



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos Capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana

Diana Rocío Gil Calderón

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2013

Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos Capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana

Diana Rocío Gil Calderón

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Reumatología

Director (a):

Dr. Federico Rondón Herrera M.D.

Línea de Investigación:

Esclerosis Sistémica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá D.C., Colombia

2013

A mis padres, hermanos y amado sobrino

O

*Los grandes conocimientos engendran las
grandes dudas.*

Aristóteles.

Agradecimientos

Agradecimientos al Dr. Federico Rondón y Dr. Antonio Iglesias, por su supervisión y consejos para la realización del presente estudio.

Agradecimientos a mis compañeros de Especialización de Reumatología por su interés y colaboración en el reclutamiento de los pacientes.

Resumen

Introducción: La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica, multisistémica y muy heterogénea en su presentación y compromiso de órgano durante su evolución, tales como hipertensión pulmonar arterial, enfermedad pulmonar intersticial difusa, úlceras digitales, compromiso cardíaco, gastrointestinal y renal, dicha variación está enmarcada con la etnicidad. Nuevos criterios han sido propuestos con el objetivo de detectarla en estadios tempranos y mejorar el pronóstico.

Objetivos: Describir la presentación clínica, frecuencia de compromiso de órgano, características inmunológicas y patrón capilaroscópico de pacientes colombianos con esclerosis sistémica y determinar las características asociadas con el compromiso pulmonar e hipertensión pulmonar.

Metodología: Estudio de corte transversal en una población de individuos Colombianos. Se analizaron pacientes y sus historias clínicas del servicio de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, evaluados por presentar fenómeno de Raynaud y esclerosis sistémica probable entre el 2010 y el 2012, se clasificaron en tres grupos usando los criterios clasificatorios de LeRoy y Medsger y los criterios preliminares para diagnóstico de esclerosis sistémica muy temprana de EULAR Scleroderma Trials and Research Group así: pre-esclerodermia o esclerosis sistémica muy temprana (preSSc), esclerosis sistémica limitada (LcSSc) y esclerosis sistémica difusa (dcSSc). Los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio fueron colectados en el cuestionario estándar. Nosotros utilizamos STATA 11 para el análisis estadístico, los datos categóricos fueron analizados por test exacto de Fisher cuando dos grupos fueron comparados y tablas de contingencia (chi-square) cuando tres grupos fueron comparados. Los datos continuos fueron comparados por análisis de variancia (ANOVA), $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa y el riesgo medido por odds ratio.

Resultados: Se evaluaron 110 pacientes, con una edad promedio al diagnóstico de 56 años (23-79), LcSSc fue el más frecuente subtipo (61%), seguido por preSSc (25.5%) y dcSSc (13.5%), de sexo femenino predominantemente en el 92%. El anticuerpo específico de la enfermedad más frecuente fue anti-centrómero en el 73.4% de los

casos. Y la frecuencia de hipertensión pulmonar evaluada por ecocardiograma transtorácico fue 26.4% y siendo más frecuente en el grupo de pacientes con dcSSc que en el subgrupo lcSSc o preSSc (53.8%, 25.5% y 38.5%, respectivamente $p < 0.05$ para ambas comparaciones). Así mismo, el compromiso pulmonar fue más frecuente en dcSSc que en lcSSc (92.9% vs 28.6% $p < 0.001$). Considerando todos los pacientes, se encontró que la esclerodactilia (OR 10.24; 95% IC 2.17-94.8 $p = 0.0006$), anti-scl70 positivo (OR 6.69; 95% IC 1.01-73.3 $p = 0.018$) y patrón activo de capilaroscopia (OR 10.2; 95% CI 1.6 - 105 $p = 0.003$) están relacionados con una mayor probabilidad de presentar compromiso pulmonar, así mismo la presencia de anticuerpos anti-centrómero es un factor protector (OR 0.21; 95% IC 0.07-0.64 $p = 0.0015$). Con respecto a la hipertensión pulmonar probable solo DLco $< 80\%$ (OR 5.7; 95% CI 1.16 – 36 $p = 0.01$) estuvo relacionado.

Conclusión: El presente estudio es el primero en investigar el compromiso de órgano en pacientes colombianos con preesclerosis o esclerosis sistémica muy temprana. Encontrando características clínicas que podrían predecir el compromiso pulmonar e hipertensión pulmonar, siendo estas dos condiciones más frecuentes en pacientes con la variedad difusa, similar a lo observado en estudios previos.

Palabras clave: Esclerosis sistémica (ES), pre-esclerosis o esclerosis sistémica muy temprana, hipertensión pulmonar en esclerosis sistémica, compromiso pulmonar de la esclerosis sistémica

Abstract

Background/Purpose: Systemic Sclerosis (SSc) is a chronic, multisystem and clinically heterogeneous disease characterized by microvascular involvement with either intense vasoconstriction or smooth muscle proliferation, and with excessive extra-cellular collagen deposition resulting in fibrosis. Patients may develop severe organ involvement, such as pulmonary arterial hypertension (PAH), interstitial lung disease (ILD), digital ulcers and cardiac, gastrointestinal and renal manifestations, being variable its clinical

expression among different ethnic groups. New classification criteria have been proposed to detect scleroderma in the earliest stages for the purpose of performing an early diagnosis and identify organ involvement and thus may improve prognosis.

Purpose: To investigate the clinical features, prevalence of organ involvement, immunological characteristics and stereomicroscope nailfold capillaroscopy (SNFC) pattern of a cohort of Colombian patients with SSc and factors associated with pulmonary involvement and Pulmonary arterial hypertension assessed by cross-section study.

Methods: Consecutive patients referred at the Rheumatology Unit, Universidad Nacional de Colombia between 2010 to 2012, for evaluation of Raynaud's phenomenon and probable SSc were evaluated and classified in 3 subsets using a modification of LeRoy and Medsger classification and Preliminary criteria for the very early diagnosis of SSc from EULAR Scleroderma Trials and Research Group that included: pre-scleroderma or very early-SSc (preSSc), limited cutaneous SSc (LcSSc) and diffuse SSc (dcSSc). Epidemiological, clinical and laboratory data were collected according to a standard protocol. We use STATA 11 for statistical analysis, categorical data were analyzed by Fisher's exact test when two groups were compared and contingency tables (chi-square) when three groups were compared. Continuous data were compared by analysis of variance (ANOVA), $p < 0.05$ was considered statistically significant and the risk odds ratio.

Results: One hundred and ten patients were evaluated, mean age at diagnosis was 56 (23-79) years and LcSSc was the most frequent subset (61%) followed by preSSc (25.5%), dcSSc (13.5%), was female gender predominance (92%). Anticentromere antibodies were more frequent (73.4%). The frequency of pulmonary arterial hypertension assessed by echocardiography was 26.7%, and was more common in dcSSc than in LcSSc or preSSc (53.8% , 25.5% and 38.5%, respectively; $p < 0.05$ for both comparisons). Concomitantly, pulmonary involvement were also more frequently detected in patients with dcSSc than in LcSSc (92.9% vs 28.6%; respectively; $p < 0.001$). Considering all the patients together, those with FVC% predicted $< 80\%$ (OR 6.69; 95% CI 2-68.54 $p = 0.0005$), Dlco $< 80\%$ (OR 32.7; 95% CI 5.3-326 $p < 0.0001$), DLco/VA ratio $< 70\%$ (OR 32; 95% CI 4.8 - 330 $p < 0.0001$), capillaroscopic active pattern (OR 10.2; 95% CI 1.6 - 105 $p = 0.003$) had a higher risk of pulmonary involvement. With respect to PAH only DLco $< 80\%$ (OR 5.7; 95% CI 1.16 – 36 $p = 0.01$) is associated.

Conclusion: Our study is the first to aim investigate the extent of clinical organ involvement in Colombian patients with a condition known as preSSc or early SSc. PAH

XII Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

and pulmonary involvement is not infrequent in our population, with discharge prevalence in patients with dcSSc and abnormalities in pulmonary function tests.

