefritis tipo III o IV.
- SLEDAI al momento del ingreso al registro: NUMERICO
- Daño acumulado (SDI) al momento del ingreso al registro: NUMÉRICO

C.2f *Enfermedad Mixta del tejido conectivo

- Edema de manos
- Sinovitis
- Miositis
- Fenómeno de Raynaud
- Acrosclerosis

C.2g *IPAF:

- Hiperqueratosis digital distal (“manos de mecánico”)
- Úlceras digitales puntiformes
- Artritis, poliartritis o rigidez matinal > 60 minutos
- Telangiectasias palmares
- Fenómeno de Raynaud
- Edema digital inexplicable (manos puffy)
- Rash sobre la superficie extensora digital (signo de Gottron)

C.2h EPI-ANCA:

- Nefropatía asociada a ANCA: proteinuria >500 mg/24 hs, hematuria, elevación de creatinina. Fecha de detección
- Biopsia renal: con semilunas/sin semilunas
- Hemorragia alveolar: si/no. Fecha
- Neuropatía
- Manifestaciones otorrinolaringológicas (ORL)

C.3 Presencia de comorbilidades:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Asma
- Insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial

C.4 Vacunación: Mínimamente vacuna antigripal y anti-neumocócica.

D) Datos serológicos: dato positivo en algún momento de la evolución.

D.1 FAN mediante IFI sobre sustrato de células Hep-2 o corte de tejido positivo sí:

*Título \geq 1:320 para patrones difuso, homogéneo, moteado, o,

*cualquier título para patrones nucleolar, centromérico.

D.2 Factor reumatoideo: considerar como positivo a partir del doble del valor normal superior.

D.3 Anti DNA

D.4 Anti CCP

D.5 Anti-Ro/SSa

D.6 anti-La/SSb

D.7 anti-U1RNP

D.8 anti-Sm

D.9 anti-Scl-70

D.10 anti-Centrómero

D.11 antiARN polimerasa III

D.12 Jo-1

D.13 MDA-5

D.14 PM-SCL

D.15 Ku

D.16 Otros AEM/AAM.

D.17 ANCA por IFI, confirmándose el antígeno MPO/PR3 por ELISA.

E) Parámetros pulmonares y cardiológicos:

E.1 Hipertensión pulmonar: SI/NO

- *Definida por ecocardiograma por medición de presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) > 50 mmHg o índice de excursión sistólica planar del anillo tricuspídeo (TAPSE en inglés) < 18 mm³².
- *Cateterismo cardiaco derecho: tensión arterial media (TAM) en arteria pulmonar > 25 mmHg (GOLD STANDARD)

E.2 Patrón tomográfico de la EPI en la TCAR dentro del año del ingreso al registro:

En la TCAR, los cortes deben ser de un espesor menor a 1.5 mm y se deberán incluir cortes de ventana mediastino.

Las imágenes deberán ser cargadas al sistema y su lectura también será centralizada.

- Neumonía intersticial usual (NIU)
- Neumonía intersticial no específica (NINE)
- Neumonía organizada (NO)
- Superposición NINE- NO
- Neumonía intersticial linfocítica (NIL)
- Fibroenfisema (FE)

Indeterminado (ID)

E.3 Extension tomográfica:

- Menor a 20%
- Mayor a 20%
- Indeterminado

E.4 Engrosamiento o derrame pleural: SI/NO

E.5 Engrosamiento o derrame pericárdico: SI/NO

E.6 Compromiso de la vía aérea (bronquiolitis folicular, nódulos centrilobares, atrapamiento aéreo, bronquiectasias): SI/NO

E.7 Dilatación de arteria pulmonar: SI/NO

E.8 Dilatación esofágica: SI/NO

Datos de espirometría basal: realizada dentro de los últimos 6 meses del ingreso al registro.

El estudio se realizará por técnicos o neumonólogos entrenados en la práctica y se considerará el mejor valor de CVF obtenido. El mismo debe ser consignado como valores absolutos en litros y también como porcentaje del teórico de acuerdo a talla, edad y sexo. Se utilizarán para cálculo de los valores predichos la ecuación de NHANES III (<http://www.cdc.gov/niosh/topics/spirometry/nhanes.html>). Se consignarán la talla y el peso del sujeto.

