



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Caracterización Clínica y Paraclínica de una  
Cohorte de pacientes con diagnóstico de  
esclerosis sistémica temprana en la ciudad de  
Bogotá que asistieron a la consulta externa de  
la Unidad de Reumatología de la Universidad  
Nacional de Colombia entre 2010 y 2014**

**Diego Javier Martínez Lozano**

**Universidad Nacional De Colombia  
Facultad de Medicina  
Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes  
Bogotá DC, Colombia  
2015**



# **Caracterización Clínica y Paraclínica de una Cohorte de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica temprana en la ciudad de Bogotá que asistieron a la consulta externa de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia entre 2010 y 2014**

**Diego Javier Martínez Lozano**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Reumatología**

Línea de Investigación:  
Esclerosis sistémica - Reumatología

Director:  
DR. Federico Rondón Herrera  
Internista-Reumatólogo  
Docente Posgrado de Reumatología Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional De Colombia  
Facultad de Medicina  
Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes  
Bogotá DC, Colombia  
2015



***(A mi madre y padre quienes con sus esfuerzos siempre inspiraron lo mejor en mi. Por darme ese apoyo y siempre darme el mejor ejemplo de vida.***

***A mis hermanos quienes siempre han apoyado mis decisiones, y quienes con su amor me han dado fuerza para continuar siempre con mis metas***

***A Diana, mi deseo encarnado de superación, de superación, y la mujer que siempre ha logrado sacar lo mejor de mí aun en la más adversa de las situaciones***



## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional que me ha hecho crecer tanto personal como profesionalmente como jamás lo llegué a imaginar.

A los docentes del programa de Reumatología, en especial al Doctor Rondon e Iglesias, por darme la oportunidad de estar aquí, por creer en mi proceso de formación, y especialmente por guiarme por el camino de la excelencia con su ejemplo y dedicación.

A mis compañeros de Especialización, Fernando, Marvin, Javier, Alex, porque siempre fueron -más que colegas- amigos y compañeros de esta travesía.

Por último y con especial afecto a nuestros pacientes, quienes siempre serán nuestra razón de ser y de crecer, porque gracias a ellos y a su fe en nuestro cuidado, veo que cada esfuerzo realizado es bien recompensado con su gratitud.





## Resumen

La esclerosis sistémica es una enfermedad rara del tejido conectivo, que se caracteriza por depósito excesivo de colágeno y fibrosis progresiva de la piel, que puede ser órgano específica. *Objetivo:* Describir el comportamiento clínico y paraclínico de una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica temprana de la Universidad Nacional de Colombia y establecer asociaciones entre las diferentes variables, y de la misma manera evaluar el desarrollo de complicaciones y describir su evolución en un seguimiento a 2 años. Se realizó una serie de casos retrospectiva con datos extraídos de la historia clínica. *Resultados:* De un total de 125 pacientes que cumplían criterios del Colegio Americano de Reumatología y de la Sociedad Europea de Reumatología (ACR/EULAR) para esclerosis sistémica, 30 cumplían criterios EUSTAR para esclerosis sistémica temprana, la edad promedio fue 54 años, 96.6% fueron mujeres. La edad media de diagnóstico fue 52.3 años. El patrón de auto anticuerpos más común fue anti centrómero, todos los pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, al examen físico el hallazgo más común fue edema en manos, adicionalmente todos los pacientes recibieron tratamiento para fenómeno de Raynaud, el tratamiento inmunomodulador más utilizado fue metotrexato (11 pacientes). *Conclusiones:* Se requieren estudios prospectivos que permitan no solo caracterizar la población, sino evaluar la respuesta a los diferentes esquemas de tratamientos propuestos, y el impacto sobre la población colombiana.

**Palabras claves:** Esclerosis sistémica, Esclerosis sistémica temprana, compromiso órgano específico, tratamiento inmunosupresor, escleroderma, Biomarcadores.

## Abstract

Systemic sclerosis is a rare connective tissue disease, characterized by excessive collagen deposition and progressive fibrosis of the skin, which can be specified organ. Objective: To describe the clinical and paraclinical behavior of a cohort of patients with early systemic sclerosis of the Universidad Nacional de Colombia, and partnerships between different variables in the same way and evaluate the development of complications and describe its evolution in track 2 years. A series of retrospective cases with data from medical records was performed. Results: From a total of 125 patients who met the criteria of the American College of Rheumatology and the European Society of Rheumatology (ACR / EULAR) for systemic sclerosis, 30 met criteria for early systemic sclerosis EUSTAR, the average age was 54 years, 96.6% They were women. The average age at diagnosis was 52.3 years. The pattern was more common autoantibodies anti centromere, all patients had positive antinuclear antibodies, the physical examination the most common finding was swelling in hands, all patients received further treatment for Raynaud's phenomenon, the more immunomodulatory therapy used was methotrexate (11 patients). Conclusions: Prospective studies to characterize not only the population, but to assess the response to different treatment schemes proposed, and impact on the Colombian population are required.

**Keywords:** Systemic sclerosis, early systemic sclerosis, organ specific commitment, immunosuppressive therapy, scleroderma, Biomarkers

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen y Abstract</b> .....	<b>IX</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas</b> .....	<b>XIV</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Problema de investigación</b> .....	<b>3</b>
1.1 Pregunta de Investigación.....	3
<b>2. Justificación</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>7</b>
3.1 Objetivo General .....	7
3.2 Objetivos Específicos.....	7
<b>4. Marco teórico</b> .....	<b>9</b>
4.1 Definición .....	9
4.2 Epidemiología .....	9
4.3 Factores ambientales y Genética .....	10
4.4 Patogénesis .....	12
4.5 Manifestaciones Clínicas .....	15
4.6 Criterios Diagnósticos .....	19
4.7 Auto anticuerpos .....	21
4.8 Tratamiento.....	21
<b>5. Metodología</b> .....	<b>27</b>
5.1 Diseño del Estudio .....	27
5.2 Hipótesis Operativas .....	27
5.3 Definición de sujetos del Estudio: .....	27
5.3.1 Criterios de inclusión: .....	27
5.3.2 Criterios de exclusión: .....	28
5.4 Descripción de las intervenciones.....	28
5.5 Procedimientos .....	28
5.6 Conducción del estudio .....	29
5.6.1 Sitio de Investigación.....	29
5.6.2 Archivo de datos y sistematización .....	29
5.6.3 Consideraciones Éticas .....	29
5.6.4 Propiedad Intelectual.....	30

5.7 Plan de análisis .....	30
5.7.1 Recolección de datos.....	30
5.7.2 Clasificación de las Variables.....	30
5.8 Desenlaces.....	32
<b>6. Plan de análisis estadístico.....</b>	<b>33</b>
<b>7. Impacto esperado .....</b>	<b>35</b>
7.1 Impacto Clínico:.....	35
7.2 Impacto en la Educación: .....	35
7.3 Impacto en Ciencia y Tecnología:.....	35
<b>8. Resultados .....</b>	<b>36</b>
8.1 Recolección de la información .....	36
8.2 Descripción de la población .....	37
8.3 Presentación clínica y Hallazgos de laboratorio.....	38
<b>9. Discusión.....</b>	<b>42</b>
<b>10. Conclusiones .....</b>	<b>46</b>
10.1 Conclusiones .....	46
10.2 Recomendaciones.....	47
<b>Bibliografía .....</b>	<b>49</b>

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 4.1</b> Nivel de evidencia en el tratamiento de esclerosis sistémica .....	22
<b>Tabla 5.1</b> Clasificación de las Variables.....	30
<b>Tabla 8.1</b> Características demográficas de los pacientes con esclerosis sistémica temprana.....	38
<b>Tabla 8.2</b> Características clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica temprana.....	39
<b>Tabla 8.3</b> Hallazgos clínicos y de laboratorio posterior a 2 años de seguimiento médico.....	40

## Lista de Símbolos y abreviaturas

### Abreviatura    Termino

SSc	Esclerosis Sistémica
EPI	Enfermedad Pulmonar Intersticial
lcSSc	Esclerosis Sistémica Limitada
dcSSc	Esclerosis Sistémica Difusa
TGI	Tracto Gastrointestinal
ACR	Colegio Americano de Reumatología
EULAR	Liga Europea Contra las Enfermedades Reumatológicas
TGF- $\beta$	Factor de Crecimiento Transformante Beta
SMA	Actina de musculo liso alfa
Th	Linfocito T ayudador
MCP-1	Proteína quimiotáctica 1 del monocito
MIP-1 alfa	Proteína inflamatoria derivada del macrófago 1 alfa
IL	Interleuquina
HLA	Antígeno leucocitario humano
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
ARA-II	Antagonista receptor angiotensina II
MCP	Metacarpo falángica

---

MTP	Metatarso falángica
ILD	Enfermedad Pulmonar Intersticial
MTX	Metrotexate
CYC	Ciclofosfamida
MMF	Micofenolato mofetilo
AZA	Azatioprina
SCT	Trasplante autologo de células madre
ERA	Antagonista de receptores de Endotelina
PDE5i	Inhibidor de fosfodiesterasa 5
IBP	Inhibidor de bomba de protones
mRSS	Escala de Rodnan modificada
IPAH	Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática
PAH	Hipertensión Arterial Pulmonar
DCLO	Difusión de Monóxido de Carbono





## Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad rara del tejido conectivo, que se caracteriza por depósito excesivo de colágeno y fibrosis progresiva de la piel, que puede ser órgano específica. La alteración endotelial, con la inestabilidad vasomotora, con cambios en la permeabilidad y en el grosor de la capa íntima de las arteriolas, sumado al infiltrado mononuclear perivascular están presentes antes de que la fibrosis aparezca, y genere daño en los órganos internos (1). La fibrosis y la inflamación de los órganos internos puede generar falla prematura de los mismos, y subsecuentemente la muerte. Tiene una alta variabilidad de presentaciones clínicas, así como un curso variable entre las diferentes personas, lo que hace muy difícil establecer modelos de predictibilidad sobre el curso de la enfermedad. Se estima una prevalencia entre 3 a 24 pacientes por millón, y una relación mujer: hombre 4:1, no se disponen datos respecto a prevalencia, incidencia en Colombia (2). Histopatológicamente se caracteriza por fibrosis excesiva, depósito de colágeno, y daño micro vascular. Una activación inapropiada del endotelio y de las células musculares lisas, que son la clave en el desarrollo de la enfermedad (3).

Todas las clasificaciones distinguen entre esclerosis sistémica limitada, en la cual las lesiones de piel no se extienden más allá de los codos y las rodillas, comprometiendo la cara, y a forma difusa cutánea, la cual afecta extremidades y torso. Esta clasificación ha sido útil en la clínica, sin embargo no ayuda a definir o comprender las formas tempranas o muy tempranas de esclerosis sistémica.

Los primeros criterios de SSc se desarrollaron desde el año de 1980 por la ACR, los cuales son limitados para el diagnóstico de enfermedad temprana, o en aquellos pacientes que no tienen compromiso pulmonar intersticial, o no evidencia lesiones en piel más allá de los dedos. (4)

Debido a la limitación previamente establecida de los criterios del ACR, LeRoy y colaboradores en el año 2001, proponen nuevos criterios para las formas de esclerosis

sistémica limitada, definiendo por primera vez pre-esclerosis (hoy conocida como esclerosis temprana) (5). De acuerdo con los criterios de LeRoy, los pacientes con formas limitadas de SSc deberían tener fenómeno de Raynaud mas patrón capilaroscópico de esclerodermia y/o auto anticuerpos positivos (6), sin embargo no establece que otros signos, síntomas o pruebas de laboratorio deben ser considerados fundamentales como un criterio de exclusión para esclerosis sistémica limitada. Estos criterios tampoco son apropiados para diagnóstico de esclerosis sistémica temprana, dado que no diferenciaban adecuadamente estados dos entidades, limitando posiblemente un tratamiento temprano, y la prevención de la evolución de la enfermedad y el daño tisular. Hoy en día se promulga la estrategia VEDOSS propuesta por el Dr. Matucci (7), en la cual se trata de establecer un diagnóstico muy temprano de formas preclínicas y establecer tratamientos agresivos de forma temprana, sin embargo esta estrategia aun no esta validada en la mayoría de países, ni tampoco sus criterios diagnósticos, por lo que la mayoría de estudios continua usando los criterios de LeRoy para diagnóstico de esclerosis temprana.