Keywords: Systemic Sclerosis (SSc), pre-scleroderma (preSSc) or very early-Systemic Sclerosis, pulmonary arterial hypertension, pulmonary involvement.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de tablas	XV
Introducción	1
1. Marco Teórico	3
1.1 Epidemiología	3
1.2 Genética.....	4
1.2 Clínica	5
1.3 Diagnostico.....	5
1.3.1 Autoanticuerpos	7
1.3.2 Capilaroscopia	10
1.4 Compromiso de órgano	16
2. Planteamiento del Problema y Justificación Científica	23
3. Objetivos del trabajo e impacto esperado	25
3.1 Objetivo general.....	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
3.3 Resultados esperados	25
3.4 Impacto esperado	26
4. Metodología	29
4.1 Diseño	29
4.2 Población.....	29
4.3 Criterios de inclusión	29
4.4 Criterios de exclusión.....	30
4.5 Métodos.....	30
4.6 Variables clínicas de medición.....	32
4.7 Variables paraclínicas de medición.....	32
4.8 Instrumento de registro	32
4.9 Análisis estadístico	33
4.10 Costos y financiación.....	33
4.11 Métodos.....	33
5. Resultados	35
6. Discusión	41

XIV Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

A. Anexo: Formulario recolección de datos43

Bibliografía47

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Principales anticuerpos anti-nucleares asociados con esclerosis sistémica .	
Tabla 2: Descripción de las características clínicas relacionadas con los autoanticuerpos específicos y asociados en Esclerosis sistémica	
Tabla 3: Características demográficas, clínicas, inmunológicas, hallazgos de capilaroscopia	
Tabla 4: Características demográficas, clínicas, inmunológicas comparadas en los tres subtipos	
Tabla 5: Hallazgos del lecho ungueal por capilaroscopia en los tres subtipos.....	
Tabla 6: Compromiso pulmonar en los tres subtipos.....	
Tabla 7: Factores asociados con desarrollo de compromiso parenquimatoso pulmonar	

Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica autoinmune, multiorgánica, poco frecuente, con una incidencia en los Estados Unidos de 19 casos por 1.000.000 de habitantes/año y su prevalencia es de alrededor de 242 casos por 1.000.000 de adultos. Pero en nuestro medio no se tienen estadísticas claras de su frecuencia de presentación, sin embargo en el servicio de reumatología de la Universidad Nacional es una de las cinco primeras patologías de consulta. Y dado que se caracteriza por afectar de manera significativa la calidad de vida de quienes la padecen y tener a su vez la más alta mortalidad por caso específico entre las enfermedades reumatológicas autoinmunes, lo cual es principalmente atribuible al compromiso pulmonar y/o vascular pulmonar característico de la enfermedad.

Adicionalmente, los criterios actuales formulados por ACR establecen la necesidad de realizar cada vez diagnósticos más tempranos, por lo que se planteó criterios diagnósticos de pre-esclerosis o esclerosis sistémica muy temprana, sin embargo se desconoce el impacto de inicio en dicho momento de la historia de la enfermedad en la progresión cutánea y compromiso de órgano interno, también no se ha realizado validación de los mismos, dentro de las necesidades iniciales para la implementación de nuevas definiciones de la enfermedad está la caracterización en nuestro medio. Dado la heterogeneidad en su presentación clínica y que puede estar afectada por la etnicidad es necesario determinar claramente los patrones clínicos, inmunológicos y capilaroscópicos que son representativos de nuestra población y su posible asociación con el desarrollo de compromiso de órgano interno. Teniendo en cuenta lo expuesto previamente, es necesario describir las características de la población colombiana afectada por esclerosis sistémica, poniendo en manifiesto las recomendaciones actuales de clasificación y los posibles factores relacionados con el compromiso pulmonar y vascular pulmonar. Dado

que los resultados aportaran una aproximación más exacta de la enfermedad en nuestro país.

1. Marco Teórico

La Esclerosis sistémica (ES), también llamada escleroderma (skleros [duro] y derma [piel]) es una enfermedad autoinmune multisistémica de etiología desconocida caracterizada por tres procesos patológicos distintos: fibrosis, autoinmunidad celular / humoral y cambios vasculares específicos que conllevan a microvasculopatía, activación de fibroblastos y fibrosis de la piel y de los órganos internos (1). La ES es una enfermedad compleja y heterogénea, comprende dos formas predominantes de acuerdo a la extensión del compromiso cutáneo, forma cutánea limitada que se caracteriza por el compromiso cutáneo de cara, cuello, proximal a rodillas y codos; y la forma cutánea difusa con fibrosis extensa de la piel de la cara, tórax y afectación de la piel distal a codos y rodillas. Además de los cambios en piel, el compromiso vasculopático es una de las más importantes complicaciones de la enfermedad y principal causa de morbimortalidad en estos pacientes.

Como proceso autoinmune, en ES se identifica presencia de autoanticuerpos en más del 95% de los pacientes (2). Se han encontrado varias asociaciones entre los diferentes autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

1.1 Epidemiología

La epidemiología de la ES no ha sido definida completamente en parte a la baja frecuencia de la enfermedad en las diferentes poblaciones, la dificultad en el diagnóstico y la heterogeneidad de la enfermedad. Sin embargo, en Estados Unidos se estima que la incidencia de ES es cerca de 20 casos por millón de habitantes al año y la prevalencia es más de 250 pacientes por millón de habitantes(3). Se presenta predominantemente en mujeres en una proporción que va desde 3:1 a 8:1 respecto a los hombres, con un pico de incidencia entre los 45 y 64 años. Afecta todo los grupos raciales con una mayor frecuencia en población afro-descendiente y en los indios nativos americanos Choctaw en el sureste de Oklahoma (4).

4 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

Los mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad son el daño endotelial, la respuesta inmune y la acumulación excesiva de componentes del tejido conectivo por la activación de fibroblastos en casi todos los tejidos. La respuesta inmune innata y adaptativa están activadas en áreas perivasculares, con liberación de mediadores inmunológicos tales como citoquinas, factores de crecimiento siendo el más importante hasta ahora estudiado el factor de crecimiento transformante – β , pero también se han identificado factor derivado de las plaquetas y endotelina-1. (5)

La expresión de la enfermedad también varía de acuerdo al grupo racial, en caucásicos se observa más frecuentemente la variedad limitada de la enfermedad mientras que en afroamericanos se manifiesta en su variedad difusa con más severo compromiso pulmonar. Por otra parte además del componente étnico también se ha observado una mayor frecuencia de la enfermedad en ciertas regiones específicas sugiriendo una distribución no aleatoria de la enfermedad en la población lo que plantea una posible agrupación espacio-temporal de casos en regiones particulares probablemente secundaria a factores genéticos y/o exposicionales (6).

En Colombia no se tienen datos acerca de la incidencia y prevalencia de la enfermedad, sin embargo en la práctica clínica diaria cada vez son más frecuentes los casos de ES.

1.2 Genética

Varias asociaciones genéticas se han descrito para el desarrollo de ES. Los estudios poblacionales han demostrado que el riesgo de desarrollar ES aumenta entre 15-19 veces si se tiene un hermano con la enfermedad, con un riesgo relativo de 1.6 comparado con 0.026 en la población general para el desarrollo de la enfermedad (7). También se ha demostrado que la tasa de concordancia de la presencia de anticuerpos antinucleares en gemelos homocigotos es de 90% comparada con gemelos dicigotos 40%, estos hallazgos sugieren que existe un componente genético que puede contribuir a la susceptibilidad para el desarrollo de ES. Se ha descrito la asociación entre algunos haplotipos de HLA II y el perfil de anticuerpos, entre ellos HLA-DRB1*01–DQB1*0501 es más frecuente en pacientes con anticuerpos anti centrómero mientras que HLA-

DRB1*11–DQB1*0301 es más frecuente en paciente con anti topoisomerasa I (7). En población caucásica e hispana se han asociado los haplotipos DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301 con el desarrollo de ES. Los estudios de genoma ampliado (GWAS) han permitido identificar varios polimorfismos de nucleótido simple de genes candidatos en pacientes con ES y se han propuesto como claves dentro de la patogénesis de la enfermedad, entre ellos el PTPN22 R620W, STAT 4 rs7574865 e IRF5 rs2004640 G/T. Estos genes participan en la cascada de señalización intracelular y el IRF como elemento de respuestas al interferón e igualmente están implicados en otras enfermedades de carácter autoinmune como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, esto propone que alteraciones en estos genes probablemente confiere susceptibilidad hacia la autoinmunidad (8)

1.2 Clínica

La ES como enfermedad multisistémica compromete todos los órganos del cuerpo humano. Las manifestaciones cutáneas de la ES comprenden el fenómeno de Raynaud como la manifestación cardinal y más temprana de la enfermedad, adicionalmente el edema de manos, aparición de telangiectasias en lengua, mucosas, cara, manos y región periungueal, induración y esclerosis de la piel que generalmente inicia distal y progresa en dirección proximal, puede existir microstomía debida a la fibrosis perioral, cambios de pigmentación en la piel (lesiones en sal y pimienta) y calcinosis.

1.3 Diagnostico

El diagnostico de ES clásicamente se realiza a través de los criterios propuestos por LeRoy (9):

Criterio mayor:

Esclerodermia proximal: engrosamiento, retracción e induración simétrica de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. Los cambios pueden afectar a toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco (tórax y abdomen).