E.9 Fecha de último estudio funcional

E.10 CVF en valores absolutos (litros): numérico con decimales

E.11 Porcentaje del CVF teórico: numérico

E.12 DLCO en valores absolutos (ml/min/mmHg): numérico con decimales

E.13 Porcentaje del DLCO teórico: numérico

Test de la marcha

E.14 Desaturación de al menos 5% en el test de la marcha: SI/NO

E.15 Metros recorridos: numérico

F) Datos terapéuticos

(Se consideran las drogas utilizadas por mínimo de 3 meses)

- 1 - Ninguna
- 2- Glucocorticoides
- 3- Metotrexate
- 4- Hidroxicloroquina
- 5- Sulfasalazina
- 6- LEflunomide
- 7- Azatioprina
- 8- Micofenolato mofetil / sódico (ácido micofenólico)
- 9- Ciclosporina/ Tacrolimus
- 10- Ciclofosfamida
- 11- Anti TNF (adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab, etanercept)
- 12- Abatacept
- 13- Rituximab
- 14- Tocilizumab
- 15 - Sarilumab
- 16- Tofacitinib
- 17 - Baricitinib
- 18- Upacitinib
- 19- Nintedanib
- 20- Pirfenidona
- Otra cual?

Motivo de la indicación terapéutica:

1- Recibido **exclusivamente** para manifestaciones **EXTRAPULMONARES** de la ETC subyacente.

2- Recibido para tratar manifestaciones extrapulmonares de la ETC subyacente **Y** para la EPI

3- Recibido **exclusivamente** para tratar la EPI

- Fecha comienzo - fecha finalización/continúa

- Motivo de suspensión:

1/Falta de eficacia

2/Completo el esquema (ej: inducción con ciclofosfamida en pulsos)

3/Fue retirada por estar contraindicada por la presencia de EPI

4/Intolerancia/efecto adverso

5/Abandono por voluntad del paciente

6/Falta de provisión de la medicación o imposibilidad de compra por el paciente

7/Pérdida de cobertura de salud

8/Otros:.....

4- Tiempo entre la prescripción del tratamiento por parte del médico y la primera dosis recibida por el paciente (en meses).....(variable numérica)

5- Uso de oxígeno domiciliario

G. Otros datos

G.1 Número de exacerbaciones de EPI en el último año; numérico.

Exacerbación de EPI: definida como progresión de la disnea y/o de la insuficiencia respiratoria en un período de hasta 30 días asociado a la presencia de opacidades nuevas en la TCAR, habiéndose descartado otras causas de deterioro respiratorio como insuficiencia cardíaca, tromboembolismo de pulmón.

G.2 Hospitalizaciones no programadas en el último año y relacionadas a EPI Ai: SI/NO; numérico

G.3 Motivo de internaciones:

- Por infección grave (incluyendo SARS-CoV-2)
- Por evento adverso
- Por exacerbación de la EPI
- Por actividad de la ETC
- Otro

G.4 Tuvo infección por SARS-CoV-2? SI/NO Fecha

G.5 Días de internación no programada en el último año: numérico

- Lugar de internación:

- Sala general
- Terapia intensiva
- Necesidad de asistencia mecánica respiratoria

G.6 En pacientes laboralmente activos; tuvo que interrumpir su jornada laboral por síntomas de EPI ?

- NO
- 1-7 días al año
- 7-15 días al año
- + de 15 días al año

H. Cuestionario de calidad de vida; EQ-5D (VER ANEXO 3)

5.6.3 VISITA ANUAL

I: Manifestaciones clínicas

I.1 En caso de **IPAF** interrogar si se identificó **ETC**: en caso de **SI** aparición de lista

I.2 Cuando existe antecedente de **ETC**; deberá estar clickeada anteriormente:

I.2a * Artritis Reumatoidea

- Erosiva: SI/NO
- Compromiso extra articular NO EPI: SI/NO - Cual?:
- Número de articulaciones dolorosas.
- Número de articulaciones inflamadas.
- Eritrosedimentación: numérico.
- DAS 28 ESD
- VAS del paciente: numérico (de 0 a 100).
- VAS del médico: numérico (de 0 a 100).