En el presente estudio describiremos una cohorte de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica temprana de acuerdo a los criterios propuestos por LeRoy. En Colombia no se cuenta con información respecto al comportamiento de esclerosis sistémica temprana en nuestra población, considerándose de vital importancia la realización de estudios descriptivos como paso inicial para ampliar el conocimiento que tenemos respecto a la enfermedad y su forma de presentación en la población colombiana.

# 1. Problema de investigación

Se desconoce la frecuencia de esclerosis sistémica temprana en la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia y en el país entero, al igual que en Latinoamérica. No existen estudios, ni datos estadísticos sobre las características de la población de pacientes con Esclerosis Sistémica Temprana, tampoco se conoce que clase de tratamiento se suministra a estos pacientes en cohortes latinoamericanas. Se considera importante poder conocer las características locales de la población, que tratamiento inicial se administra, cual es el compromiso órgano específico en estos pacientes a largo plazo. Es importante definir si los resultados encontrados en otras cohortes de pacientes son similares a la población atendida en la práctica rutinaria de nuestra consulta, para validar posteriormente tratamientos en caso de encontrar grandes diferencias.

El objetivo de este estudio prospectivo será describir las características de la población de los pacientes con esclerosis sistémica temprana en nuestra consulta, y evaluar las diferencias existentes entre los pacientes de nuestra cohorte y otras cohortes del mundo. De esta manera estaremos aportando entonces al conocimiento de la enfermedad, permitiendo el planteamiento de nuevas hipótesis y nuevos proyectos de investigación.

## 1.1 Pregunta de Investigación

¿En los pacientes con Esclerosis Sistémica de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional, que cumplen criterios para esclerosis sistémica temprana, Cuál es la frecuencia de compromiso de órgano blanco, y su relación con el patrón inmunológico, y subtipo clínico?



## 2. Justificación

De acuerdo con los datos de EUSTAR la esclerosis sistémica tiene una prevalencia estimada entre 3 a 24 pacientes por millón de habitantes (en algunas series hasta 235 por millón de habitantes), con una incidencia estimada que puede variar de 6 a 14 pacientes por millón de habitantes dependiendo de la serie (8). Tiene una alta variabilidad de presentaciones clínicas, así como un curso variable entre las diferentes personas, lo que hace muy difícil establecer modelos de predictibilidad sobre el curso de la enfermedad(2). No se disponen datos respecto a prevalencia, incidencia en Colombia.

Dentro del grupo de esclerosis sistémica hoy en día se reconocen 3 subtipos, esclerosis sistémica limitada, esclerosis sistémica difusa, y la que es de nuestro interés esclerosis sistémica temprana (9), entidad que se reconoció por LeRoy en su estudio de 2003 (6), sin embargo solo hasta hace 6 años se han realizado estudios respecto a esta entidad descrita, lo que limita la información relevante, sobretodo en Latinoamérica, donde no tenemos datos respecto a la caracterización clínica de este subgrupo.

Desde el 2008 el Dr. Matucci y colaboradores (7) han centrado sus esfuerzos en el diagnóstico precoz de la esclerosis sistémica, dado que una vez instaurado el proceso inflamatorio y el compromiso órgano específico, el deterioro clínico de los pacientes es cada vez mas evidente, con severa limitación funcional y altas tasas de mortalidad pasado 5 años de la enfermedad (10), resaltando la importancia de un diagnóstico temprano con el fin de impactar en el compromiso órgano específico y por ende en mortalidad.

Poseemos poca información sobre la prevalencia de la Esclerosis Sistémica Limitada y su caracterización clínica y paraclínica en Colombia y Latinoamérica. En Colombia o Latinoamérica no existe una sola publicación relacionada con esclerosis sistémica temprana hasta diciembre del 2015.

Existe la necesidad de conocer más sobre el comportamiento clínico y la severidad en nuestra población para posteriormente consolidar bases investigativas futuras que impacten en la morbimortalidad de esta patología.

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo General**

Describir el comportamiento clínico y paraclínico de una cohorte de pacientes con diagnóstico temprano de esclerosis sistémica, y su evolución con el desarrollo de complicaciones en un seguimiento clínico de 2 años.

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Establecer la frecuencia del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con Esclerosis Sistémica Temprana una cohorte colombiana.
- Evaluar las características clínicas, imagenológicas y pruebas de función pulmonar de los pacientes.
- Describir el patrón de auto-anticuerpos asociados con Esclerosis Sistémica Temprana.





## **4. Marco teórico**

### **4.1 Definición**

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad heterogénea que es caracterizada patogénicamente por 3 condiciones: vasculopatía de pequeño vaso, producción de auto anticuerpos, y disfunción de fibroblastos, lo que conlleva al depósito incrementado de matriz extracelular (11). Las manifestaciones clínicas, y el pronóstico de la enfermedad varía en la mayoría de los pacientes, que va desde engrosamiento de la piel, hasta una gran variedad de compromiso de órganos internos, Los subtipos de esclerosis sistémica pueden ser considerados como esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSc), esclerosis sistémica cutánea difusa (dcSSc), esclerosis sistémica sin compromiso de piel (Esclerosis sistémica temprana) (11).

Esclerosis Sistémica Variedad limitada (lcSSc) es un engrosamiento de la piel que se limita a las extremidades distales (por debajo de los codos y las rodillas) y por encima de las clavículas. La Esclerosis Sistémica Variedad Difusa (dcSSc) es un engrosamiento de la piel que involucra las extremidades proximales y el torso. Tradicionalmente, el desarrollo de la hipertensión pulmonar se considera más probable en pacientes con lcSSc, y el desarrollo de EPI se considera más probable en aquellos con dcSSc (12).

### **4.2 Epidemiología**

La esclerosis sistémica es una enfermedad relativamente rara, cuya incidencia varía de acuerdo al área geográfica, y de acuerdo a las series la incidencia puede variar de 4 a 20 pacientes por millón/año, y una prevalencia estimada entre 30 a 450 casos por millón (13-14). Sin embargo su verdadera incidencia se desconoce, porque muchos estudios se han realizado en pacientes hospitalizados y no en población general. Algunos países han reportado incremento en su prevalencia de 4 habitantes por millón de 1947 a 1952, hasta 126 a 250 por millón de 1977 a 1980. La prevalencia y gravedad varía entre las razas, en

Japón se ha informado prevalencia de 7 pacientes por millón de habitantes, mientras que en la comunidad nativa de Estados Unidos (Choctaw) es de 472 por millón. En Islandia una encuesta nacional mostro 3.8 casos por millón (15). Se cree que el incremento de la prevalencia se debe ha que hoy en día se hace diagnóstico mas temprano y se han mejorado las herramientas diagnosticas. Respecto a la relación mujer/hombre, también es un punto que varia de acuerdo a las series, pero se estima una relación 4:1, en algunos casos 2,9:1 (13-14). Respecto a grupos étnicos el único estudio realizado al respecto por Laing y colaboradores en Michigan, evidencio un predominio por mujeres de raza afro descendiente, así mismo como mayor positividad para auto anticuerpos especialmente Anti Scl 70, con un promedio de positividad promedio del 38% vs 17% en personas de raza caucásica (16). Respecto a grupo etario, se estima que la edad de presentación está entre los 45 y 65 años, sin embargo estas edades pueden ser cambiantes, y cada vez más se hace diagnóstico a edades tempranas, alrededor de los 20 años, siendo de especial importancia que en extremos de la vida, la diferencia entre relación mujer hombre se acrecienta estimándose en algunas series 7:1 (16).

Respecto a supervivencia, en las últimas décadas se ha documentado una considerable mejoría, sobre todo en relación al diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, con el advenimiento de los IECA y ARA-II se ha logrado impactar en mortalidad al prevenir crisis renales y sus complicaciones(18). La sobrevida se estima en un promedio a 7 años dependiendo del tipo de esclerosis sistémica que se diagnostique, puede estar alrededor del 87% en formas limitadas tempranas, 81% a las formas limitadas cutáneas, y 72% en las formas difusas. Esta última puede variar de acuerdo a las series, donde una tasa de sobrevida a 5 años se ha llegado a reportar solo el 68%(19).

### **4.3 Factores ambientales y Genética**

Respecto a factores ambientales y genéticos, se ha demostrado que existe una mayor frecuencia de presentación en esclerosis sistémica en familiares de primer grado. Un estudio realizado por Steen y colaboradores en los años 90 informo de 11 casos entre hermanos y 6 casos entre padres e hijos (20). Adicionalmente es común observar en pacientes con esclerosis sistémica la presencia de familiares con algún otro tipo de enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico e incluso

fenómeno de Raynaud). Desde el punto de vista genético, en la última década se ha logrado relacionar algunos antígenos leucocitarios humanos (HLA) con formas familiares de esclerosis sistémica. En un estudio familiar de 703 casos, se evidenció una afectación mayor en familiares de primer grado, con incremento de 13 veces la probabilidad de desarrollar esclerosis sistémica en comparación con la población general, una concordancia importante de la presencia de auto anticuerpos en gemelos (21). Respecto a la relación con HLA se han establecido relación entre grupo de pacientes con SSc blancos, negros e hispanos con el HLA-DQB1\*0301 (22). El HLA-DRB1\*01, DRB1\*04 y DQB1\*0501 se han relacionado con la positividad de anticuerpos anti centrómero, mientras que HLA Drb1\*11 y HLA-DPB1\*1301 se han relacionado con anticuerpo antitopoisomerasa positivo (23). Respecto a alteraciones genéticas no HLA, se ha visto especial importancia en los genes relacionados con las vías del interferón tipo I e interleuquina 12, en especial documentándose algunas variantes alélicas en IRF5 (Interferón regulatory factor 5) relacionado a las formas difusas de SSc, se han identificado los siguientes haplotipos (rs10488631, rs 2004649, rs4728142) (24). La interleuquina 12 es producida por los fagocitos, y tiene especial importancia en la secreción de interferón gamma, con consecuencias proinflamatorias, llevando a la expansión clonal de células T, lo cual es una piedra angular en la patogénesis de células T autorreactivas. Se han relacionado variantes en el locus de IL12a y SSc (rs77583790) (25).

Desde el punto de vista ambiental, se considera que la exposición a cloruro de polivinilo, resinas de epóxido y solventes orgánicos (tricloroetileno), sílice, implantes de silicón, bleomicina, aceite adulterado (síndrome de aceite tóxico), entre otros, podrían tener un papel importante en la génesis de la esclerosis sistémica en los individuos genéticamente predispuestos, después de la exposición a dichas sustancias (26-27). Sin embargo respecto a implantes mamarios se han realizado estudios de casos y controles, que se resumen en un metanálisis de 9 estudios, donde no lograron establecer relación entre exposición a silicón y desarrollo de SSc (28). Varios estudios experimentales han dilucidado que la exposición a sílice activa las células endoteliales de la microcirculación, las células mononucleares de la sangre periférica y los fibroblastos de la dermis (29).

## 4.4 Patogénesis

Caracterizada por ser una enfermedad heterogénea, donde principalmente se evidencian tres tipos de compromiso (vasculopatía de pequeño vaso, producción de auto anticuerpos, disfunción de fibroblastos), de acuerdo al modelo propuesto por Furst y Clemente, donde se considera que un estímulo ambiental inicial en individuos genéticamente predispuestos, activa el sistema inmunológico generando producción de citoquinas, que producen daño del endotelio, proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno. La liberación de estas citosinas genera una mayor activación del sistema inmunológico perpetuando la respuesta inflamatoria (30).