Criterios menores:

1. Esclerodactilia: los cambios indicados arriba pero limitados a los dedos de las manos.

6 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

2. Cicatrices digitales o pérdida de sustancia de los pulpejos de los dedos: áreas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida de tejido en los pulpejos, como resultado de isquemia.
3. Fibrosis pulmonar basal bilateral. Patrón reticular de densidades lineales o retículo-nodulares bilaterales, más pronunciado en las porciones basales de ambos pulmones en un estudio radiológico de rutina, puede tener la apariencia de moteado difuso o pulmón "en panal de abeja". Estos cambios no deben ser atribuibles a enfermedad pulmonar primaria.

Se clasifica a una persona como ES si cumple el criterio mayor y dos o más criterios menores, sin embargo estos criterios clasifican la enfermedad ya establecida.

Para 1988, ES fue clasificada dentro subtipos por LeRoy y col. según la afección cutánea, e introdujo hallazgos capilaroscópicos, inmunológicos y clínicos para diferenciar los subtipos: la forma limitada con afección cutánea distal a codos, rodillas y compromiso de cara, presencia de asas capilares dilatadas sin pérdida capilar y con anticuerpos anticentrómero (ACA) positivos, y la forma difusa con afección cutánea, tanto distal como proximal a codos y rodillas incluyendo el tronco, capilares dilatados con pérdida capilar, anticuerpos antitopoisomerasa I positivos. El fenómeno de Raynoud sería el único criterio mayor para el diagnóstico de la forma cutánea limitada. (10) En varios estudios se demostró que la introducción del análisis por capilaroscopia de las alteraciones microvasculares incrementa la sensibilidad de los criterios a un 92%.

Posteriormente, en el año 2001 LeRoy y Medsger, introduce el concepto de pre-esclerodermia, que incluye pacientes que sin tener signos cutáneos de esclerodermia, presentan positividad en anticuerpos específicos y anormalidades microangiopáticas propias de la enfermedad. Proponiendo que si el fenómeno de Raynoud es objetivado por el clínico solo requiere la presencia de hallazgos anormales en la capilaroscopia (megacapilares y/o áreas avasculares) y/o anticuerpos específicos de esclerosis sistémica (anti-centrómero, anti-topoisomerasa I, anti-fibrilarina, anti-fibrilina, anti-PM-scl, anti-RNA polimerasa I o III en títulos mayores de 1:100). Si el fenómeno es subjetivo es necesario que estén presentes los dos criterios. En esta nueva clasificación de ES se

distinguen cuatro subtipos: ES limitada, ES difusa, ES sin esclerodermia y PreES o esclerodermia temprana. (11)

El establecimiento de criterios diagnósticos para los estadios tempranos de la enfermedad y su validación es un tema de estudio en el grupo EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR). Por lo que propusieron una definición de ES precoz o “early scleroderma” tratando de definir un estadio previo a que se produzca la afectación cutánea y que se caracteriza por la presencia de fenómeno de Raynaud, tumefacción edematosa de dedos, autoanticuerpos específicos de la enfermedad (anticentrómero, anti-ARN polimerasa y anti-topoisomerasa I) y alteraciones capilaroscópicas con patrón típico de esclerodermia, debiendo estar presentes al menos dos de ellos.(12) Estos criterios, que son preliminares, no han sido validados y difieren de los criterios propuestos por LeRoy y Medsger en el grado de compromiso cutáneo.

Con el objeto de conseguir un diagnóstico precoz antes de que se produzca una lesión irreversible, el grupo EUSTAR desarrollo recientemente un consenso basado en el método Delphi para identificar a una serie de ítems preliminares para el diagnóstico de ES muy precoz. Se han identificado tres dominios que contienen 7 ítems: dominio cutáneo (dedos edematosos/dedos con tumefacción edematosa evolucionando a esclerodactilia); dominio vascular (fenómeno de Raynaud y alteraciones capilaroscópicas con patrón de esclerodermia) y dominio de laboratorio (anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa I) que permitan una posterior validación en una cohorte de pacientes. Tres de estos ítems se han considerado de alarma ante el médico de atención primaria que plantearían la sospecha de ES muy precoz y la derivación del paciente al especialista para confirmación diagnóstica. (13)

El amplio uso de la capilaroscopia y la precisa identificación de auto anticuerpos han permitido la identificación de muchas personas con características de ES que no cumplen los criterios previamente propuestos por ACR.

1.3.1 Autoanticuerpos

Los anticuerpos circulantes no solo son fundamentales para realizar el diagnostico, sino son biomarcadores atractivos dado su alta especificidad, su persistencia durante toda la

8 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

evolución de la enfermedad y la asociación de características clínicas con grupos de anticuerpos individuales.

Los anticuerpos anticentrómero, anti-topoisomerasa I y anti-RNA polimerasa III constituyen los tres grupos principales de anticuerpos que ocurren separadamente e identifican distintos subtipos clínicos de la enfermedad. (14) Existen otros autoanticuerpos de menor frecuencia, dirigidos principalmente contra constituyentes nucleolares son anti-Th/To y anti-U3RNP, también permiten identificar subtipos adicionales de pacientes. El tipo de ANA, los autoantígenos blancos, la frecuencia y principal asociación clínica son resumidos en la tabla 1.

Es llamativa la amplia variación de las características clínicas de la enfermedad en grupos provenientes de diferentes regiones geográficas, explicadas por la variación en la prevalencia de los anticuerpos.

La etnicidad es un factor que influye en el anticuerpo prevalente, anti-centrúmero es el más frecuentemente encontrado en pacientes caucásicos (30%), en un porcentaje mayor anti-topoisomerasa I, U3RNP, U1RNP, anti-Ro y anti-Sm son identificado en afro-americanos (15, 16). También, existe evidencia que las características clínicas de distintos subtipos de autoanticuerpos pueden variar dependiendo de la localización geográfica y la etnicidad. Por ejemplo, la proporción de pacientes con compromiso cutáneo difuso es mucho más alta entre pacientes negros positivos para anti-U3RNP cuando se compara con pacientes caucásicos en la misma población. Así mismo, la clínica asociada a antitopoisomerasa I difiere entre Europa del Oeste y Norteamérica (16, 17)

La mayoría de los pacientes con esclerosis sistémica son mujeres, sin embargo se han encontrado diferencias relacionados con el género en la especificidad de anticuerpos. Los anticuerpos anti-centrúmero son particularmente predominantes en mujeres con esclerosis sistémica (92-95%) y los anti-U3RNP son encontrados en una mayor proporción en los hombres.(16, 18)

Las principales manifestaciones órgano-específicas de los autoanticuerpos en esclerosis sistémica son resumidas en la tabla 2.

Los pacientes con esclerosis sistémica mueren típicamente por el compromiso de órgano (53%), cáncer (15%) o aterosclerosis. Pero también se ha encontrado asociación entre los anticuerpos específicos y mortalidad, por ejemplo la presencia de anti-topo I positivo es un factor de riesgo de muerte con RR 2.0, por otro lado los anticuerpos anti-centrómero se asocia con una menor mortalidad.(19, 20)

Tabla 1. Principales anticuerpos anti-nucleares asociados con esclerosis sistémica

Autoanticuerpos	Auto-antígeno	Frecuencia (%)	Principal asociación clínica
Anticentrómero	Proteínas CENP (A;B Y C)	30	ES limitada, isquemia digital (CENP-C)
Anti-Scl-70	Topoisomerasa I	20	Enfermedad pulmonar intersticial
Anti-RNP pol III	RNA pol III	10	Compromiso cutáneo difuso, crisis renal
Anti-U3RNP	34-kDa proteína fibrilarina básica	5	Hipertensión pulmonar, compromiso musculo-esquelética, afro-americanos
Anti-Th/To	RNAsa MRP/RNasa P	5	Compromiso cutáneo limitado, enfermedad pulmonar intersticial
Anti-PM-Scl	PM-scl 100 y 70 componentes del exosoma	5	Sobreposición con miositis
Anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB)		5	Síndrome de Sjogren secundario
Anti-U1RNP	Proteínas del espliceosoma (70K, A y C)	5	Dedos en salchicha, sobreposición con enfermedad mixta del tejido conectivo
Anti-Ku	Subunidades 70 kDA(p70) y 80 kDA (p80)	<5	Sobreposición con LES, miositis
Anti-Jo-1 y otras antisintetasas	Histidil y otras tRNA sintetasas	<5	Sobreposición con miositis
Anti-mitocondrial	Piruvato dehidrogenasa	<5	Sobreposición con cirrosis biliar primaria

Modificado Ref. (14)

En la cohorte de Steen, se encontró que anti-Th/To predice una menor supervivencia a 10 años de seguimiento entre los pacientes con esclerosis sistémica variedad limitada (65% vs 88% vs 75% con U1-RNP y anti-centrómero, respectivamente). En los pacientes con

10 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

variedad difusa la presencia de anti-RNA pol III tenían una mayor sobrevida a 10 años (75%) y la menor sobrevida la presencia de anti-U3RNP (61%).(16)

En conclusión, la caracterización del perfil inmunológico es una herramienta esencial en la evaluación de pacientes con fenómeno de Raynaud y esclerosis sistémica, esto le permite al clínico interpretar la presencia de nuevos síntomas en el contexto del compromiso potencial órgano-específico asociado con los diferentes subgrupos de anticuerpos, de gran utilidad para establecer pronóstico y definir intervenciones tempranas.