I.2b*Esclerosis Sistémica

- ES sine ED/ ES cutánea limitada/ ES cutánea difusa (tildar)
- ESCLERODERMIA: No/acroesclerosis/limitada/difusa
- Fenómeno Raynaud: SI/NO
- Capilaroscopia: no realizada/ patrón precoz/ activo/tardío/otro.
- Compromiso esofágico (dilatación, dismotilidad, reflujo severo): SI/NO.
- Compromiso cardíaco: disfunción diastólica/sistólica/derrame pericárdico/taponamiento/evento isquémico/arritmia: SI/NO
- Úlceras digitales: SI/NO
- Crisis renal: si/no

I.2c*Miopatía inflamatoria:

- Dermatomiositis/polimiositis/síndrome antisintetasa/ dermatomiositis amiopática
- Compromiso cardíaco: miocarditis/disfunción sistólica/diastólica/derrame pericárdico/evento isquémico/arritmia: SI/NO

I.2d *Síndrome de Sjögren:

- Biopsia de glándulas salivales: No realizada/negativa/positiva
- Test de ojo seco (Schirmer, ocular staining score o Verde de lisamina): No realizado/positivo/negativo
- Manifestaciones cutáneas: SI/NO/púrpura/urticaria/petequias/úlceras/nódulos subcutáneos/eritema multiforme/eritema nudoso/eritema anular.
- Linfoma: SI/NO
- Artritis: SI/NO
- Compromiso neurológico: SI/NO/lesiones desmielinizantes/neuritis óptica/neuropatía periférica

I.2e *Lupus eritematoso Sistémico:

- Manifestaciones clínicas: SI/NO/fiebre, alopecia, úlceras orales, lupus cutáneo subagudo o lupus discoide, lupus cutáneo agudo, artritis, delirio, psicosis, convulsiones, pericarditis, pleuritis, leucopenia, trombopenia, hemólisis autoinmune, proteinuria, nefritis tipo II o V, nefritis tipo III o IV.
- SLEDAI: NUMERICO
- Daño acumulado acumulado (SDI): NUMÉRICO

I.2f *Enfermedad Mixta del tejido conectivo

- Edema de manos
- Sinovitis
- Miositis
- Fenómeno de Raynaud
- Acrosclerosis

I.2g *IPAF:

- Hiperqueratosis digital distal (“manos de mecánico”)
- Úlceras digitales puntiformes
- Artritis, poliartritis o rigidez matinal > 60 minutos
- Telangiectasias palmares
- Fenómeno de Raynaud
- Edema digital inexplicable (manos puffy)
- Rash sobre la superficie extensora digital (signo de Gottron)

I.2h *EPI-ANCA:

- ANCA MPO/PR3/ambos
- Nefropatía asociada a ANCA: proteinuria >500 mg/24 hs, hematuria, elevación de creatinina.
- Biopsia renal: con semilunas/sin semilunas
- Hemorragia alveolar: si/no.
- Neuropatía
- Manifestaciones ORL

J. Datos serológicos

J.1 FAN mediante IFI sobre sustrato de células Hep-2 o corte de tejido positivo sí:

*Título \geq 1:320 para patrones difuso, homogéneo, moteado, o,

*cualquier título para patrones nucleolar, centromérico.

J.2 Factor reumatoideo: considerar como positivo a partir del doble del valor normal superior.

J.3 Anti DNA

J.4 Anti CCP

J.5 Anti-Ro/SSa

J.6 anti-La/SSb

J.7 anti-U1RNP

J.8 anti-Sm

J.9 anti-Scl-70

J.10 anti-Centrómero

J.11 antiARN polimerasa III

J.12 Jo-1

- J.13 MDA-5
- J.14 PM-SCL
- J.15 Ku
- J.16 Otros AEM/AAM.
- J.17 ANCA por IFI, confirmándose el antígeno MPO/PR3 por ELISA.

K. Parámetros pulmonares y cardiológicos

K.1 Hipertensión pulmonar: SI/NO

- *Definida por ecocardiograma por medición de presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) > 50 mmHg o índice de excursión sistólica planar del anillo tricuspídeo (TAPSE en inglés) < 18 mm³².
- *Cateterismo cardiaco derecho: tensión arterial media (TAM) en arteria pulmonar > 25 mmHg (GOLD STANDARD)

K.2 Patrón tomográfico de la EPI en la TCAR : seguimiento anual

En la TCAR, los cortes deben ser de un espesor menor a 1.5 mm y se deberán incluir cortes de ventana mediastino.

Las imágenes deberán ser cargadas al sistema y su lectura será centralizada.