- **Lesiones Vasculares y disfunción endotelial:** El daño vascular, y en particular la activación de células endoteliales, es uno de los eventos que ocurren mas tempranamente en la historia natural de la SSc, representado clínicamente como el fenómeno de Raynaud y úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (31). Los daños vasculares son el resultado del daño directo o indirecto de la interacción de anticuerpos anti células endoteliales (incrementados en pacientes con SSc). (32)

La disfunción endotelial promueve la vasoconstricción por alteraciones en la secreción de vasoconstrictores endógenos (endotelina-1), y la disminución de la producción del oxígeno nítrico y la prostaciclina. Este fenómeno lleva a la vasoconstricción sobretodo acral, que lleva a hipoxia tisular, y consecuentemente estímulo de producción de VEGF . Este incremento de factores angiogénicos, seguido del decremento de los progenitores de células endoteliales durante el desarrollo de la SSc, es lo que genera las alteraciones del lecho vascular, la aparición de úlceras digitales y consecuentemente la hipertensión pulmonar (33-34). La endotelina 1 juega un rol importante en la fisiopatología de la fibrogénesis, dado que favorece la proliferación de fibroblastos y su diferenciación en miofibroblastos. Adicionalmente al Endotelina 1 tiene un efecto fibrogénico similar al TGF $\beta$ , estimulando la secreción de CTGF, responsable de la producción de colágeno. (35-36).

- **Inflamación y activación del sistema inmune:** juegan un rol importante en la

fibrogénesis de la SSc, ligando el daño endotelial con la fibrosis del tejido (37).

**Inflamación:** La inflamación pulmonar es un proceso celular caracterizado por infiltración de células inflamatorias (Linfocitos T, Macrófagos, Neutrófilos, eosinófilos, células mastocitarias) en el espacio alveolar y en tejido intersticial pulmonar. Estas células inflamatorias inducen fibrosis por la producción de mediadores solubles capaces de iniciar y agravar la inflamación local, posteriormente la activación secundaria de los fibroblastos residentes (38-39).

Las quimiocinas más importantes en este proceso incluyen: Interleuquina 8 (IL-8), proteína inflamatoria derivada del macrófago 1alfa (MIP-1alfa), RANTES (CCL5), y la proteína quimio táctica 1 del monocito (MCP-1 o CCL2), quienes son las responsables de atraer a los linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos a través de las lesiones inflamatorias (40). Estas quimiocinas también pueden producir estimulación local de la fibrosis, a través de la sobreproducción de citoquinas profibróticas, la Interleuquina 6 (IL-6) y el TGF-B (40). Las citoquinas Th2 como IL-4 e IL-5 pueden acrecentar la inflamación y la fibrosis (41).

**Activación del sistema inmune:** Se han encontrado infiltrados en el intersticio de la dermis y en espacios perivasculares, en el intersticio pulmonar y en la superficie epitelial alveolar (42). Monocitos CD14+ y macrófagos en la dermis con marcados de activación y diferenciación (CD163+ o CD204) han sido documentados en estos tejidos, y a su vez estos fenotipos se han relacionado con una alta carga de liberación de citoquinas proinflamatorias y mediadores fibrogénicos (TGF-b) (43). Las células dendríticas también se han documentado en el compromiso intersticial por SSc, se cree que juegan un papel clave en la fisiopatogenia del compromiso intersticial pulmonar por la SSc (44). Las células dendríticas plasmocitoides son y los monocitos derivados de células dendríticas, son la mayor fuente de interferón tipo I, adicionalmente se ha documentado la secreción de CXCL4, cuyos títulos se relacionan con el compromiso de piel y el compromiso pulmonar, y también se considera que puede predecir el compromiso de la enfermedad (45). Durante la activación del sistema inmune adaptativo, hay un desbalance de los linfocitos T CD4+, generando una respuesta Th1/Th2 a favor de la respuesta Th2, perfil que favorece la fibrosis a través de la producción de citoquinas profibróticas (46). Respecto a linfocitos B, la producción de auto

anticuerpos son cruciales para el diagnóstico de formas tempranas de SSc, los anticuerpos anti centrómero y anti topoisomerasa I son claves para el diagnóstico de las formas difusas o limitadas de la enfermedad (47). Respecto a los mecanismos fisiopatológicos se ha hecho especial énfasis en (AECA) anticuerpos anti células endoteliales y (AFA) anticuerpos anti fibroblastos. Los AECA producen apoptosis en médula ósea de las células progenitoras endoteliales, que en SSc, es un fenómeno responsable de la disfunción endotelial, inflamación y la activación del sistema inmune (48). Los AFA son los responsables de la activación fibroblástica en los pulmones en los pacientes con SSc, generando así una sobreexpresión de la molécula de adhesión 1 (ICAM-1) que es un promotor de la comunicación entre las células monocíticas y fibroblásticas, lo que finalmente lleva a la secreción incrementada de citoquinas proinflamatorias como la IL-1a e IL-1b, así mismo como la producción de IL-6 (49). Se han documentado también auto anticuerpos contra la Fibrilina-1 importante en la regulación de la matriz extracelular, una vez se generan estos auto anticuerpos lleva a la estimulación de los fibroblastos de la dermis y generando así un fenotipo fibrótico de la piel (50). La fuerte presencia de células B y la expresión de genes de células B en el intersticio pulmonar de los pacientes de SSc con enfermedad pulmonar intersticial, es un punto adicional que sugiere fuertemente su importante papel en la patogénesis de la SSc (51).

- **Activación de fibroblastos:** Característicamente se ha evidenciado en estudios histopatológicos de lesiones cutáneas de pacientes con SSc un fenotipo miofibroblástico persistente, caracterizado por la expresión de actina de músculo liso alfa ( $\alpha$ -SMA) y la producción excesiva de colágeno y otras macromoléculas de la matriz extracelular (52). Muchos estudios han demostrado la especial importancia de la vía del TGF- $\beta$  en el aumento de la producción del colágeno por los fibroblastos. La producción del colágeno está significativamente correlacionado con el incremento de la expresión de TGF- $\beta$  y sus receptores (TGF- $\beta$ -RI y TGF- $\beta$ -RII), así mismo la co-estimulación por TGF- $\beta$  y PDGF-AA inducen selectivamente proliferación de los fibroblastos en la SSc (53). Se ha visto así mismo que los fibroblastos pueden producir de forma autocrina TGF- $\beta$  que los mantiene activos. Adicionalmente la síntesis excesiva de colágeno contribuye a la persistencia de la inflamación local por

efecto quimiotáctico vías secreción de MCP-1, que promueve la migración de monocitos a través de la barrera endotelial, incrementando el exudado inflamatorio. De la misma manera se ha visto alteraciones en la apoptosis por acumulación de miofibroblatos, son mas resistente a la apoptosis inducida por Fas/Fas-L, en comparación a fibroblastos normales, posiblemente relacionado a la exposición crónica a TGF-b (54).

## 4.5 Manifestaciones Clínicas

La SSc se caracteriza por tener afectación multisistémica y crónica. Las manifestaciones iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, la disnea, y las alteraciones musculo-esqueléticas, las cuales pueden preceder semanas o meses antes de que aparezcan otros síntomas. Uno de los signos iniciales que sugieren la esclerosis sistémica es el compromiso de piel, que inicia con edema no dolorosos de las manos (56).

De acuerdo al compromiso cutáneo, podemos dividir la SSc en: Esclerosis Sistémica Variedad limitada (lcSSc) es un engrosamiento de la piel que se limita a las extremidades distales (por debajo de los codos y las rodillas) y por encima de las clavículas. La Esclerosis Sistémica Variedad Difusa (dcSSc) es un engrosamiento de la piel que involucra las extremidades proximales y el torso. Tradicionalmente, el desarrollo de la hipertensión pulmonar se considera más probable en pacientes con lcSSc, y el desarrollo de EPI se considera más probable en aquellos con dcSSc (57).

El curso de la enfermedad es variable y su actividad es difícil de medir (aun no se poseen instrumentos claros de clinimetría para compromiso sistémico). La esclerosis sistémica difusa es la forma más grave de la enfermedad, tiene el peor pronóstico y en algunas series se estima una tasa de sobrevivida a 10 años de aproximadamente del 40 al 60%, mientras que la forma limitada, tiene una tasa estimada de sobrevivida mayor del 70%. (La enfermedad cardiopulmonar es la principal causa de mortalidad en la forma difusa) (57-58).

- **Fenómeno de Raynaud**

La esclerosis sistémica se caracteriza por disfunción grave en los mecanismos de

regulación vascular, lo cual se ve representado inicialmente por vasoconstricción, esta actividad vasoespástica progresa a la degeneración estructural o la vasculopatía de la microcirculación (59). Este fenómeno se aprecia en el 90% de los pacientes con SSc de acuerdo a las series publicadas, se han descrito algunos patrones de presentación a lo que respecta a subtipo de compromiso cutáneo. En la forma difusa, el fenómeno de Raynaud suele preceder a la afectación cutánea por un año o menos, mientras que en la forma limitada este fenómeno precede por muchos años de evolución, reportándose hasta 10 años previos a desarrollo de compromiso cutáneo de acuerdo a lo publicado por Valentini y Cols. (59).

- **Compromiso Cutáneo**

El compromiso de piel se distingue por tres fases. La primera es edematosa, la segunda es una fase de induración y la tercera se caracteriza por atrofia (59-60). La fase edematosa se debe al depósito de glucosaminoglucanos en la dermis, se caracteriza por edema y disminución de la elasticidad de la piel, estos síntomas se pueden acompañar de prurito. Esta fase puede durar por meses, posteriormente se evidencia endurecimiento de la piel, esta fase de induración aparece durante la evolución de la esclerosis sistémica, y es en esta fase donde la mayoría de los pacientes consultan al médico, por endurecimiento de la piel, disminuye marcadamente la movilidad, evidenciándose disminución de la apertura oral, esclerodactilia y facies inexpresivas, en esta fase se acentúa la sequedad de la piel y el prurito. Ya en la fase atrófica se ve un adelgazamiento epidérmico la piel se observa delgada y suave, el vello no crece, la piel puede tener un aspecto normal (60).

- **Alteraciones Musculoesquelético**

Dentro de las manifestaciones musculoesqueléticas se puede apreciar artralgias y artritis inflamatoria, este puede manifestarse de forma erosiva y no erosiva, aunque la característica de estas erosiones se limita a los extremos de las falanges distales. Las artralgias y las mialgias son uno de los signos más tempranos de la enfermedad. Los tendones y las bursas también se pueden afectar (61). El compromiso muscular puede verse como miopatía o miositis, adicionalmente la inmovilidad se ve representado posteriormente en atrofia muscular, así mismo se puede evidenciar fibrosis que se asocia con elevación de enzimas musculares (62).



- **Compromiso Gastrointestinal**

Dependiendo de las series el compromiso gastrointestinal por SSc puede ser hasta del 90% . Este daño va desde la boca donde se evidencia disminución de apertura oral, enfermedad periodontal, pérdida de dentadura y desnutrición(63). Adicionalmente se ha descrito al esófago como el órgano más afectado (80 a 90% de los casos) y se caracteriza por disfagia, en especial para sólidos. También se ha descrito reflujo gastroesofágico, este último puede relacionarse a esofagitis tanto en las formas sistémicas como limitadas, con complicaciones que pueden derivar de ello como aspiración, tos crónica, disfonía , dolor torácico atípico, entre otros (64). La esofagitis puede ocasionar esófago de Barrett, erosiones, sangrado y estenosis (65). La afectación gástrica se manifiesta por retardo en vaciamiento gástrico, ectasia vascular (estomago en sandía) que pueden asociarse a sangrado digestivo (66). El intestino delgado se caracteriza por dismotilidad, que puede ser asintomática inicialmente, y posteriormente puede causar pseudoobstrucción con dolor abdominal, distensión y vómito, así como desnutrición, diarrea y pérdida de peso cuando esta se hace crónica (64-66). También se ha descrito compromiso colónico con evidencia de alteraciones en la motilidad que clínicamente se manifiesta como estreñimiento, distensión abdominal y dolor. A nivel anal se ha descrito insuficiencia del esfínter anal interno, prolapso rectal. A nivel hepático se ha descrito cirrosis biliar primaria, Hepatitis autoinmune (64-66).