Tabla 2. Descripción de las características clínicas relacionadas con los autoanticuerpos específicos y asociados en Esclerosis sistémica.

	ACA	Topo I	RNA pol III	U3RNP	Th/To	PM-Scl	U1RNP
Piel difuso	-	+++	++++	++	+	+	+
Piel limitada	++++	++	-	++	+++	++	+++
Articular	-	+++	+++	+++	-	+	++++
Miositis	-	+	-	+++	-	++++	+++
EPID	-	++++	-	+++	-	++++	+++
HAP	++	-	+	+++	+++	-	++
Crisis renal	-	++	++++	+	-	-	+
GI superior	+++	++	++	++	++	+	++
GI inferior	-	+	+	++	+++	-	+
Cardiaco	-	++	++	++	-	-	-

Modificado Referencia (21)

1.3.2 Capilaroscopia

La Capilaroscopia es un procedimiento usado en reumatología para el estudio de las diferentes enfermedades del tejido conectivo, en especial, para diferenciar las características del fenómeno de Raynaud primario y secundario.(22)

El fenómeno de Raynaud, descrito por Maurice Raynaud en 1862, se observa en algunas personas una reacción exagerada al frío, desarrollando una serie de cambios en las regiones distales como, pies, dedos, nariz y lengua, que podían llegar hasta lesiones isquémicas e inclusive necrosis de la zona afectada. Raynaud considero que este fenómeno correspondía al compromiso de la microvasculatura y alteración de la inervación.(23) En este momento aún no se consideraba su etiología como primario o secundario, fue hasta que Hutchinson en 1901 publico su artículo, en el cual clasifico el origen del fenómeno como primario o secundario basado en observaciones. (24)

El fenómeno de Raynaud, gano gran interés y se realizaron estudios donde se determinó la prevalencia de esta condición, alrededor del 12 % en una encuesta a 7000 personas de una población, realizado por Maricq et al, publicado en 1989.(25) Otros estudios han encontrado prevalencias de esta condición entre un 3% al 5% y otros hasta un 20% en general, pero estas prevalencias varían según la etnicidad y la región geográfica asociado con el clima. (26, 27) En España se encontró una prevalencia del 3,2% en varones y 4,7% en mujeres (28). En Colombia no se reportan datos de prevalencia del fenómeno.

El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es clínico, los pacientes deben tener un antecedente de hipersensibilidad al frío, documentándose al menos un episodio de palidez o cianosis, en la región distal de los dedos principalmente. Las características del fenómeno de Raynaud nos ayudan para hacer la distinción entre una fenómeno primario y secundario. El Fenómeno de Raynaud Primario, se caracteriza por su mayor prevalencia en mujeres, inicia en una edad temprana, alrededor de los 14 años; los episodios son frecuentes y simétricos, no hay lesiones isquémicas o necróticas, se asocia con anticuerpos negativos, sedimentación normal, los hallazgos en la Capilaroscopia son de patrón normal y se descartan causas secundarias por la historia clínica y los hallazgos al examen físico. Los hallazgos en el fenómeno de Raynaud (FR) secundario, la edad de presentación es mayor de 30 años, los episodios son intensos, severos, dolorosos, presentación asimétrica inicial y puede generalizar, se pueden asociar a lesiones isquémicas, presenta anticuerpos positivos, velocidad de sedimentación alterada, se observa un patrón anormal en la Capilaroscopia de daño microvascular (29) (22). Si los pacientes que cumplen los criterios para FR Primario, en 2 años de seguimiento, no desarrollan anticuerpos, el riesgo de desarrollar una enfermedad secundaria es muy poco probable. En el meta-análisis publicado por

12 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

Spencer-Gren, encontró que los pacientes con fenómeno de Raynaud primario, hasta en un 12,6% pueden desarrollar una enfermedad secundaria (30). A su vez los pacientes con FR que presentan anticuerpos, anormalidades en la capilaroscopia, o las dos, y que inicialmente no cumplen los criterios para una enfermedad del tejido conectivo, en un 15% a 20 %, la desarrollaran en un término de 2 años. (31) (32)

La técnica de la Capilaroscopia, se remonta alrededor de 200 años, El médico Italiano Giovanni Rasori, describió a nivel de la conjuntiva al estar esta inflamada, observo una maraña de asas capilares a través de una lupa, también refirió que en los sitios donde esto ocurre tiende a verse rojizo. Luego en 1921, Lombard es capaz de visualizar los capilares en la región ungueal de los humanos, usando un microscopio y aceite de inmersión; para 1916 Weiss, estandarizo la técnica y tomo las primeras fotografías. Ya en 1925, Brown y O'Leary; usaron la Capilaroscopia para describir los hallazgos que caracterizan el compromiso microvascular, en los pacientes con Esclerosis sistémica. En 1932 y 1936, Allen, Brown y Hunt respectivamente, critican la teoría microvascular presentada por Raynaud, sugiriendo que para tal compromiso del tejido era necesario el compromiso macrovascular. Debido a esto comentarios, se olvidó el uso de la Capilaroscopia, hasta que a mitad del siglo XX, Hildegard Maricq y Carwile Leroy, retomaron el uso de la Capilaroscopia y demostraron su importancia en el estudio de las enfermedades del tejido conectivo, 30 años más tarde, publicaron su primer artículo describiendo el patrón capilaroscópico en los pacientes con ES (33). En el año 2000, Cutolo et al. (34), describe el uso de la videocapilaroscopia, definiendo 3 patrones en los pacientes con ES, los cuales se consideran son útiles para evaluar la apariencia y progresión de la microangiopatía, estos patrones son: temprana, activa y tardía. Se puede concluir que la visualización directa de la microvasculatura, puede servirnos para un diagnóstico más temprano de las enfermedades del tejido conectivo asociadas al fenómeno de Raynaud, para la realización de estudios funcionales y la correlación de los hallazgos con las manifestaciones, el compromiso y la severidad de la enfermedad.

La Capilaroscopia se realiza en el borde ungueal del lecho capilar, se usa un estereomicroscopio, lo que permite un campo más amplio de observación y una mejor percepción de la profundidad, conservando una correcta magnificación de la imagen. La

luz es un factor primordial, se utilizan fuentes de luz fría con diversas intensidades, para adaptar a las diferentes necesidades, se debe dirigir el haz de luz en un ángulo de 45 °, para así evitar reflejos. (35)

El examen puede realizarse en los bordes ungueales de todos los dedos, en ambas manos, algunos sugieren que se debe excluir de la exploración el primer dedo y que la mejor información se puede obtener al evaluar el cuarto y quinto dedo debido a sus características de mayor transparencia y claridad, se debe aplicar aceite de inmersión sobre el borde ungueal para impedir que se refleje la luz. (35, 36)

A pesar de la meticulosidad y de la paciencia que requiere la técnica, en ocasiones es casi imposible la visualización correcta del lecho ungueal capilar. Ello suele estar motivado por un aumento en el grosor de la piel o a la presencia de microtraumatismos repetidos en la zona estudiada, los dedos donde se han presentado lesiones deben ser excluidos en la evaluación. Los parámetros que se debe evaluar son: el tamaño de los capilares y la presencia de megacapilares, microhemorragias, disminución o pérdida de los capilares, alteración de la orientación y microarquitectura; la ramificación de los capilares. (34, 37)

En los últimos años la videocapilaroscopia con sonda óptica (VIDEOCAP®) ha aparecido como una alternativa a la utilización del estereomicroscopio. Consiste en una sonda con fibra óptica conectada a una unidad central con terminal de vídeo que contiene una fuente luminosa de luz alógena fría. Esta unidad permite una salida a una pantalla de color y a un ordenador, con la posibilidad de digitalizar la Capilaroscopia y guardar la información. Posee una excelente calidad de imagen y permite la realización del estudio de la microcirculación en toda la superficie cutánea (37) (38). Sin embargo en nuestro medio, es poca la experiencia con esta última técnica y por el contrario existe una experiencia mayor a 10 años en el uso de la capilaroscopia estereoscópica, la accesibilidad y costo hacen que siga siendo una técnica vigente.