- Neumonía intersticial usual (NIU)
- Neumonía intersticial no específica (NINE)
- Neumonía organizada (NO)
- Superposición NINE-NO
- Neumonía intersticial linfocítica (NIL)
- Fibroenfisema (FE)
- Indeterminado (ID)

K.3 Extensión tomográfica:

- Menor a 20%
- Mayor a 20%
- Indeterminado

K.4 Engrosamiento o derrame pleural: SI/NO

K.5 Engrosamiento o derrame pericárdico: SI/NO

K.6 Compromiso de la vía aérea (bronquiolitis folicular, nódulos centrilobares, atrapamiento aéreo, bronquiectasias): SI/NO

K.7 Dilatación de arteria pulmonar: SI/NO

K.8 Dilatación esofágica: SI/NO

Datos de espirometría de seguimiento anual.

El estudio se realizará por técnicos o neumólogos entrenados en la práctica y se considerará el mejor valor de CVF obtenido. El mismo debe ser consignado como valores absolutos en litros y también como porcentaje del teórico de acuerdo a talla, edad y sexo. Se utilizarán para cálculo de los valores predichos la ecuación de NHANES III (<http://www.cdc.gov/niosh/topics/spirometry/nhanes.html>). Se consignarán la talla y el peso del sujeto.

K.9 Fecha de último estudio funcional

K.10 CVF en valores absolutos (litros): numérico con decimales

K.11 Porcentaje del CVF teórico: numérico

K.12 DLCO en valores absolutos (ml/min/mmHg): numérico con decimales

K.13 Porcentaje del DLCO teórico: numérico

Test de la marcha

K.14 Desaturación de al menos 5% en el test de la marcha: SI/NO

K.15 Metros recorridos: numérico

L. Datos terapéuticos

Uso de corticoides

L.1 Dosis acumulada de prednisona o equivalente en primeros 6 meses (mg): numérico

Sumatoria de dosis oral diaria de prednisona o equivalente en primeros 6 meses de tratamiento. No incluir los miligramos de los pulsos endovenosos de esteroides.

L.2 Uso de pulsos de corticoides: SI/NO

Uso de metilprednisolona mayor a 125 mg/día endovenoso o equivalente de dexametasona

L.3 Aquellos tratamientos utilizados previamente;deberían estar clickeados con anterioridad:

*continúa ---> modificó dosis? porque? mejora/estabilidad/falta de respuesta/agrego otro fármaco

* o suspendió?--> motivos de suspensión.

L.4 Se introdujeron nuevas drogas: SI/NO

1 - Ninguna

- 2- Glucocorticoides
- 3- Metotrexate
- 4- Hidroxicloroquina
- 5- Sulfasalazina
- 6- LEflunomide
- 7- Azatioprina
- 8- Micofenolato mofetil / sódico (ácido micofenólico)
- 9- Ciclosporina/ Tacrolimus
- 10- Ciclofosfamida
- 11- Anti TNF (adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab, etanercept)
- 12- Abatacept
- 13- Rituximab
- 14- Tocilizumab
- 15 - Sarilumab
- 16- Tofacitinib
- 17 - Baricitinib
- 18- Upacitinib
- 19- Nintedanib
- 20- Pirfenidona
- Otra cual?

Motivo de la indicación terapéutica:

1- Recibido **exclusivamente** para manifestaciones **EXTRAPULMONARES** de la ETC subyacente.

2- Recibido para tratar manifestaciones extrapulmonares de la ETC subyacente **Y** para la EPI

3- Recibido **exclusivamente** para tratar la EPI

- Fecha comienzo - fecha finalización/continúa

- Motivo de suspensión:

1/Falta de eficacia

2/Completo el esquema (ej: inducción con ciclofosfamida en pulsos)

3/Fue retirada por estar contraindicada por la presencia de EPI

4/Intolerancia/efecto adverso

5/Abandono por voluntad del paciente

6/Falta de provisión de la medicación o imposibilidad de compra por el paciente

7/ Pérdida de cobertura de salud

8/Otros:.....

4- Tiempo entre la prescripción del tratamiento por parte del médico y la primera dosis recibida por el paciente

5- Uso de oxígeno domiciliario

M. Otros datos

M.1 Número de exacerbaciones de EPI en el último año: numérico.

Exacerbación de EPI: definida como progresión de la disnea y/o de la insuficiencia respiratoria en un período de hasta 30 días asociado a la presencia de opacidades nuevas en la TCAR, habiéndose descartado otras causas de deterioro respiratorio como insuficiencia cardíaca, tromboembolismo de pulmón ^{33,34}.