- **Compromiso Pulmonar**

El compromiso pulmonar se manifiesta en la gran mayoría de los pacientes, junto al compromiso cardíaco cuando la enfermedad progresa, siendo una de las principales causas de mortalidad en el grupo de pacientes con SSc. Las manifestaciones más importantes son la fibrosis pulmonar intersticial, y el daño vascular representado por la hipertensión arterial pulmonar (67). La disnea de esfuerzo y la tos seca son los síntomas más frecuentes relacionados. La enfermedad pulmonar intersticial es más común en las formas difusas de SSc, la hipertensión pulmonar puede aparecer en el 15% de los pacientes con SSc difusa y en el 10% de los pacientes con SSc limitada (67-68), sin embargo en fenotipo CREST se puede ver hipertensión arterial pulmonar de acuerdo a las series entre el 35 a 80% de los casos (68). El curso de la enfermedad es variable, una tercera parte de los pacientes tienen una forma grave y progresiva de la enfermedad (67-68).

Tradicionalmente, el desarrollo de la hipertensión pulmonar se considera más probable en pacientes con lcSSc, y el desarrollo de EPI se considera más probable en aquellos con dcSSc (58,67,68). En el estudio pulmonar de Escleroderma, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de alveolitis en TACAR entre lcSSc y dcSSc, lo que sugiere que todos los pacientes con SSc están en riesgo de enfermedad pulmonar intersticial (69). Los pacientes con EPI asociada a esclerosis sistémica tienen una alta frecuencia de episodios de reflujo gastroesofágico tanto ácido como no ácido y alto número de episodios de reflujo que alcanza el esófago proximal. El grado de fibrosis pulmonar en la TACAR se correlaciona con episodios de reflujo gastroesofágico, soportando una asociación entre el reflujo y la fibrosis. (70).

El desarrollo de la hipertensión pulmonar es una complicación bien descrita en esclerosis sistémica. En la EPI asociada a esclerosis sistémica, la hipertensión pulmonar es probablemente el resultado de la destrucción progresiva de la vasculatura pulmonar, fibrosis y remodelación vascular inducida por hipoxia. Los años de supervivencia 1, 2 y 3 años para estos pacientes es del 71%, 39% y 21%, respectivamente (71). Aunque las intervenciones terapéuticas para la hipertensión pulmonar en la esclerosis sistémica han sido probados, muchos ensayos excluyeron a los pacientes con EPI. Por lo tanto, hasta hace poco, se sabía muy poco acerca de las características clínicas y opciones de tratamiento para los pacientes con EPI-SSc e hipertensión pulmonar.

- **Compromiso Cardíaco**

Caracterizada por una amplia gama de presentaciones, sin embargo estas manifestaciones se hacen tardías cuando la enfermedad ha progresado, y generalmente se relacionan con un mal pronóstico (72). Las manifestaciones comúnmente se ven descritas como disnea, dolor torácico anginoso y trastornos del ritmo, que pueden ser la manifestación clínica del compromiso cardíaco por fibrosis. La pericarditis, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar también son manifestaciones de enfermedad cardíaca (73). El compromiso miocárdico es más común en la forma difusa de la SSc, especialmente cuando se documenta compromiso miopático. Algunos estudios postmortem han documentado pericarditis en el 30 a 70% de los casos (73). Sin embargo a pesar de estos hallazgos el dolor torácico isquémico no es muy frecuente. El fenómeno de Raynaud se puede acompañar de alteración de la contracción ventricular de forma

temprana, lo cual puede estar relacionado con vasoespasmo coronario (72-73). Se han documentado arritmias y trastornos de conducción, en especial bloqueos de rama derecha del haz de his que se relacionan con disfunción ventricular, y tienen peor pronóstico (73).

- **Compromiso Renal**

La crisis renal se ha relacionado principalmente en los pacientes con SSc difusa de progresión rápida y agresiva. Se caracteriza por hipertensión maligna con encefalopatía, hiperreninemia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal de rápida instauración (74). Previamente al advenimiento de los IECA el 10% de los pacientes tenían crisis renal, y el 80% se desencadenaba durante los primeros 4 años de enfermedad (74-75). El patrón de compromiso tubulointersticial es el patrón predominante durante las crisis renal, sin embargo la proteinuria también puede verse con dosis altas de D-penicilamina, tratamiento que está descrito para el compromiso cutáneo de la esclerosis sistémica (75).

## 4.6 Criterios Diagnósticos

- **Criterios ACR 1980 (76)**

- Criterio Mayor:
    - Escleroderma proximal : endurecimiento simétrico de la piel de los dedos y en forma proximal a las articulaciones metacarpo-falángicas (MCP) y metatarso-falángicas. Los cambios pueden afectar toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco.
  - Criterio menor:
    - Esclerodactilia
    - Cicatrices digitales o pérdida de tejido en el pulpejo de los dedos
    - Fibrosis pulmonar bibasal (Patrón reticulonodular).
- 1 criterio mayor o 2 criterios mejores clasifica para SSc.

- **Criterios ACR/EULAR 2013 (9)**

- Engrosamiento de la piel proximal a MCP (9 puntos)
- Engrosamiento de piel de los dedos
  - Dedos en salchicha (2 puntos)
  - Esclerodactilia (4 puntos)

- Lesiones en dedos
  - Úlceras (2 puntos)
  - Cicatrices en picadura “pitting” (3 puntos)
- Telangiectasias (2 puntos)
- Anormalidad en capilares de la uña (2 puntos)
- Hipertensión pulmonar o Enfermedad pulmonar intersticial
  - Hipertensión arterial pulmonar (2 puntos)
  - Enfermedad pulmonar intersticial (2 puntos)
- Fenómeno de Raynaud (3 puntos)
- Anticuerpos relacionados con SSc (3 puntos)
  - Anti centrómero
  - Anti-topoisomerasa 1
  - Anti-RNA polimerasa III

Si el compromiso de piel proximal a MCP no está presente, una puntuación  $> 0$  = a 9 clasifica como SSc

- **Criterios de LeRoy para diagnóstico de Esclerosis Sistémica Temprana (5)**

- Fenómeno de Raynaud, objetivamente documentado por
    - Observación directa por cualquiera de las siguientes:
      - Palidez (blanqueamiento demarcado de la piel acral)
      - Cianosis ( oscurecimiento azulado, que desaparece con el recalentamiento)
      - Sufusión (enrojecimiento demarcado)
    - Medido directamente en respuesta al frío
      - Recuperación tardía después de cambios al frío
      - Test Nielsen o equivalentes
  - Sumado a:
    - Capilaroscopia del lecho ungüéal anormal (consistente en dilatación o áreas avasculares)
- Ó
- Auto anticuerpos selectivo para SSc (Anti centrómero, anti-topoisomerasa I, anti-fibrilarina, anti PM-Scl, anti-fibrina o anti RNA

polimerasa I o III en títulos 1:100 o mayores)

## 4.7 Auto anticuerpos

Se estima que el 90% de los pacientes con SSc dependiendo de la serie, pueden ser positivos para anticuerpos antinucleares, cuyo patrón más común es el moteado, seguido posteriormente del homogéneo y antinucleolar. En 20% se puede evidenciar anti-RNP positivo y el factor reumatoide se ha reportado positivo hasta en el 30%. Los anticuerpos antitopoisomerasa I o anti Scl-70 se encuentran presentes en el 30% de los pacientes, especialmente en la forma difusa. Los anticuerpos anti centrómero tienen una especial relación con el fenotipo CREST en donde se ha documentado positividad hasta en el 70 a 80 % de los casos de acuerdo a las series evaluadas (77). El valor predictivo de compromiso de órganos internos por los auto anticuerpos cobra especial importancia en las últimas dos décadas, siendo así claro que los Anti Scl - 70 y Anti RNA polimerasa III se relacionan con la forma difusa de SSc (78). Los anticuerpos anti RNA polimerasa III pueden estar presente entre el 3.4 y 23% de todos los pacientes con SSc (79), están asociados con la rápida progresión del compromiso cutáneo, y un riesgo incrementado de presentar crisis renales (9,4 a 59% son positivos para este anticuerpo de los pacientes con SSc y crisis renal) (80), adicionalmente solo el 7% de los pacientes con anti RNA polimerasa III desarrollan ILD (81). Respecto a los anticuerpos antitopoisomerasa se ha relacionado con alto riesgo de desarrollo de ILD (23%, y comparativamente bajo riesgo de crisis renal (10%). La ILD relacionada con estos anticuerpos típicamente empieza muy tempranamente, y es de progresión lenta. Solo el 30% de los pacientes con SSc limitada tienen este anticuerpo positivo (82).

## 4.8 Tratamiento

Debido a la participación de mecanismos inmunológicos en la patogenia de la esclerosis sistémica (infiltración linfocitaria, estimulación por citoquinas y producción de auto anticuerpos) se ha considerado que los fármacos inmunosupresores podrían ser útiles en el tratamiento, sin embargo se debe tener en cuenta que los tratamientos actuales no han logrado un fin curativo para la enfermedad, la evidencia sugiere que el tratamiento debe iniciarse de forma temprana con el fin de disminuir las complicaciones que derivan del compromiso órgano específico, a continuación haremos una breve reseña enfocando

tratamiento a fenómenos específicos

**Tabla 4.1.** Nivel de evidencia en el tratamiento de esclerosis sistémica

Complicación	Tratamiento	Nivel de evidencia	Referencias
Esclerosis Piel	MTX	I	83,84
	MMF	III	85,86
	CYC	I	87,88
	AZA	V	
	Rituximab	III	89,90
	SCT	I	91,92
	Tirosina quinasa	IV	93,94
Enfermedad Pulmonar Intersticial	CYC	I	87,88
	MMF	III	95,96
	AZA	V	
	Rituximab	III	89,90,97,98
	SCT	I	91,92
	Tirosina quinasa	IV	93,94,99
Hipertensión arterial pulmonar	ERA	I	100
	PDE5i	I	101
	Prostanoides	I	102
	Riociguat	I	103
Vasculopatía Digital	CCB	I	104
	ERA	I	105
	PDE5i	I	106
	Prostanoides	I	107,108
Enfermedad Gastrointestinal	IBP	V	
	Prokinéticos	V	
	Antibióticos	V	

- **Enfermedad difusa temprana (Piel y compromiso pulmonar)**

La mayoría de ensayos clínicos se han enfocado en la forma difusa de compromiso cutáneo de la SSc, así como la enfermedad intersticial pulmonar, hay que tener presente que la ILD puede presentarse con o sin compromiso cutáneo y viceversa.

Metroxate: considerado tratamiento de primera línea para el compromiso cutáneo difuso temprano, basado en 2 estudios clínicos (109-110). En un estudio clínico aleatorizado contra placebo de 29 pacientes, con lcSSc y dcSSc de menos de 3 años de duración, se indicó dosis de 15 mg semanales por 24 semanas, evidenciándose mejoría en los puntajes de compromiso de piel ( $p_{0.06}$ ) (83).

Micofenolato: aun no se disponen de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia del MMF en el compromiso cutáneo o pulmonar de la SSc, algunos estudios pequeños sugieren beneficio en su uso, por lo cual las guías de manejo de SSc en el mundo lo consideran una terapia de segunda línea en el tratamiento de compromiso de piel y terapia de mantenimiento en ILD (110). Un estudio de 15 pacientes prospectivo no ciego, evidencio mejoría en el compromiso cutáneo, al igual que en la función pulmonar (95). En un estudio de cohorte retrospectiva de 98 pacientes con dcSSc que fueron tratados previamente con D-penicilamina, evidenciaron una mejoría significativa con la terapia con MMF a los 6 y 12 meses de seguimiento (111).