La Capilaroscopia, mediante las características observadas, permiten establecer una serie de patrones, según los criterios establecidos por Maricq et al y recientemente modificados por Cutolo et al. La observación de las alteraciones capilaroscópicas debe incluir la morfología y distribución de los capilares, los plexos venosos subpapilares, la presencia de hemorragias subungueales y la densidad capilar. En la región periungueal,

14 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

los capilares se disponen paralelamente a la superficie cutánea, lo que permite visualizarlos, la configuración normal, está constituido por la presencia de una rama aferente arterial más delgada y una rama eferente venosa más gruesa, con un ancho inferior a 25 μ , dispuestas en forma de horquilla o en forma de U. (38)

Los capilares engrosados son uno de los signos más tempranos, en el fenómeno de Raynaud secundario; al parecer está relacionado con la respuesta local a la hipoxia, se presenta de manera constante por no decir que en todos los casos de esclerodermia y es frecuente en la dermatomiositis y en la enfermedad mixta del tejido conectivo. (39)

En la clasificación de Maricq et al, la dilatación se valora como: grado 1, sin dilataciones; grado 2, dilatación moderada (hasta 4-10 veces lo normal), y grado 3, dilatación extensa o megacapilares (tamaño superior a 10 veces lo normal). (33)

Las tortuosidades leves no están relacionadas con un fenómeno de Raynaud secundario, pero una marcada modificación en la morfología normal del capilar es también un signo precoz de evolución hacia esclerodermia. La angiogénesis, está relacionada con la presencia de capilares denominados arborescentes o en candelabro, además se acompaña de irregularidades y de un aumento del tamaño de los capilares, lo que sugiere la presencia de un fenómeno de Raynaud secundario, también observado en pacientes con dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo. (40)

El plexo subpapilar ubicado en la zona papilar de la dermis paralelo a la epidermis, de donde ascienden las asas capilares, se gradúa de acuerdo a la capacidad de visualización desde 0 a 4, el grado 0 corresponde a la no visualización del plexo y el grado 4 a la visualización óptima.(38)

Las microhemorragias si se observan en un solo dedo se consideran que son de origen traumático, deben aparecer en diferentes dedos y de forma difusa para tener significancia al proceso de daño vascular incipiente; su presencia se clasifica de acuerdo a su frecuencia: grado 1 presencia de escasas hemorragias puntiformes (< 2 hemorragias por dedo); grado 2 presencia de mayor número de hemorragias puntiformes

(> 2 hemorragias por dedo), y grado 3 áreas hemorrágicas extensas y confluentes. Los capilares tienen una densidad normal, alrededor de entre 10-17/mm en adultos y disminuye en niños (de 5 a 9/mm). Al evaluar la pérdida de capilares se debe observar un número menor de 30 en 5 mm, este hallazgo se relacionan muy bien con los casos de ES; algunos autores han asociado este hallazgo con estados más avanzados, compromiso más grave y peor pronóstico. La clasificación de las zonas avasculares, va de 0 a 3, grado 0, sin áreas avasculares; grado 1, leve, con una o 2 áreas avasculares; grado 2, moderado, con más de 2 áreas avasculares, y grado 3, severo, con grandes áreas avasculares confluentes. (40, 41)

Los capilares se disponen normalmente en forma de U o de horquilla de cabello, el diámetro es regular alrededor de 25 μ , la densidad es normal, no hay alteraciones morfológicas. En la ES, se encuentran alteraciones morfológicas o estructurales, aumento en el tamaño y disminución en la densidad de los capilares. La presencia de estos datos se ha denominado patrón de esclerodermia. Es el patrón mejor definido y alrededor del 80% de los pacientes con la enfermedad muestran estas características capilaroscópicas (22, 38). Sin embargo el presentar estas alteraciones, no es patognomónica de la enfermedad. El patrón de esclerodermia tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de esclerodermia, con un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo negativo del 98%. (42)

En el año 2000 Cuttolo y col., definieron 3 diferentes patrones capilaroscópicos de tipo evolutivos: precoz, activo y tardío. (34)

- Patrón precoz: con pocos (menos de cuatro capilares por milímetro) megacapilares, pocas hemorragias, no evidencia de pérdida capilar y preservada distribución de los capilares.
- Patrón activo: frecuentes (mas de seis capilares alterados por milímetro) megacapilares, hemorragias frecuentes, moderada pérdida de capilares (20-30%), leve (entre 4 o 6 capilares alterados por milímetro) alteración en la arquitectura de los capilares, ausencia de capilares ramificados
- Patrón tardío: pocos o ausentes megacapilares y hemorragias, severa pérdida de capilares (50-70%) con grandes áreas avasculares, desorganización de la red capilar y capilares ramificados.

- 16 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.
-

Estos diferentes patrones se han correlacionados con la duración de la enfermedad en grupos poblacionales de diferentes latitudes. Existen pocos estudios que evalúen el tiempo en la progresión, Sulli y col. en un estudio prospectivo identificó que el tiempo de transición de “temprano” a “activo” y “temprano” a “tardío” es de 28 ± 20 meses y 36 ± 29 meses respectivamente, pero existe un grupo de pacientes que presentaban una progresión acelerada. Y los síntomas clínicos progresan de acuerdo a los cambios morfológicos de la red capilar en un 60% de los casos. (43) La utilidad de la videocapilaroscopia en el seguimiento de pacientes con esclerosis sistémica permanece no del todo claro, principalmente en la correlación con la actividad/severidad de la enfermedad, al igual que predecir las complicaciones propias de la enfermedad. La posibilidad de usar la VCP para evaluar la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento ha sido investigada en varios estudios, pero aun sin datos de peso epidemiológico. Crece la preocupación dado los resultados recientemente obtenidos por Valentini y col. quienes identificaron que los pacientes con esclerosis sistémica temprana según los criterios propuesto por EUSTAR (que estarían en fase pre-clínica) pueden tener compromiso visceral a la presentación clínica (principalmente compromiso cardíaco, alveolitis). (44)

1.4 Compromiso de órgano

Desde el punto de vista fisiopatológico, la SSc se origina a partir de alteraciones en el sistema inmunológico, sistema vascular y algunos componentes del tejido conectivo, los cuales interactúan conjuntamente en las diferentes fases de la enfermedad, independientemente del subtipo de SSc (limitada o difusa)(45)

La fibrosis cutánea es un componente universal en la SSc, siendo la razón principal de los rasgos y manifestaciones en la piel de estos pacientes. La fibrosis de las estructuras vasculares, del sistema musculoesquelético y de los órganos internos es un mecanismo unificado para casi todas las manifestaciones severas de la SSc. El reemplazo del músculo liso especializado de los vasos sanguíneos y estructuras epiteliales por una matriz extracelular colágena con esclerosis del tejido afectado, es el sello patológico de la SSc. Las principales células responsables de la fibrosis en la SSc son los fibroblastos y los miofibroblastos, estos últimos con un fenotipo intermedio entre las células musculares

lisas y el fibroblasto intersticial típico(46) Los fibroblastos residentes en el tejido pueden ser activados y diferenciarse en miofibroblastos (47). Otra fuente de miofibroblastos se origina a partir de la transdiferenciación de células epiteliales (48) y pericitos micro vasculares(49).

La fibrogénesis de la SSc juega un papel principal en la enfermedad. Esta etapa se caracteriza por una excesiva producción de colágeno a nivel tisular (piel y órganos internos) con fenómenos de reparación y remodelación del tejido conectivo. Sin embargo, esta etapa fibrótica es consecuencia de una lesión en el endotelio vascular producto de un proceso inflamatorio sistémico que conduce a la activación, reclutamiento y expansión de células mesenquimales como los fibroblastos y pericitos mencionados con anterioridad. El daño endotelial induce la liberación de citoquinas proinflamatorias y profibróticas, endotelina 1, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento endotelial vascular, los cuales alteran la permeabilidad endotelial y promueven el reclutamiento y proliferación de leucocitos. Bajo condiciones normales los fibroblastos y los factores solubles antes mencionados dirigen el proceso de cicatrización, estimulando la reparación del tejido. Sin embargo, en la SSc hay una injuria vascular repetida con alteración en los mecanismos de reparación del endotelio lesionado, que induce una respuesta proinflamatoria en la cual participan células tanto del sistema inmune innato como adaptativo. De esta forma, los macrófagos y neutrófilos activados en el tejido afectado facilitan el reclutamiento de linfocitos T helper-2 con perfil un profibrótico, los cuales liberan citoquinas como el factor de crecimiento transformante beta (FCT- β) y las interleuquinas (IL) IL-4, IL-5 y IL13 (50-54) Algunos de estos mediadores parecen tener una actividad sinérgica profibrotica y están potencialmente involucrados en la regulación autocrina y paracrina de las propiedades celulares alteradas en la SSc. Existe suficiente evidencia que soporta el papel de una señal alterada del (FCT- β) en el mantenimiento de las propiedades fibroticas de los fibroblastos en la SSc(55). Otros subgrupos de células T y B, también presentes en el sitio de la lesión endotelial, exhiben anormalidades intrínsecas en su fenotipo y función. De igual forma, las células plasmáticas inducen a la producción permanente de anticuerpos específicos contra diferentes poblaciones celulares como el endotelio vascular perpetuando la lesión tisular. Las quimioquinas derivadas del endotelio y los factores de crecimiento reclutan y activan células progenitoras mesenquimales y fibroblastos. De esta forma, las citoquinas profibróticas secretados por los linfocitos T promueven la