M.2 Hospitalizaciones no programadas en el último año: numérico

M.3 Motivo de internaciones:

- Por infección grave (incluyendo SARS-CoV-2)
- Por evento adverso
- Por exacerbación de la EPI
- Actividad de la ETC
- Otro

M.4 Tuvo infección por SARS-CoV-2? SI/NO Fecha

M.5 Días de internación no programada en el último año: numérico; lugar de internación: sala general, terapia intensiva, necesidad de asistencia mecánica respiratoria

M.6 Su condición laboral cambio en el último año debido a su EPI Ai: SI/NO/No corresponde; Tuve que disminuir mi jornada laboral al 50%; Tuve que dejar de trabajar; No consigo trabajo debido a mi patología

M.7 En pacientes laboralmente activos; tuvo que interrumpir su jornada laboral por síntomas de EPI ?

- NO
- 1-7 días al año
- 7-15 días al año
- + de 15 días al año

M.8 Criterios para trasplante cardiopulmonar: SI/NO

N. Cuestionario de calidad de vida; EQ-5D (VER ANEXO 3)

6. REGISTRO

Será un registro basado en la web, los datos recogidos que se incluirán serán: demográficos, características de la enfermedad pulmonar y de la enfermedad de base, tratamientos pasados y actuales, comorbilidades, entre otras. En cada visita se evaluará además la adherencia a los medicamentos, los eventos adversos, los cambios terapéuticos, la evolución de la enfermedad y las limitaciones funcionales y de la vida cotidiana a través de la realización de cuestionarios autoadministrados a los pacientes.

Todos los datos sensibles o personales de los pacientes serán codificados. Existirá un comité de control de datos para asegurar la calidad de los datos. La codificación será a través de la

asignación de un número al paciente en forma consecutiva según su ingreso en cada centro. Ej Centro 1, paciente 1, será: C1P01.

7. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

El estudio será dirigido y coordinado por la Unidad de Investigación de la SAR, quien realizará los análisis estadísticos y los informes pertinentes.

7.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Como el objetivo primario del estudio son datos descriptivos, no se realizó ningún cálculo del tamaño de la muestra. De igual manera; se estima incluir un número mínimo de 1000 pacientes prevalentes e incidentes durante el primer año, con un seguimiento de 5 años. Nuevos pacientes podrían ser incluidos durante el segundo y tercer año. Si se garantiza el presupuesto para seguir el estudio más allá de 3 años, los centros podrán reclutar nuevos pacientes cada año.

En base a la necesidad de pacientes incidentes, el registro podrá extender la fase de reclutamiento con el objetivo de aumentar la n de pacientes incidentes dentro del registro.

7.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizarán estadísticas descriptivas para describir la población incluida.

La prueba Chi cuadrado o Fisher para las variables categóricas y la prueba t-Student o U de Mann-Whitney para las variables continuas se aplicarán según corresponda para las comparaciones de grupos.

Para comparar las asociaciones entre los tratamientos utilizados y el resultado final de EPI (no progresión/progresión), se utilizará la prueba de Chi cuadrado y si no se cumplen los supuestos, se agruparán las categorías para aplicar los criterios exactos de Fisher prueba.

El análisis de las variables de seguridad será esencialmente descriptivo y no se prevé plantear ninguna prueba de hipótesis.

Se describirán la proporción de eventos adversos en cada fármaco con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. La supervivencia de los medicamentos se evaluará mediante el análisis de Kaplan-Meier, y se comparará entre los medicamentos y las enfermedades utilizando la prueba de log-Rank. Se calculará la probabilidad de la suspensión de los tratamientos a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses de seguimiento con su correspondiente intervalos de confianza del 95%.

Se realizará un análisis de regresión de Cox multivariado para identificar los predictores de supervivencia de las drogas, incluyendo cada una de las drogas y las otras covariables medidas

como la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, la valoración global del paciente, global del médico, el tabaquismo, etc.

Todos los análisis estadísticos se realizarán utilizando el programa estadístico R (versión R 3.6.2).

8. FARMACOVIGILANCIA

Durante el estudio se recogerán todos los datos referentes a eventos adversos farmacológicos. Los investigadores evaluarán la información sobre eventos adversos, embarazos y situaciones especiales en cada visita realizada a los pacientes durante el estudio y los reportará al patrocinador cuando se trate de uno de los medicamentos del patrocinador.