Ciclofosfamida: Recomendada como primera línea de tratamiento para pacientes con enfermedad concomitante pulmonar y de piel (109-110). El estudio pulmonar de escleroderma (*Scleroderma Lung Study*) fue un estudio doble ciego aleatorizado controlado contra placebo de 158 pacientes, con formas limitadas y difusas de SSc, investigando la CYC para la alveolitis temprana en SSc, donde evidenciaron al primer año de seguimiento una modesta pero significativa mejoría de la capacidad vital forzada (CVF), y una mejoría significativa del compromiso cutáneo medido por la escala modificada de Rodnan, mientras que las escalas del compromiso cutáneo empeoraron en los pacientes con placebo. Al segundo año la mejoría de la CVF no continuo aparentemente, pero si se mantuvo la mejoría de la disnea. (87).

Azatioprina: no se dispone de estudios ciegos aleatorizados, pequeños estudios no ciegos, aleatorizados han sido llevado a cabo, uno de ellos incluye 30 pacientes con forma temprana de SSc, tratando pacientes con 2mg/kg día o 2,5 mg/kg día por 12 meses, seguidos de terapia de mantenimiento con dosis bajas de ciclofosfamida o azatioprina, mostraron una mejoría en el compromiso cutáneo del grupo de la CYC pero no en el de AZA (112). Sin embargo en otro estudio de 13 pacientes con SSc temprana manejados inicialmente con pulsos de CYC por 1 año, y con terapia de mantenimiento

con AZA 100 mg, mantuvo la mejoría del compromiso cutáneo por mRSS, planteándolo como una alternativa de tratamiento cuando se evidencie intolerancia a otras medicaciones (113).

Inhibidores de Tirosina quinasa: Pocos estudios se han conducido al respecto, con estudios en fase 1 y fase 2, han evidenciado resultados ambivalentes y han tenido efectos secundarios considerables. Un estudio fase I/IIa de 20 pacientes con SSc con CVF mejor de 85% y opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía de alta resolución fueron tratados con imatinib 600 mg diarios por 1 año. Hubo una tendencia a mejorar la CVF y el mRSS, pero solo 12 personas completaron el estudio, debido a los efectos secundarios significativos (93). Otro estudio fase II doble ciego evaluó pacientes con SSc difusa con compromiso pulmonar refractario a CYC, se reclutaron 30 pacientes, recibieron dosis bajas de imatinib (200 mg día por 6 meses) evidenciándose estabilización de la enfermedad pulmonar, pero sin impacto sobre el mRSS (114).

Dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de células madre: parece una terapia prometedora para las enfermedades autoinmunes severas, incluyendo SSC. La base de su uso es la eliminación de las células auto reactivas por altas dosis de quimioterapia, seguida de anticuerpos linfoblícticos y radiación corporal total, con el fin de generar un nuevo sistema inmune tolerante a los auto antígenos. El ensayo ASSIST, un estudio doble ciego de fase II, comparó SCT a los 6 meses con pulsos de CYC en 19 pacientes con SSc con compromiso pulmonar y de piel severo (91). Evidenciándose mejoría de mRSS y de la CVF en el grupo tratado con SCT, mientras que el grupo tratado con CYC empeoró el compromiso pulmonar y cutáneo. El estudio fue detenido tempranamente por el beneficio percibido. El grupo ASTIS inició estudios fase II aleatorizado controlado de 156 pacientes con SSC difusa temprana, tratados con SCT o ciclofosfamida mensual por 12 meses, sin embargo el grupo tratado con SCT mostró mayor mortalidad que el grupo de CYC, sin embargo la supervivencia en general y a 5 años de los pacientes que no presentaron complicaciones propias del SCT fue mejor que el grupo de CYC.

Rituximab: esta terapia ha mostrado ser prometedora para el compromiso en piel y pulmonar en una pequeña serie de casos y estudios de casos y controles (89,115). En



un estudio prospectivo de 20 pacientes con dcSSc (16 tratados previamente con CYC), fueron tratados con rituximab, y como resultado se evidencio mejoría significativa del mRSS a 12 meses, así mismo se evidencio mejoría de la CVF y estabilización de la enfermedad en 6 pacientes (97).

- **Hipertensión Arterial Pulmonar**

Aunque la SSc representa el 15-30% de la población con hipertensión pulmonar, este grupo etiológico no tiene casi representación en la mayoría de estudios clínicos que se realizan en este tipo de población, por lo que las recomendaciones de tratamiento en su mayoría se basan en ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH) (116). La terapia dirigida por metas ha cambiado el pronóstico en los pacientes con IPAH, estas metas aún no se han definido para la PAH asociada a SSc. Muchos de los tratamientos se instauran cada vez más temprano y se ha evidenciado que tratamientos más agresivos, mejoran el pronóstico vital. Estos tratamientos incluyen antagonistas de los receptores de endotelina (ERA), inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE5i) y prostanoides (102). Las guías de SSc por consenso recomiendan el uso de ERA en PAH moderada como primera línea, la combinación de ERA y PDE5i se recomienda como terapia de segunda línea . Los prostanoides son indicados de primera línea en casos de PAH severa (110). La ultima evidencia revisada en el tratamiento de PAH sugiere que la terapia combinada es más efectiva, mejorando la capacidad vital, la clase funcional y la calidad de vida (117).

Trasplante pulmonar: es una opción que puede salvar la vida de los pacientes con SSc con compromiso pulmonar severo y/o PAH, pero debe ser bien seleccionado el paciente que puede ser candidato. No debe realizarse en pacientes con dismotilidad esofágica severa (se ha relacionado con altas tasas de rechazo de trasplante), no realizarse en pacientes con falla cardíaca, insuficiencia renal crónica con depuración de creatinina menor de 50, o severa esclerosis de la piel del tórax (118).

- **Vasculopatía Digital**

Las úlceras digitales pueden afectar hasta la mitad de todos los pacientes con SSc, y puede llevar a gangrena y amputación de la extremidad afectada. La prevención de las úlceras y el tratamiento de las úlceras crónicas difiere del tratamiento de las lesiones

agudas. La primera línea de tratamiento para prevenir las úlceras son los bloqueadores de canales de calcio (104), con adición de PDE5i como terapia de segunda línea (110). Los ERAs han demostrado ser útiles en la prevención secundaria de nuevas úlceras digitales, pero no han demostrado ser útiles en la sanación de úlceras ya presentes (119), usualmente considerados terapia de tercera línea. Respecto a las lesiones isquémicas activas, se debe considerar el uso de prostanoídes IV, dado que estudios aleatorizados han demostrado su efectividad en la sanación de úlceras activas (107-108).

- **Artritis Inflamatoria**

El metotrexate es recomendado por la mayoría de los expertos como terapia de primera línea para el tratamiento de la artritis inflamatoria asociada a SSc, sin embargo bajas dosis de corticoide (menos de 10 mg día de prednisolona) y la hidroxicloroquina también han sido recomendados (110).

- **Manifestaciones Gastrointestinal**

El tracto gastrointestinal es la manifestación más común de compromiso extracutáneo de la SSc, esta presente en alrededor del 90% de los pacientes (65). No hay tratamientos específicos para la SSc; sin embargo dada la naturaleza de las complicaciones, los pacientes deben ser remitidos al gastroenterólogo para desarrollar un plan de manejo. El esófago es comúnmente comprometido, evidenciándose dismotilidad esofágica que se manifiesta como disfagia y reflujo gastroesofágico, siendo recomendable el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) como primera línea de tratamiento, 2 veces al día, o en terapia dual con bloqueadores de H<sup>+</sup> en aquellos casos de reflujo refractario. Los agentes prokinéticos como la metoclopramida, octreotido y domperidona son usados para manejo de dismotilidad esofágica en reflujo gastroesofágico refractario debido a retraso del tránsito gástrico (120).

## **5. Metodología**

### **5.1 Diseño del Estudio**

Estudio observacional, descriptivo de serie de casos que incluirá pacientes con Esclerosis Sistémica Temprana que fueron atendidos en la consulta externa de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional (Hospital Simón Bolívar, Hospital San Carlos, Hospital El Tunal).

### **5.2 Hipótesis Operativas**

Debido a la naturaleza del estudio (Observacional, descriptivo, Serie de casos) este tipo de hipótesis no aplica

### **5.3 Definición de sujetos del Estudio:**

Se incluirán los pacientes que cumplan los criterios de LeRoy para diagnóstico de esclerosis sistémica temprana que asistan a la consulta externa de la unidad de reumatología de la Universidad Nacional de Colombia en las siguientes instituciones: Hospital San Carlos, Hospital El Tunal, Hospital Simón Bolívar; entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014

A estos pacientes se les aplicara los siguientes criterios de elegibilidad:

#### **5.3.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años
- Disponibilidad de historia clínica en el sistema de historias clínicas de cada institución.
- Que cumpla con los criterios diagnósticos de esclerosis sistémica de la American College of Rheumatology del 2013 en algún momento del seguimiento.

- Que tengan valoraciones clínicas por el servicio de reumatología de la universidad nacional en los meses 0, 12 y 24.

### **5.3.2 Criterios de exclusión:**

Se excluirán pacientes con diagnósticos adicionales de:

- Enfermedad Pulmonar Intersticial Idiopática.
- Lupus Eritematoso Sistémico
- Artritis Reumatoide
- Síndrome de Sjögren
- Exposición a contaminantes ambientales.
- Infección Respiratoria Baja.
- Asma.
- EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).
- VIH.
- Neoplasia Maligna.

## **5.4 Descripción de las intervenciones**

Teniendo en cuenta la naturaleza de este estudio no se realizarán intervenciones sobre los pacientes incluidos en la muestra. Dentro del análisis propuesto en el estudio se efectuará una descripción sobre los diferentes tratamientos inmunosupresores que hayan recibido los pacientes.

## **5.5 Procedimientos**

Los investigadores revisaran bases de datos del servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes de la universidad nacional de Colombia, se identificarán los pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis sistémica temprana.

Con esta información inicial se procederá a revisar las historias clínicas de los pacientes correspondientes en el sistema de historia clínica de cada institución para definir cuáles de ellos cumplen con criterios de elegibilidad.

## **5.6 Conducción del estudio**

### **5.6.1 Sitio de Investigación**

El estudio será realizado en los sitios de práctica de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia (Hospital San Carlos, Hospital Simón Bolívar y Hospital El Tunal), se revisarán historias clínicas disponibles en el sistema, y de ser necesario se revisaran historias en el archivo físico dado que es posible encontrar historias clínicas en físico y no electrónicas.

### **5.6.2 Archivo de datos y sistematización**

Los datos serán tomados de las historias clínicas en el instrumento diseñado para tal fin. Esta información se almacenará en bases de datos de Excel que permanecerá en el computador portátil de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, disponible para todo el equipo de investigación (no para el público en general)

Los Instrumentos en físico se almacenarán en un archivador físico.

### **5.6.3 Consideraciones Éticas**

El presente estudio es un estudio descriptivo retrospectivo sin ningún tipo de intervención. El estudio se llevó a cabo teniendo en cuenta la normatividad internacional (Declaración de Helsinki) y los parámetros establecidos en la resolución N° 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en humanos. Por ser un estudio donde no se realizaron intervenciones o procedimientos adicionales a los pacientes, se considero desde la perspectiva ética de riesgo mínimo.

El manejo de la historia clínica y demás información recolectada se realizó bajo las más estrictas normas de confidencialidad previa autorización del comité de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia en estudios previos realizados en esta línea de investigación.