18 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

activación de los fibroblastos y la síntesis y secreción de una matriz extracelular. Posteriormente la diferenciación de los fibroblastos hacia miofibroblastos amplifica patológicamente el proceso de reparación tisular con la generación de una matriz extracelular constituida por colágeno fibrilar tipo I y III, trayendo como consecuencia fibrosis y contracción tisular con una cicatrización permanente (55, 56)

Las manifestaciones vasculares de la SSc son más frecuentes en la forma limitada de la enfermedad que en la DcSSc. Algunas de las complicaciones más severas observadas en la SSc como la HTP y la crisis renal se deben en gran parte a los cambios vasculares que ocurren en el pulmón y riñón.

Por su parte, el fenómeno de Raynaud (FR) es una de las principales manifestaciones vasculares de la SSc con una presentación universal. EL FR se debe a cambios vasculares estructurales que se producen como consecuencia de la hiperplasia de la íntima y fibrosis de la adventicia y media de los vasos sanguíneos, conjuntamente con proliferación de las células musculares de la pared vascular(57). Además hay apoptosis de las células endoteliales, la cual parece ser inducida por anticuerpos anticélula endotelial, siendo en conjunto un fenómeno disparador de la fase fibrótica de la enfermedad. La injuria sobre la célula endotelial puede ser la razón del desarrollo del daño vascular, hecho que explica las manifestaciones clínicas significativas como el FR, los cambios tróficos en los pulpejos de los dedos, la disfunción eréctil en hombres, contribuyendo además a las complicaciones pulmonares, renales, cardíacas y gastrointestinales de la SSc.

Respecto al compromiso pulmonar intersticial que ocurre en la SSc, se han desarrollado avances sustanciales en el entendimiento de la patología de este fenómeno, en donde es importante entender que toda la cascada de eventos inicia como un proceso inflamatorio en el alvéolo pulmonar que confluye en una alteración vascular y de fibrosis a nivel del intersticio pulmonar. Este intersticio pulmonar se ha definido como las paredes alveolares (incluyendo células epiteliales y capilares), paredes septales, estructuras perivasculares y tejido conectivo peri bronquial y perilinfático. La prevalencia de EPI en la SSc varía de un 25 a un 90% dependiendo del grupo poblacional estudiado(21). La HTP y la fibrosis pulmonar en la SSc pueden tener un mismo origen patológico, en donde los factores

solubles (FCT- β , IL-4, IL-5 y IL13) conllevan a una compleja interacción entre células endoteliales, músculo liso, matriz extracelular y factores de la coagulación, pero con expresión clínicamente diferente que culmina con la fibrosis como sello característico. La fibrosis pulmonar en la SSc tiene una alta morbilidad y mortalidad con un índice de supervivencia del 50% a los 12 meses del realizado el diagnóstico(58). Esta se manifiesta hasta en un 75% de los casos en las regiones basales del parénquima pulmonar, como lo demuestran estudios de autopsia. Las descripciones más tempranas de la EPI en la SSc proviene de estudios postmortem, en donde se sugiere que el cambio histopatológico primario es la fibrosis intersticial con patrón en panal de abeja. De acuerdo a los consensos de la American Thoracic Society/European Respiratory Society, las neumonías intersticiales idiopáticas se clasifican en entidades clínico-patológicas basadas en histopatología, pero dependen de la cercana interacción clínica y radiológica(59). En este sentido se reconocen 6 subgrupos: neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial criptogénica y neumonía intersticial linfoide. De los anteriores patrones histopatológicos, la neumonía intersticial no específica (NINE) es el patrón histopatológico más común (76%) en la EPI en la SSc, seguido del patrón de neumonía intersticial usual (NIU) que representa un 37% de los casos (60).

Las manifestaciones clínicas más comunes de la EPID en la SSc son la disnea de esfuerzo y la tos no productiva, inclusive en pacientes sin evidencia radiológica de compromiso pulmonar. Otros hallazgos son estertores finos en las bases pulmonares (estertores tipo velcro a la auscultación pulmonar), incremento del segundo ruido cardiaco, galope ventricular, soplo de insuficiencia pulmonar y tricúspide, distensión yugular, reflujo hepato yugular y edema de miembros inferiores, hecho que refleja signos de HTP y falla ventricular derecha (61)

A parte del compromiso pulmonar intersticial, los pacientes en la SSc también pueden desarrollar HTP. La prevalencia de HTP varía dependiendo del método diagnóstico utilizado para tal fin entre un 10-15%, el cateterismo cardiaco derecho es la prueba de oro para el diagnóstico de HTP. Sin embargo, ésta es una prueba invasiva asociada a una alta morbilidad y complicaciones que van desde infecciones y trombosis vascular, limitando su uso y optando por medios no invasivos como el ecocardiograma transtorácico para realizar tamización, como es conocido la esclerodermia es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar, lo que configura una única

20 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

oportunidad para detectar la condición en forma temprana e iniciar tratamiento específico.
(62)

La actual clasificación de hipertensión pulmonar, la divide en cinco grupos (63):

Grupo 1: hipertensión pulmonar arterial

Grupo 2: Hipertensión pulmonar asociada con falla cardíaca izquierda

Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociado con hipoxia crónica

Grupo 4: Hipertensión pulmonar asociado a tromboembolismo crónico

Grupo 5: Misceláneos.

Es importante mencionar, que no toda la hipertensión pulmonar detectada en los pacientes con esclerosis sistémica es hipertensión pulmonar arterial (grupo 1), con alguna frecuencia se encuentra otros tipos, particularmente del grupo 2 y 3.

El diagnóstico definitivo según las recomendaciones internacionales requiere la realización de cateterismo cardíaco derecho y se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg y presión en cuña ≤ 15 mmHg (62-64). Sin embargo es un método invasivo, costoso y en nuestro medio solo disponibles en pocos sitios con infraestructura de tercer y cuarto nivel, haciendo difícil su realización, por ello la combinación de estudios no invasivos permite realizar una adecuada categorización de pacientes con alta probabilidad de tener hipertensión pulmonar.

La TACAR de tórax es la técnica imagenológica no invasiva de elección para el diagnóstico del compromiso pulmonar intersticial en la ES. Esta permite identificar detalles del parénquima pulmonar que tienen peso en el diagnóstico de la neumonitis intersticial, permitiendo una alternativa diagnóstica frente a métodos invasivos como la fibrobroncoscopia y la biopsia pulmonar a cielo abierto. Además, está establecido en diferentes estudios radiológicos-histopatológicos de EPID en esclerodermia, que las imágenes de vidrio esmerilado y panal de abejas se correlacionan en gran medida con la presencia histopatológica de Neumonía intersticial no específica y Neumonía intersticial usual, respectivamente(61)

Las pruebas de función pulmonar son fundamentales para el diagnóstico de las alteraciones ventilatorias restrictivas de la EPID(65). Para tal fin se cuenta con la espirometría, la cual a partir de la medición de la CVF permite establecer y graduar la severidad de la alteración restrictiva pulmonar. También se utilizan los volúmenes pulmonares. Sin embargo, al momento del diagnóstico de la EPI en la SSc por medio de la espirometría, la enfermedad pulmonar puede que ya se encuentre en un estado avanzado con fibrosis pulmonar (66)

Otra prueba de función pulmonar útil para el diagnóstico de la EPID en estos pacientes es la DLco. La DLco es una de las primeras pruebas que se alteran en la EPID en esclerosis sistémica, encontrándose disminuida junto con la CVF. Actualmente es considerada un signo temprano de compromiso pulmonar intersticial en ES siendo además, un importante predictor de mortalidad. Un alto porcentaje de pacientes con ES y DMC alterada pueden o no presentar alteración de la CVF. Es importante especificar que la sola reducción de la DMC puede sugerir también la presencia de hipertensión pulmonar (67).