Los investigadores estarán encargados de:

- Transferir a los patrocinadores de manera continua informes eventos adversos serios, uso o abuso de fármacos, informes de exposición a fármacos durante el embarazo.
- Transferir al patrocinador cualquier otra información que pueda sugerir un cambio en el perfil de riesgo-beneficio de el o los medicamentos del patrocinador, y cuando sea necesario, copia de las notificaciones serán reportados al patrocinador dentro de las 24 horas después de conocer el evento, independientemente de la relación con el medicamento en estudio:
- Eventos adversos serios
- Eventos adversos de interés especial. La lista será proporcionada por el patrocinador de cada uno de los medicamentos incluidos
- Embarazos

Los investigadores reportarán nueva información significativa de seguimiento de estos eventos al patrocinador inmediatamente (es decir, no más de 24 horas después de conocer la información).

La nueva información significativa incluye lo siguiente:

- Nuevos signos o síntomas o un cambio en el diagnóstico
- Nuevos resultados significativos de pruebas diagnósticas
- Cambio en la causalidad basado en nueva información
- Cambio en el resultado del evento, incluyendo la recuperación
- Información narrativa adicional sobre el curso clínico del evento

Los investigadores también deberán cumplir con los requisitos locales para reportar eventos adversos serios a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT).

9. REPORTE Y PUBLICACIONES.

La Unidad de Investigación de SAR y los coordinadores del proyecto serán responsables de enviar un informe completo de los datos y resultados primarios y secundarios cada 12 meses a todos los patrocinadores. Los abstract serán presentados en congresos y las publicaciones científicas serán enviadas a los patrocinadores pero no estarán sujetas a la aprobación de los patrocinadores.

10. RESPONSABLES DEL REGISTRO

Coordinadores del proyecto:

Juan Ignacio Enghelmayer. Neumólogo. jiedsn@gmail.com

Vivero Florencia. Reumatóloga. florenciavivero82@gmail.com

Ejecución y monitorización. UNISAR

11. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology* 2016. 21; 245-258.
- 2- Gutsche M., Rosen G., Swigris J. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep* 2013; 1:224–232.
- 3- Fischer A, Streck ME, Cottin V, Dellaripa PF, Bernstein EJ, Brown KK, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(2):182–95.
- 4- Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby T V, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Oct 15;170(8):904–10.
- 5- Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016 Jul;4(7):557–65.
- 6- Kagiya N., Takayanagi N., Kanauchi T. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Resp Res* 2015; 2:1136-58.
- 7- Alba M, Flores-Suárez L, Henderson A. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7): 722–729.

- 8- Fischer A, Antoniou K, Brown K on behalf of the “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD ”. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015.
- 9 - Hoffmann-Vold A, Maher T, Philpot E, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e71-e83.
- 10- Salisbury M, Conoscenti C, Culver D, et al. Antifibrotic Drug Use in Patients with IPF: Data from the IPF-PRO Registry. *Ann Am Thorac Soc* 2020; Jun 23.
- 11- Harari S, Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 420–427
- 12- Wijssenbeek M, Grutters J, Wuyts W. Early Experience of Pirfenidone in Daily Clinical Practice in Belgium and The Netherlands: a Retrospective Cohort Analysis. *Adv Ther* 2015; 32:691–704.
- 13-Caro F, Alberti M, Campins F, et al. Real-Life Experience with Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Argentina. A Retrospective Multicenter Study. *Arch Bronconeumol*. 2019; 55 :75-80.
- 14- Vivero F, Campins F, Lancellotti D, et al. EPIMAR Group. Autoimmune interstitial lung disease in Latin-America. *Clin Immunol* 2019; 199: 52–56
- 15- World Medical Association. Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
- 16- Buenas prácticas clínicas. Documento de las Américas. www.paho.org.
- 17- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
- 18 - Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2569–81.
- 19- Hoogen F van den, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1747–55.
- 20- Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 476–81.
- 21- Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19:65.
- 22- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (First of two parts). *N Engl J Med*. 1975; 292:344–7.

23- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (Second of two parts). *N Engl J Med*. 1975; 292:403–7.

24- Lundberg IE, Tjärnlund, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017;76: 2955-1964.

25-Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010; 138: 1464-74.

26 -Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69: 35-45.

27-Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9): 1725.

28- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–2686.

29- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71: 1400-1412.

30- Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science 1987: 33–40.

31 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1999; 111: 507–13.

32- Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. *RAMR* 2017;4:266-336.

33- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al.. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-75.

34- Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration* 2012; 83:20–7.