El presente estudio no pretende evaluar recursos profilácticos tampoco terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis sistémica temprana. Los pacientes continuarán con el esquema de tratamiento sintomático validado en las guías de manejo actual de la esclerosis sistémica.

Los resultados se publicarán en revistas médicas nacionales o internacionales indexadas o en congresos relacionados con el tema.

### 5.6.4 Propiedad Intelectual

La Propiedad intelectual se basa en el acuerdo 035 del 2003 del Concejo Académico de la Universidad Nacional de Colombia y a la Asociación Colombiana de Reumatología.

## 5.7 Plan de análisis

### 5.7.1 Recolección de datos

La información correspondiente a las variables del estudio será consignada en un instrumento diseñado para tal fin (ver instrumento de recolección en Anexo 1) y ésta será posteriormente grabada en una base de datos en formato Excel para permitir el alistamiento de las variables para su posterior análisis estadístico en el programa diseñado para tal fin.

### 5.7.2 Clasificación de las Variables

Tabla 5.1.

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad de medida
Edad	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de SSc	Cuantitativa	Razón	Años cumplidos
Genero	Sexo del Paciente	Cualitativa	Razón	Femenino o masculino
Tiempo de primer síntoma	Meses transcurridos entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico clínico por reumatólogo	Cuantitativa	Razón	meses

Tabaquismo	Consumo activo de cualquier cantidad de cigarrillos	Cualitativa	Nominal	Si o No
Fenómeno de Raynaud	Confirmado por capilaroscopia	Cualitativa	Razón	Si o No
Escala de rodnan modificada	Valor asignado en la historia clínica para evaluar compromiso cutáneo	Cuantitativa	Razón	Valor de 0 a 51
Anticuerpos antinucleares	Valor asignado en historia clínica	Cualitativa	Nominal	Si o No
Anti ScL 70	Valor asignado en la historia clínica en el momento de la valoración	Cualitativa	Nominal	Si o No
Factor Reumatoide	Valor asignado en la historia clínica en el momento de la valoración	Cualitativa	Nominal	Si o No
Cambios Radiológicos	Anormalidades en la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) reportadas en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Si o No
Alteración curva flujo volumen	Los valores normales serán definidos como un resultado mayor del 80% del valor teórico y la presencia de un patrón restrictivo, como la disminución de la CVF y VEF1 con una relación VEF1/CVF normal o aumentada.	Cualitativa	Nominal	Si o No
Hipertensión pulmonar	Definida como PSAP >40 mmHg por medición indirecta ecocardiográfica	Cualitativa	Nominal	Si o No
Presión sistólica de arteria pulmonar	Medición indirecta por ecocardiografía	Cuantitativa	Razón	mmHg

## 5.8 Desenlaces

Para fines del análisis descriptivo se consideran como desenlaces clínicos relevantes:

Enfermedad estable: Definida en historia clínica por médico encargado de seguimiento.

Enfermedad en progresión: Definida en historia clínica por médico encargado de seguimiento.



## 6. Plan de análisis estadístico

El análisis de la información se realizará utilizando un Software estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-15.0). La descripción de variables clínicas en cuanto a Edad, sexo, tiempo de diagnóstico, resultado de ANAS y patrón del mismo, ENAS, Factor Reumatoide, anticuerpos anti-citrulinas, presencia y grado de disnea, resultado de espirometría, de la DLCO, hallazgos en la TACAR, se realizará a través de frecuencias relativas, totales y medidas de dispersión.



## **7. Impacto esperado**

### **7.1 Impacto Clínico:**

El diagnóstico tardío de esclerosis sistémica es una condición que genera un gran impacto sobre la morbi-mortalidad en esta población, por esto, determinar la frecuencia de presentación, caracterizar los hallazgos clínicos y paraclínicos una vez se sospeche compromiso pulmonar es más fácil identificar los pacientes que a largo plazo desarrollen una forma severa de la enfermedad y establecer predictores de mal pronóstico para realizar intervenciones tempranas y modificar el curso de la enfermedad lo que representa una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

### **7.2 Impacto en la Educación:**

A través del desarrollo de proyectos de investigación que vinculen estudiantes de pregrado y posgrado en el grupo de investigación de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia se fortalece la generación de talento humano con capacidad crítica e investigativa, formando estudiantes de pregrado y posgrado de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

### **7.3 Impacto en Ciencia y Tecnología:**

Este estudio servirá como base para la realización de otros estudios longitudinales que aporten más sobre este subtipo clínico, establecer factores de riesgo y opciones terapéuticas, que impactaran a futuro sobre la progresión y morbi-mortalidad de la enfermedad.

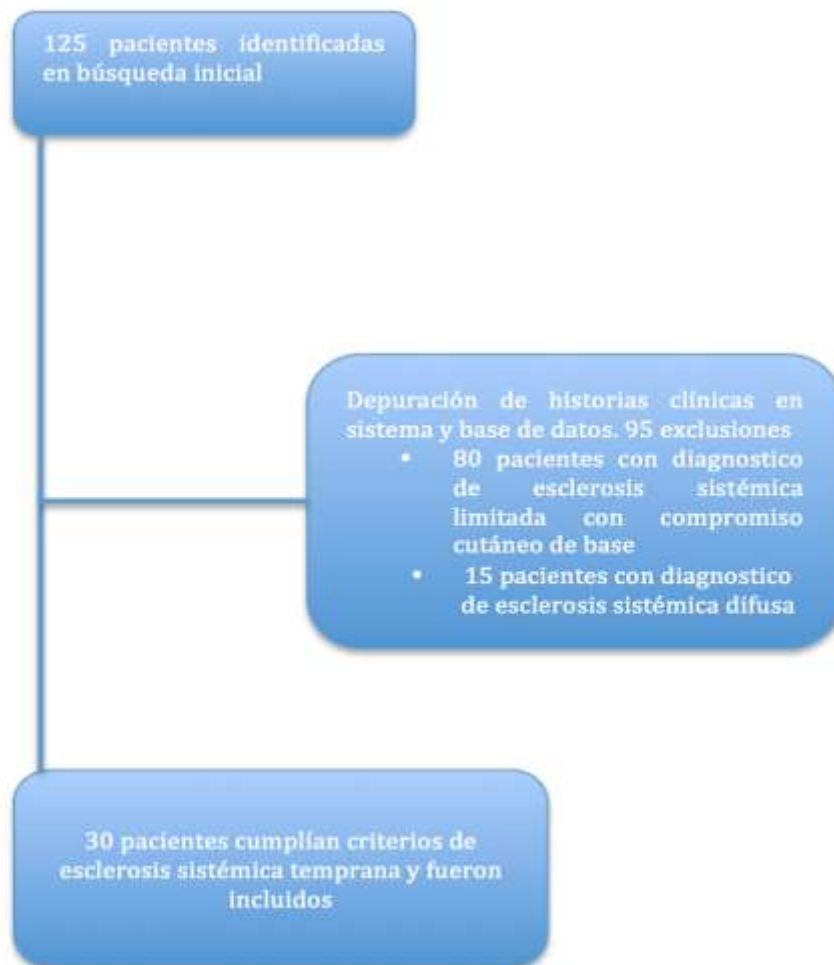
## **8. Resultados**

### **8.1 Recolección de la información**

Se realizó una búsqueda activa en las bases de datos de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional, completándose los datos estadísticos, con las historias clínicas electrónicas en las respectivas instituciones (Hospital El Tunal (Hipócrates 3.1) / Hospital San Carlos (Hospital 2.1.1), así como revisión de historias físicas en las entidades que no contaban con digitalización de las historias clínicas como es el caso del hospital Simón Bolívar.

De los 125 pacientes revisados en las bases de datos, 95 fueron excluidos, de los cuales 80 pacientes cumplían criterios de esclerosis sistémica limitada de acuerdo a criterios ACR 2013, adicionalmente tenían compromiso cutáneo por esclerosis o algún grado de compromiso órgano específico por lo cual fueron excluidos. Adicionalmente se excluyeron 15 pacientes, dado que tenían un compromiso cutáneo más severo, difuso, y con evidencia de compromiso de otros órganos blancos, y que no cumplían criterios para esclerosis sistémica temprana.

Finalmente después de aplicar criterios de inclusión y exclusión, ingresaron al análisis del estudio un total de 30 pacientes.

**Figura 8.1.** Diagrama de inclusión de pacientes.

## 8.2 Descripción de la población

Se incluyeron un total de 30 pacientes, de los cuales 29 (96,7%) fueron mujeres. La edad promedio fue de 54,6 años, la comorbilidad que se presentó con mayor frecuencia fue el hipotiroidismo un total de 8 pacientes (26.6%), seguido de osteoporosis, y artrosis cada uno con 4 pacientes (13.3%).

De los 30 pacientes 4 (13.3%) eran fumadores activos, y adicionalmente 3 (10%) de los pacientes tenían historia familiar de enfermedad reumatológica (Todos referían familiar

en primer grado con artritis reumatoide), podemos apreciar la caracterización demográfica en la tabla 8.1.

<b>Tabla. 8.1</b>	
<b>Características demográficas de los pacientes con esclerosis sistémica temprana</b>	
<b>Edad - años</b>	54,6
<b>Sexo Femenino</b>	29
<b>Sexo Masculino</b>	1
<b>Raza</b>	Latina
<b>Edad promedio de diagnóstico - años</b>	52,3
<b>Tiempo desde el primer síntoma (No Raynaud) - meses</b>	28,4
<b>Comorbilidades</b>	
<b>Enfermedad Cardiovascular</b>	2
<b>Osteoporosis</b>	4
<b>Osteoartritis</b>	4
<b>Dislipidemia</b>	2
<b>Trombosis venosa profunda</b>	1
<b>Hipotiroidismo</b>	8
<b>Hepatitis autoinmune</b>	1
<b>tabaquismo</b>	4
<b>Historia Familiar</b>	
<b>Artritis Reumatoide</b>	3

### 8.3 Presentación clínica y Hallazgos de laboratorio

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían capilaroscopia a su ingreso anormal, que sugerían un patrón de compromiso temprano, de los 30 pacientes, 29 (96,7%) referían presencia de fenómeno de Raynaud al momento de la consulta, al interrogar sobre el tiempo de evolución del mismo encontramos un promedio de 36 meses entre el diagnóstico de esclerosis sistémica temprana y la presentación del fenómeno de Raynaud.