22 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

2.Planteamiento del Problema y Justificación Científica

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica autoinmune, multiorgánica, poco frecuente, con una incidencia en los Estados Unidos de 19 casos por 1.000.000 de habitantes/año y su prevalencia es de alrededor de 242 casos por 1.000.000 de adultos. Pero en nuestro medio no se tienen estadísticas claras de su frecuencia de presentación, sin embargo en el servicio de reumatología de la Universidad Nacional es una de las cinco primeras patologías de consulta. Y dado que se caracteriza por afectar de manera significativa la calidad de vida de quienes la padecen y tener a su vez la más alta mortalidad por caso específico entre las enfermedades reumatológicas autoinmunes, lo cual es principalmente atribuible al compromiso pulmonar y/o vascular pulmonar característico de la enfermedad.

Adicionalmente, los criterios actuales formulados por ACR para el diagnóstico de la enfermedad no van acordes con las directrices de intervención temprana, por ello a pesar de que existe un consenso preliminar para ES muy temprana, se desconoce su impacto por ausencia de validación, y no se ha realizado en nuestro medio una caracterización de este nuevo subtipo de la enfermedad. Dado la heterogeneidad en su presentación clínica y que puede estar afectada por la etnicidad es necesario determinar claramente los patrones clínicos, inmunológicos y capilaroscópicos que son representativos de nuestra población y su posible asociación con el desarrollo de compromiso de órgano interno. Teniendo en cuenta lo expuesto previamente, es necesario describir las características de la población colombiana afectada por esclerosis sistémica, poniendo en manifiesto las recomendaciones actuales de clasificación y los posibles factores relacionados con el compromiso pulmonar y vascular pulmonar. Dado que los resultados aportaran una aproximación más exacta de la enfermedad en nuestro país.

24 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

3. Objetivos del trabajo e impacto esperado

Se deben incluir tantos capítulos como se requieran; sin embargo, se recomienda que la tesis o trabajo de investigación tenga un mínimo 3 capítulos y máximo de 6 capítulos (incluyendo las conclusiones).

3.1 Objetivo general

Describir las características clínicas, inmunológicas y hallazgos capilaroscópicos de un grupo de pacientes colombianos con esclerosis sistémica, atendidos en el servicio de reumatología de la Universidad Nacional de Colombia.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar los factores clínicos, inmunológicos y hallazgos capilaroscópicos relacionados con el compromiso parenquimatoso pulmonar e hipertensión pulmonar muy probable por ecocardiograma en los pacientes con esclerosis sistémica atendidos por el servicio de reumatología de la Universidad Nacional.
- Determinar la frecuencia de presentación de pre-esclerosis o esclerosis sistémica muy temprana y sus características clínicas, inmunológicas y hallazgos por capilaroscopia.

3.3 Resultados esperados

Describir las características demográficas de un grupo de pacientes colombianos con esclerosis sistémica; las cuales posiblemente evidenciarán un predominio en mujeres.

Describir los hallazgos clínicos, inmunológicos y alteraciones en la vascularización del lecho ungueal evaluado por capilaroscopia de un grupo de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica, describiendo por primera vez en nuestro medio pacientes quienes

no cumple con criterios diagnósticos vigentes propuestos por ACR, pero si los ítems propuestos por EULAR para ser clasificados como pre-esclerosis o esclerosis sistémica muy temprana.

Determinar las características clínicas, inmunológicas o alteraciones en la capilaroscopia que se puedan asociar con el compromiso de órgano interno, principalmente la presencia de hipertensión pulmonar determinado por ecocardiograma transtoracico y compromiso parenquimatoso establecido por tomografía axial computarizada de alta resolución y pruebas de función pulmonar, incluyendo la difusión de monóxido de carbono. Por lo tanto los resultados obtenidos aportaron una aproximación del comportamiento de esta patología en nuestro medio y permitirá establecer características a tener en cuenta que condicionen una mayor probabilidad de tener compromiso de órgano.

3.4 Impacto esperado

Fortalecimiento del conocimiento nacional en el área de la Esclerosis Sistémica, a través de los resultados generados por este proyecto, que permita al gremio médico Colombiano, la oportuna y correcta identificación de los pacientes con esclerosis sistémica muy temprana de acuerdo a las directrices actuales de las sociedades científicas internacionales, que sería de gran utilidad dado la ausencia de información al respecto nacional y la falta de consenso a nivel internacional. Ampliar el conocimiento sobre los probables factores que se asocian con el compromiso parenquimatoso pulmonar e hipertensión pulmonar.

Incentivar futuras investigaciones sobre factores predictivos en estudios de seguimiento de acuerdo a los resultados que se obtengan en este estudio inicial, y evaluar el impacto del diagnóstico temprano de la enfermedad, planeando intervenciones iniciales que probablemente impacta la evolución histórica de la enfermedad.

Consolidación del grupo de investigación de la Unidad de Apoyo Especializado de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, a través de la línea de investigación de Esclerosis Sistémica.

Formación de recurso humano a nivel de la especialidad en Reumatología: Tesis de grado de un estudiante de postgrado, participante como investigador del proyecto.

Publicación de los resultados en una revista científica indexada en *pubmed*, con un buen factor de impacto.

Divulgación del Trabajo en el congreso colombiano de reumatología del presente año y envió de resumen al Congreso Anual Europeo de Reumatología (*EULAR*).

28 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

4. Metodología

4.1 Diseño

Estudio de corte transversal

4.2 Población

La selección de la población del presente estudio, se realizó por medio de muestreo por conveniencia de pacientes y sus historias clínicas con diagnóstico de Esclerosis sistémica, asistentes al servicio de Reumatología de la Universidad Nacional en 2 hospitales de la ciudad de Bogotá (Fundación Universitaria Carlos Lleras Restrepo y Hospital el Tunal) durante el período comprendido entre febrero 2010 a Agosto 2012. Si el paciente elegido no cumplía los criterios de elegibilidad se tomó el siguiente y así sucesivamente.

4.3 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis sistémica según los criterios clasificatorios del American College of Rheumatology/criterios de LeRoy y col. (10) (11) o los criterios preliminares para diagnóstico muy temprano de esclerosis sistémica propuestos por la European League Against Rheumatism (EULAR) y la European Scleroderma Trial Research (EUSTAR) (13). Se define como el momento de inicio de la enfermedad cuando aparece el primer síntoma de esclerosis sistémica no Raynaud o cuando reúnan los criterios propuestos por LeRoy y Medsger para esclerosis sistémica temprana

- 30 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.
-

4.4 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedades debilitantes severas de alta mortalidad tales como falla hepática no controlada, falla renal crónica no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva no compensada.
- Pacientes embarazadas

4.5 Métodos

En la consulta del servicio de reumatología de la Universidad Nacional, se identificarán los pacientes candidatos por cumplir con los criterios de inclusión.

Por lo tanto se procede a:

- Realizar interrogatorio, examen físico en busca de claves diagnósticas de esclerosis sistémica o pre-esclerosis
- Los test inmunológicos que no hayan sido evaluados hasta el momento tales como: anti-cuerpos antinucleares totales (ANAS) por técnica Hep2, y patrón (anticuerpos anticentrómero ACA y nucleolar) y anti-topo isomerasa-I (Scl70) por las técnicas de Elisa, que son los anticuerpos que se pueden identificar de acuerdo a las técnicas disponibles en nuestro medio.
- Capilaroscopia de no tenerla al momento de la evaluación. En busca de los hallazgos específicos de la enfermedad e identificación de los patrones capilaroscópicos una vez establecido el diagnóstico.
- Pruebas de función pulmonar (DLCO, espirometría con curva flujo volumen pre y post-broncodilatador),
- Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución (TACAR), el cual es leído por radiólogo experimentado.
- Ecocardiograma transtorácico doppler color, con cuantificación de PSAP
- Paraclínicos para evaluar el compromiso en otros órganos como hemograma, BUN, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina
- Endoscopia de vías digestivas altas si tiene sintomatología gastrointestinal.

Todos los paraclínicos solicitados hasta este momento son considerados de rutina de acuerdo a las recomendaciones actuales EULAR/EUSTAR.

En la segunda consulta, se evalúa los paraclínicos solicitados, se verifico los criterios de inclusión y la ausencia de los criterios de exclusión. Se procede a consignar la información en el formulario de recolección de datos diseñado para tal fin (Anexo 1), que incluye datos de identificación, demográficos, características clínicas, serológicas, hallazgos a la capilaroscopia, perfil inmunológico, resultados de las pruebas de función pulmonar, TACAR, ecocardiograma y el Score Skin Rodnan modificado (el cual será realizado por dos investigadores de forma independiente) y finalmente se consignan en la base de datos en Excel.

Se definió compromiso pulmonar intersticial por esclerosis sistémica definido como:

- Relación VEF1/CVF \geq 70% con CVF <80% y DLCO ajustada a volumen pulmonar <80%
- TACAR con presencia de vidrio esmerilado, panal de abeja difuso o subpleural, infiltrado nodular, bronquiectasias cilíndricas, opacidades lineales intersticiales y bandas parenquimatosas.