Respecto a otras manifestaciones clínicas se evidenció síntomas secos (xerostomía, xeroftalmia o xerodermia) en 11 pacientes (36.6%), el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas secos y el diagnóstico de esclerosis sistémica temprana fue de 70 meses. Solo un paciente (3.3%) manifestó debilidad muscular, sin embargo no se evidenció clínicamente al examen físico, ni con exámenes complementarios (electromiografía y neuroconducciones), ninguno paciente presentaba compromiso cutáneo, 5 pacientes referían disnea al inicio del estudio (16.6%), el patrón de auto anticuerpos que más se reportó fue anti centrómero 22 pacientes (73.3%) lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), seguido por el patrón nucleolar en 5 pacientes (16.6%), el anti Scl 70 solo fue positivo en el 6.66%, respecto a factor reumatoide llamo la atención su positividad en 5 pacientes de 6 con sinovitis (83%). La media de Rodnan al inicio fue de 1.2, a los dos años de seguimiento fue de 5.8, sin cumplir criterios ACR 2013 de actividad cutánea, dado que Rodnan fue inferior a 14 puntos. (tabla 8.2)

<b>Tabla 8.2. Características clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica temprana</b>	
<b>Características clínicas</b>	
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	29
<b>Meses entre el diagnóstico y la presencia de Fenómeno de Raynaud (meses)</b>	36
<b>Síntomas secos</b>	11
<b>Tiempo promedio entre los síntomas secos (meses)</b>	70
<b>Debilidad Muscular</b>	1
<b>Esclerosis de piel (noacroesclerosis)</b>	0
<b>Disnea</b>	5
<b>Promedio de inicio de la disnea (meses)</b>	28
<b>Escala modificada de Rodnan</b>	
<b>0 meses</b>	1,2
<b>12 meses</b>	4.3
<b>24 meses</b>	5.8
<b>ANAs positivos</b>	30
<b>Centrómero</b>	22
<b>Nucleolar</b>	5
<b>Moteado fino</b>	2
<b>Homogéneo</b>	1
<b>Factor Reumatoide</b>	5
<b>Anti Scl 70</b>	2

<b>Tabla 8.3. Hallazgos clínicos y de laboratorio posterior a 2 años de seguimiento médico</b>	
<b>24 meses de seguimiento</b>	
<b>Esclerodactilia</b>	7
<b>Edema en manos</b>	23
<b>Telangiectasia</b>	15
<b>Poiquiloderma</b>	2
<b>microstomia</b>	4
<b>artralgia</b>	12
<b>sinovitis</b>	6
<b>calcinosis</b>	3
<b>Úlcera Digital</b>	1
<b>Estertores a la auscultación</b>	1
<b>Elevación de transaminasas</b>	1
<b>Daño renal</b>	0
<b>Compromiso esofágico evidenciado por endoscopia digestiva</b>	0
<b>Daño pulmonar radiológico</b>	2
<b>Alteraciones curva V/Q</b>	0
<b>Hallazgos ecocardiográficos</b>	
<b>Hipertensión pulmonar</b>	5
<b>Promedio de presión arteria pulmonar (mmHg)</b>	42,5
<b>Dilatación de ventrículo derecho</b>	1
<b>Disfunción diastólica</b>	5
<b>Úlceras Digitales</b>	1
<b>Tratamiento de Raynaud</b>	30
<b>Terapia Inmunosupresora</b>	
<b>Metrotexate</b>	11
<b>Colchicina</b>	11
<b>D-Pencilamina</b>	11
<b>Prednisolona</b>	7



Finalmente a la siguiente evaluación a los 24 meses, evidenciamos algunos cambios clínicos, 7 pacientes presentaron esclerodactilia (23.3%), el hallazgo mas significativo fue el edema de manos, que se presento en 23 pacientes (76.6%), seguido por la presencia de telangiectasias q se presentaron en el 50% (15 pacientes), como complicación cutánea a los 24 meses un paciente 3.33% presento ulcera digital, 1 paciente se evidencio auscultación pulmonar estertores, sin embargo esta no se correlaciono con las pruebas de curva flujo volumen, aunque si presentaba cambios incipientes en la TAC de tórax de alta resolución. Solo 5 pacientes presentaron hipertensión pulmonar (16.6%). Respecto al tratamiento de fenómeno de Raynaud todos los pacientes recibieron tratamiento con Acido acetil salicílico, Anticalcico y estatina. 11 pacientes (36.6%) de los pacientes recibía metrotexate, un 36,6% D-penicilamina, 36,6% Colchicina, y solo el 23.3% requirió uso de prednisolona. No se presentaron crisis renal o compromiso pulmonar significativo, ni compromiso gastrointestinal en la cohorte de pacientes analizada. (Ver tabla 8.5)

## 9. Discusión

El concepto de pre-esclerodermia (Esclerosis Sistémica Temprana) a cambiado a través del tiempo. Lo que LeRoy y Fine (5) denominaron inicialmente pre-esclerodermia en el año 2001, Koenig (6) posteriormente llamo esclerosis sistémica temprana o esclerosis sistémica definitiva en el año 2008, dependiendo de la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas. Sin embargo hoy en día aun no hay consenso respecto a los criterios diagnósticos de esclerosis sistémica temprana, lo que ha hecho difícil realizar estudios comparativos entre diferentes poblaciones, dado que no tenemos criterios unificados, adicionalmente muchos autores incurren en el error de equiparar la esclerosis sistémica temprana con esclerosis sistémica limitada. Otro aspecto importante a tener en cuenta se relaciona con el hecho que los criterios de LeRoy aun no han sido validados en la mayoría de países. Sin embargo estos criterios son la única herramienta con la cual contamos para hacer diagnóstico temprano de esclerosis sistémica y por ende dar un tratamiento más oportuno.

Nuestro grupo de investigación presenta un estudio descriptivo con el objetivo de caracterizar la población con diagnóstico de Esclerosis Sistémica Temprana, diagnostica y tratada en los diferentes centros de consulta externa a los cuales asistió la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional, durante un periodo de 4 años, e identificar algunos cambios relacionados con el curso natural de la enfermedad.

Las características clínicas de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica temprana de acuerdo a la clasificación de LeRoy del 2001(5) han sido descritas en la literatura internacional, tanto en estudios descriptivos, como de intervención (121-128), sin embargo son muy pocos los estudios realizados al respecto, y no hay criterios unificados para inclusión de pacientes con esclerosis sistémica temprana a pesar de que LeRoy propuso ya hace 14 años una clasificación al respecto. En Colombia no hay datos publicados respecto a estudios realizados en nuestras instituciones.

De nuestra base de 125 pacientes con esclerosis sistémica, 30 cumplían criterios de esclerosis sistémica temprana de acuerdo a lo definido por LeRoy, lo cual representa el 24% de la población de nuestra cohorte, lo cual llama la atención si comparamos con el registro RESCLE/EUSTAR donde representa solamente el 5% de la población (122,123). La media de edad de presentación de la enfermedad en nuestro estudio fue de 54,6 años, que en comparación con la serie de casos del grupo italiano de Valentini y Cols fue mayor (promedio de edad 41 años) (121), mientras que con el grupo EUSTAR fue muy similar a nuestra cohorte(51,7 años) (122). En cuanto a la distribución de género, hubo un mayor porcentaje de mujeres en la población de estudio, que coincide con los datos publicados por el grupo de Valentini y Cols, así mismo como EUSTAR y el registro RESCLE (121,122,123), donde predomina la enfermedad en las mujeres, sin embargo la proporción mujer: hombre difiere entre los diferentes grupos, teniendo así en nuestra cohorte una relación 29:1, la cohorte de Valentini fue de 43:1, la de EUSTAR y en el registro RESCLE no se hace diferenciación como tal de la relación mujer: hombre en la forma temprana de la esclerosis sistémica, y esta es una de las mayores limitantes de los estudios publicados hasta el momento, dado que en su gran mayoría no caracterizan las subpoblaciones de esclerosis sistémica, como es la esclerosis sistémica temprana.

Dentro de las características clínicas al momento del diagnóstico encontramos en nuestra cohorte que la comorbilidad que más se reportaba en el registro de la base de datos era el hipotiroidismo (26.6%), no encontramos datos relacionados con comorbilidades y esclerosis sistémica temprana en la literatura revisada. Respecto al compromiso clínico solo existe un estudio a parte del nuestro que evaluó el compromiso de órganos internos una vez se realizó el diagnóstico de esclerosis temprana este estudio fue conducido por el grupo de Valentini y cols (129), sin embargo este estudio es una cohorte transversal, y no se realizó seguimiento de los pacientes en el tiempo, o al menos no se especifica en el estudio. Donde evaluaron 115 pacientes con fenómeno de Raynaud, pero solamente 19 pacientes cumplían criterios de esclerosis sistémica temprana (Pre-esclerosis), y 51 pacientes cumplían criterios de probable esclerosis (ambos grupos pueden ser considerados como esclerosis sistémica temprana si se aplican los criterios de LeRoy), dentro del grupo de esclerosis sistémica temprana no evidenciaron a su inicio síntomas o signos clínicos de compromiso de órganos internos, mientras que en el grupo de probable SSc evidenciaron 10 pacientes con dedos en salchicha, 3 pacientes con artritis, 17 pacientes con úlceras o cicatrices digitales, 3 pacientes con telangiectasias, 35

pacientes con disfagia, y 19 pacientes con disnea. Al comparar con nuestra cohorte al inicio del reclutamiento solo 5 pacientes referían disnea, y ninguno evidenció compromiso de órganos internos, con leve compromiso cutáneo con un mRSS promedio a su ingreso de 1.2. Respecto a las pruebas de función pulmonar y ecocardiográficas llama la atención que en la cohorte de Valentini evidenciaron alteraciones en la difusión de monóxido de carbono en 7 de los 19 pacientes, en nuestra cohorte no hubo una sola DCLO alterada, Sin embargo si se evidenció hipertensión pulmonar leve en el 16% de nuestros pacientes, aunque este dato no se correlacionó con la presencia de disnea.

Respecto a las características inmunológicas evidenciamos en nuestra cohorte el predominio de anticuerpos anti centrómero, siendo este presente en el 73% de la población, mientras que el anti Scl-70 solo estuvo presente en el 6% de la población, comparado con la cohorte de Valentine los anticuerpos anti centrómero estuvieron presentes en el 52% de los pacientes evaluados, mientras que el anti Scl 70 estuvo presente en el 12%(121-129). No existen estudios que evalúen la presencia de Factor Reumatoide positivo y el desarrollo posterior de artritis en pacientes con esclerosis sistémica temprana, en nuestro estudio evidenciamos 12 pacientes con artralgiyas, de los cuales 6 desarrollaron posteriormente sinovitis durante el seguimiento a 2 años, de los cuales 5 pacientes tenían factor reumatoide positivo.

Por último cabe resaltar que todos los pacientes de nuestra cohorte recibieron tratamiento para el fenómeno de Raynaud, basado en el uso de aspirina, estatinas, ARA II y bloqueadores de canales de calcio. En caso de ser necesario nuestros pacientes recibieron manejo inmunosupresor, lo que al final se vio reflejado en la baja tasa de compromiso de órganos internos, lo que estaría en común acuerdo con la estrategia que vine planteando el grupo de Matucci para manejo de esclerosis sistémica muy temprana (Estrategia VEDOSS) (7), la cual busca minimizar el compromiso de órganos internos mediante un tratamiento agresivo y temprano con inmunosupresores en caso de ser necesario.

Debido a que la búsqueda de los pacientes se realizó a través de bases de datos de la unidad de reumatología, existe un sesgo de selección intrínseco. Muchos pacientes se dificultó el seguimiento por diferentes factores, principalmente sociales y administrativos;

en relación al sistema de salud del país que ofrece poca continuidad de los pacientes en las instituciones de atención.

Con base a este estudio se puede plantear la prioridad que existe de estandarizar y validar los criterios diagnósticos de esclerosis temprana a nivel institucional e idealmente a nivel nacional, para instaurar tratamientos tempranos y minimizar el compromiso órgano específico. Solo así se podrán plantear estudios prospectos para evaluar desenlaces clínicos en la población y definir si los beneficios en la supervivencia encontrados en la literatura con los diferentes esquemas de tratamiento, se aplican a la población colombiana.

# 10. Conclusiones

## 10.1 Conclusiones

Las características demográficas de los pacientes con esclerosis sistémica temprana diagnosticados y tratados en la consulta externa asistida por la Unidad de reumatología de la universidad nacional son comparables con lo reportado previamente en la literatura. Llama la atención hasta donde se pudo realizar el seguimiento, el comportamiento benigno de nuestros pacientes, ninguno paciente durante el seguimiento a 2 años tuvo complicaciones severas órgano específicas, también llama la atención el predominio del patrón de auto anticuerpos anticentromérico, reportado 73.3% de los pacientes, que en comparación con la literatura mundial son mas frecuentes. La heterogeneidad en los tratamientos, y la limitación encontrada para el seguimiento debido a cambios de locación de nuestra unidad hace difícil comparar los resultados del estudio con otras series mundiales

Considero que este estudio es útil como descripción inicial de la población con esclerosis sistémica temprana tratada durante 2 años de seguimiento por la unidad de reumatología de Universidad Nacional de Colombia, mostrando similitudes demográficas con la población mundial, pero con diferente presentación de auto anticuerpos, adicionalmente podría existir una relación entre la positividad del factor reumatoide y el compromiso articular asociado a esclerosis sistémica, sin embargo para aclarar esta hipótesis se debe realizar un nuevo estudio prospectivo que contemple un mayor número de pacientes y no solamente incluya pacientes con esclerosis sistémica temprana.

En general se podría afirma que el diagnostico temprano, asociado a la intervención medica y el seguimiento temprano de los pacientes con esclerosis sistémica temprana, podría impactar positivamente respecto al compromiso órgano específico de la esclerosis, especialmente observamos una baja frecuencia de compromiso renal,

sistémico pulmonar, vascular y gastrointestinal. Sin embargo teniendo en cuenta los reportes de la literatura mundial el seguimiento deberá extenderse como mínimo a 5 años

## **10.2 Recomendaciones**

Para estudios futuros en la línea de investigación de esclerosis sistémica temprana, se recomienda el seguimiento prospectivo de los pacientes diagnosticados y tratados en la consulta externa de la unidad de reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, el seguimiento mínimo recomendado es de 5 años.

Se debe intentar garantizar el seguimiento de los pacientes con herramientas que faciliten el adecuado registro de los datos requeridos en cada uno de los controles. Esto requiere directrices del sistema de salud nacional que permitan la continuidad institucional de los tratamientos y seguimientos de cada uno de los pacientes.





## Bibliografía

1. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246–55.
2. Medsger TA Jr, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971;74:714–21.
3. Denton, C. P. (2015). Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. *Clinical and experimental rheumatology*, 33(4 Suppl 92), 3.
4. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980; 23: 581-590
5. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1573-1576.
6. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 3902-3912.
7. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1377-1380.
8. Sandqvist G, Hesselstrand R, Petersson IF, Kristensen LE. Work Disability in Early Systemic Sclerosis: A Longitudinal Population-based Cohort Study. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1794-800. doi: 10.3899/jrheum.150023. Epub 2015 Aug 1.
9. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ,

- Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
10. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton CP, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Geographical variation of disease manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis* 2009;68:856–62
  11. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis: visions and reality. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1212–6.
  12. Sundaram B, Gross BH, Martínez FJ, Oh E, Müller NL, Schipper M, et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1032-9.
  13. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37: 223-235.
  14. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; 29: 239-254.
  15. Mariq HR, Kel JE, Sith EA, Harper FE. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
  16. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997;40(4):734–42.
  17. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1971;74:714-21.
  18. Bulpitt KJ, Clements PJ, Lachenbruch PA, et al. Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Intern Med* 1993;118(8):602 – 9.
  19. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al, Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical,

- and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(6):139–53.
20. Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;1:1-10.
  21. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD (2001) Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 44:1359–1362
  22. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J et al (2001) Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* 30:332–346
  23. Gilchrist FC, Bunn C, Foley PJ, Lympny PA, Black CM, Welsh KI et al (2001) Class II HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP. *Genes Immun* 2:76–81
  24. Carmona FD, Martin JE, Beretta L, Simeon CP, Carreira PE, Callejas JL et al (2013) The systemic lupus erythematosus IRF5 risk haplotype is associated with systemic sclerosis. *PLoS One* 8:e54419
  25. Mayes MD, Bossini-Castillo L, Gorlova O, Martin JE, Zhou X, Chen WV et al (2014) ImmunoChip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. *Am J Hum Genet* 94:47–61
  26. Silman AJ, Hochberg MC. Occupational and environmental influences on scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:737-49.
  27. Van Nunen SA, Gatenby PA, Basten A. Post-mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:694-7.
  28. Alexandrescu DT, Bhagwati NS, Wiernik PH (2005) Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 30:141–145
  29. Hausteil UF, Andereg U. Silica induced scleroderma-clinical and experimental aspect. *J Rheumatol* 1998;25:1917-26.
  30. Prescottt RJ, Freemont PW, Jones CJ. Sequential dermal microvasculature and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992;166:255-63.
  31. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360: 1989–2003.
  32. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9(Suppl. 2):S2.

33. Distler JH, Strapatsas T, Huscher D, Dees C, Akhmetshina A, Kiener HP, et al. Dysbalance of angiogenic and angiostatic mediators in patients with mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1197–202.
34. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, du Bois RM, et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11:439–45.
35. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001;116:417–25.
36. Horstmeyer A, Licht C, Scherr G, Eckes B, Krieg T. Signalling and regulation of collagen I synthesis by ET-1 and TGF-beta1. *FEBS J* 2005;272:6297–309.
37. Geyer M, Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:92–103.
38. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:612–7.
39. Geyer M, Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:92–103.
40. Atamas SP, White B. The role of chemokines in the pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:772–7.
41. Atamas SP, Yurovsky VV, Wise R, Wigley FM, Goter Robinson CJ, Henry P, et al. Production of type 2 cytokines by CD8+ lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1168–78.
42. Krause J, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology* 1995;63: 48–56.
43. Higashi-Kuwata N, Jinnin M, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Muchemwa FC, et al. Characterization of monocyte/macrophage subsets in the skin and peripheral blood derived from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R128.
44. Kopf M, Schneider C, Nobs SP. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells. *Nat Immunol* 2014;16:36–44.
45. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al.

- Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014;370:433–43.
46. Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino AM, Pignone A, Emmi L, et al. Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *Am J Pathol* 1997;151:1751–8.
  47. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003;2:181–91.
  48. Del Papa N, Quirici N, Scavullo C, Gianelli U, Corti L, Vitali C, et al. Anti- endothelial cell antibodies induce apoptosis of bone marrow endothelial progenitors in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010;37:2053–63.
  49. Ronda N, Raschi E, Testoni C, Borghi MO, Gatti R, Dayer JM, et al. Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis. *Isr Med Assoc J* 2002;4(11 Suppl.): 858–64.
  50. Zhou X, Tan FK, Milewicz DM, Guo X, Bona CA, Arnett FC. Autoantibodies to fibrillin-1 activate normal human fibroblasts in culture through the TGF- $\beta$  pathway to recapitulate the “scleroderma phenotype”. *J Immunol* 2005;175: 4555–60.
  51. Lafyatis R, O’Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3167–8.
  52. LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: a possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J Clin Invest* 1974;54:880–9.
  53. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M. Increased expression of TGF- $\beta$  receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF- $\beta$  signaling to scleroderma phenotype. *J Invest Dermatol* 1998;110:47–51.
  54. Jelaska A, Korn JH. Role of apoptosis and transforming growth factor  $\beta$ 1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2230–9.
  55. T. Hua-Huy, A.T. Dinh-Xuan Cellular and molecular mechanisms in the pathophysiology of systemic sclerosis *Pathologie Biologie* 63 (2015) 61–68
  56. Mariq HR, Kel JE, Sith EA, Harper FE. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
  57. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiological, clinical and pathological considerations. *Radiographics*. 2009;29:73-87.

58. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-944.
59. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:275-91.
60. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20:1892-6.
61. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:391-408.
62. Misra R, Darton K, Jewkes RF. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34:831-7.
63. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:797-832.
64. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 3):iii36-9.
65. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:621-9.
66. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1440-4.
67. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:371-90.
68. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:335-49.
69. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, et al; Scleroderma Lung Study Group. Scleroderma Lung Study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1641-1647.
70. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit*

*Care Med.* 2009;179(5):408-413

71. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2456-2464
72. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Stertz MG. Cardiac score. A semi quantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1371-80.
73. Deswal A, Follansbee W. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:841-60.
74. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-33.
75. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-78.
76. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA. Subcommittee for scleroderma criteria of American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
77. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:709-35.
78. Basu, D. & Reveille, J. D. Anti-scl-70. *Autoimmunity* 38, 65–72 (2005).
79. Nihtyanova, S. I., Parker, J. C., Black, C. M., Bunn, C.C. & Denton, C.P. A longitudinal study of anti-RNA polymerase III antibody levels in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 48, 1218–1221 (2009).
80. Shanmugam, V. K. & Steen, V. D. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr. Opin. Rheumatol.* 24, 669–676 (2012).
81. Steen, V. D., Lucas, M., Fertig, N. & Medsger, T. A. Jr. Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *J. Rheumatol.* 34, 2230–2235 (2007).
82. Steen, V. D. The many faces of scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 34, 1–15

(2008).

83. van den Hoogen FH et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364–72.
84. Pope JE et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44: 1351–8.
85. Derk CT et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1595–9.
86. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*. 2012;39:1241–7.
87. Tashkin DP et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1026–34.
88. Hoyles RK et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54: 3962–70.
89. Moazedi-Fuerst FC et al. Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases. Results of a lower dosage and shorter interval regimen. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:257–8.
90. Jordan S et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204522.
91. Burt RK et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378:498–506.



92. van Laar JM et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311: 2490–8. First phase III randomized controlled trial looking at HSCT as a therapeutic option for SSc.
93. Spiera RF et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70: 1003–9.
94. Khanna D et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3540–6.
95. Yilmaz N, Can M, Kocakaya D, Karakurt S, Yavuz S. Two-year experience with mycophenolate mofetil in patients with scleroderma lung disease: a case series. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:923–8.
96. Simeon-Aznar CP et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1393–8.
97. Daoussis D et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:S17–22.
98. Bosello SL et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:428–36.
99. Fraticelli P et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R144.
100. Rubin LJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896–903.
101. Galie N et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148–57.
102. Badesch DB et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:425–34.
103. Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330–40. This is a phase III randomized controlled trial showing benefit

of new medication class for treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

104. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium- channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1841–7.
105. Matucci-Cerinic M et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:32–8.
106. Herrick AL et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:775–82.
107. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1992;19:1407–14.
108. Wigley FM et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994;120:199–206.
109. Kowal-Bielecka O et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68: 620–8.
110. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42: 42–55. This paper presents treatment algorithms for SSc based on expert opinion.
111. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1104–7.
112. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:205–12.
113. Paone C et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:613–6.

116. Fraticelli P et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R144.
117. Smith V et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol.* 2013;40: 52–7.
118. Mukerjee D et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1088–93.
119. Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, Granton JT. Dual therapy in IPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review. *Respir Med.* 2012;106:730–9.
120. Shitrit D et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clin Transplant.* 2009;23:178–83.
121. Cozzi F et al. Low occurrence of digital ulcers in scleroderma patients treated with bosentan for pulmonary arterial hypertension: a retrospective case–control study. *Clin Rheumatol.* 2013;32:679–83.
122. Wollheim FA, Akesson A. Management of intestinal involvement in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:116–8.
123. Valentini, G., Marcocchia, A., Cuomo, G., Vettori, S., Iudici, M., Bondanini, F., Spanò, A. (2013). Early systemic sclerosis: marker autoantibodies and videocapillaroscopy patterns are each associated with distinct clinical, functional and cellular activation markers. *Arthritis Research & Therapy*, 15(3), R63.
124. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, Airò P, Carreira PE, Tikly M, Vettori S, Balbir Gurman A, Damjanov N, Müller-Ladner U13, Distler J, Li M, Häusermann P, Walker UA; EUSTAR coauthors. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul 31. pii: annrheumdis-2015-207271. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207271
125. Alba, M. A., Velasco, C., Simeón, C. P., Fonollosa, V., Trapiella, L., Egurbide, M. V.,

- ... the RESCLE Registry\*. (2014). Early- versus Late-Onset Systemic Sclerosis: Differences in Clinical Presentation and Outcome in 1037 Patients. *Medicine*, 93(2), 73–81.
126. Reveille JD1, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, Fritzler MJ, Ahn C, Arnett FC; GENISOS Study Group. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Apr;30(5):332-46.
127. Á J Geirsson, F A Wollheim, A Åkesson Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale *Ann Rheum Dis* 2001;60:1117–1122
128. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic sclerosis. Demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002;81:139–53.
129. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol* 1996;35:1112–76.
130. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1117–22.
131. Valentini G1, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A, Cozzolino D, Del Genio G, Santoriello C. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):317-23. doi: 10.1093/rheumatology/keq176. Epub 2010 Jun 18.