Y la presencia de hipertensión pulmonar por ecocardiograma transtoracico doppler color realizado por cardiólogo experto, se definió de la siguiente manera:

- Hipertensión pulmonar arterial probable si en dos mediciones independientes el cálculo obtenido de la suma del gradiente tricuspideo y presión en la aurícula derecha, que corresponde a la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) es mayor a 35 mmHg (para población que vive alturas mayores de 2600 m a nivel del mar) o una velocidad de regurgitación tricuspidea > 2.8 m/s. Se considera altamente probable si adicionalmente el valor de PSAP es mayor de 50 mmHg o una velocidad de regurgitación tricuspidea > 3.4 m/s, en una sola ocasión.
- Adicionalmente con Imágenes en TACAR sin las condiciones definidas previamente como compromiso parenquimatoso pulmonar.

No se tendrá en cuenta la confirmación por cateterismo cardiaco derecho, dado que es un procedimiento invasivo y de difícil acceso, no disponible en todos los casos.

4.6 Variables clínicas de medición

Género, edad actual, edad de inicio de la sintomatología, edad al momento del diagnóstico, antecedentes personales y familiares, primer síntoma no raynaud, frecuencia cardiaca, presión arterial, examen físico con énfasis en: esclerodactilia, Fenómeno de Raynaud, edema de dedos, telangiectasias, poiquilodermia, microstomia, artralgias, sinovitis, calcinosis cutis, estertores.(33).

4.7 Variables paraclínicas de medición

Hemograma, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) por método de Westergren, Parcial de Orina, Proteína C Reactiva (PCR) por método de turbidimetría, Aspartato Transaminasa (AST), Alanino Transaminasa (ALT), Creatinina, Nitrógeno Ureico Sanguíneo (*BUN*), Glucemia en ayunas mg/dL, Anticuerpos Antinucleares (*ANAS*) por IFI con sustrato de células HEp-2, evaluando patron anti-centromero y nucleolar, Anticuerpos Anti-DNAs por IFI con sustrato de *Crithidia luciliae*, Anti-Ro/SS-A, Anti-La/SS-B, Factor Reumatoideo por turbidimetría, TAC de tórax de alta resolución, PSAP, jet de regurgitación de la válvula tricúspide por ecocardiograma transtoracico dopler color, capilaroscopia por estereoscopio, CVF% predicho, VEF1/CVF% predicho, patrón por espirometria, DLCO, DLCO/VA, Score Rodnan modificado.

4.8 Instrumento de registro

Se elaborarán instrumentos de registro, para consignar los datos al momento de ser considerado candidato para ingresar al estudio y se completó la información en la segunda visita con los resultados serológicos, inmunológicos, capilaroscopia, pruebas de función pulmonar, ecocardiograma y tomografía axial computarizada. Ver anexo A.

4.9 Análisis estadístico

La descripción de las variables continuas se realizó, según el resultado del test de normalidad de Shapiro Wilk, como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil para variables normales y no-normales respectivamente. Las variables categóricas fueron descritas como números absolutos y porcentajes.

Se compararon las características clínicas entre los grupos de estudio definidos por la variedad de la enfermedad (difusa, limitada o preesclerosis). Las variables continuas se compararon con ANOVA de una vía o el test de Kruskal-Wallis según si tiene o no una distribución normal respectivamente. Las variables categóricas se compararon usando el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher según la frecuencia esperada en cada casilla.

Se determinó la asociación entre características clínicas y desenlaces principales como compromiso pulmonar e hipertensión pulmonar mediante el cálculo de riesgos relativos crudos con sus respectivos intervalos de confianza.

El nivel de confianza para todos los análisis será de 95%. El análisis se realizó en el software STATA 11.2 de la Universidad Nacional de Colombia.

4.10 Costos y financiación

El presente trabajo de investigación hace parte de un estudio de cohorte que participó y resultó favorecido para su financiación por medio de la Convocatoria para el Estímulo a la Investigación a través de Proyectos y Trabajos de Investigación en los Posgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Apoyo a la Investigación en Salud. Facultad de Medicina y Dirección de Investigación Sede Bogotá 2011.

4.11 Métodos

El estudio se realizará dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El

presente estudio cumplió con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en lo concerniente a “la investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos” (Título II, Capítulo VI), “las investigaciones de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación” (título III) y de “la bioseguridad de las investigaciones en lo referente a la investigación con microorganismos patógenos o material biológico” (Título IV Capítulo I) y se identificó categoría de riesgo inferior al mínimo.

Los paraclínicos evaluados son considerados de rutina al diagnóstico y seguimiento de pacientes con la enfermedad. El presente estudio no pretende evaluar recursos terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis sistémica. Los pacientes continuarán con el esquema de tratamiento validado actualmente en las guías de manejo.

5. Resultados

Para el análisis se incluyeron 110 pacientes con esclerosis sistémica. 101 mujeres (91.8%) y 9 hombres con mediana de edad de 56 años (rango 23-79) (tabla 1). La mediana de tiempo transcurrido entre el inicio del fenómeno de Raynaud y el momento del establecimiento del diagnóstico fue 36 meses (rango 0-360) y el índice Rodnan modificado fue 5. El subtipo de enfermedad más frecuente fue limitado, seguido por pre-esclerosis y difusa; con un porcentaje de 60.9%, 25.5% y 13.6% respectivamente. El patrón de ANAS más prevalente fue anti centrómero con un 73.3%, anticuerpos anti-topoisomerasa I se evaluaron en 60 pacientes siendo positivo en 8. Se analizó los hallazgos en el lecho ungueal por capilaroscopia en 44 pacientes, el patrón más frecuente fue activo en 23 (53.5%). El compromiso pulmonar fue documentado en el 32% de los pacientes con información completa para su adecuado diagnóstico (87 pacientes) y la presencia de hipertensión pulmonar posible en el 26.7% de los casos y altamente probable en 7 pacientes. Tabla 3.

En la tabla 4, se muestran las principales características epidemiológicas y clínicas de los tres subtipos de la enfermedad. Se encontró un porcentaje estadísticamente significativo de compromiso en hombres en el subtipo de esclerosis sistémica difusa ($p=0.001$), no existen diferencias en la mediana de edad en los tres grupos. El tiempo de presentación de fenómeno de Raynaud al diagnóstico fue mayor en los pacientes con esclerosis sistémica limitada comparado con pre-esclerosis y difusa ($p=0,001$). El compromiso cutáneo cuantificado por Score Rodnan fue mayor en los pacientes con esclerosis sistémica difusa comparado con esclerosis sistémica limitada (12 vs 4 $p= <0.001$). Es también más frecuente la presencia de disnea, esclerodactilia y úlceras digitales en los pacientes con la variedad difusa. Los pacientes con pre-esclerosis tienen como principales características clínicas las telangiectasias (47%), edema de dedos (75%) y artralgiyas (43%).

Tabla 3. Características, demográficas, clínicas, inmunológicas, hallazgos de capilaroscopia

n =110	
Femenino (%)	101 (91.8)
Edad, mediana (rango) año	56 (23-79)
Edad al diagnóstico, mediana (rango) año	53 (11-78)
Raza (%)	
Mestizo	73 (66.4)
Blanco	37 (33.6)
Subtipos (%)	
Limitado	67 (60.9)
Pre-Esclerodermia	28 (25.5)
Difusa	15 (13.6)
Hipotiroidismo (%)	33 (30)
Compromiso hepático (%)	
Cirrosis biliar primaria	4 (3.6)
Hepatitis autoinmune	3 (2.7)
Tabaquismo (%)	24 (21.8)
Antecedentes familiares (%)	17 (15.5)
Artritis reumatoidea	11 (10)
LES	6 (5.5)
Fenómeno de raynaud (%)	106 (94)
Duración del fenómeno de Raynaud al diagnóstico, mediana (rango) meses	36 (0-360)
Rodnan score modificado	5
Disnea (%)	32 (29.1)
Esclerodactilia (%)	77 (70)
Edema de dedos (%)	95 (86.4)
Telangiectasias (%)	72 (65.5)
Compromiso articular (%)	
Artralgias	38 (34.5)
Artritis	15 (13.6)
Calcinosis cutis % (n)	22 (20)
Úlceras digitales % (n)	16 (14.5)
ANAS patrón (%) N=109	
Centrómero	80 (73.4)
Nucleolar	14 (12.8)
Moteado	10 (9.2)
Homogéneo	3 (2.8)
Negativo	2 (1.8)
Anti-scl70 (%) n=60	8 (13.3)
Factor reumatoide RF % (n)	9 (18.7)
CVF % predicho, mediana (rango)	91 (38-145)
VEF 1 % predicho, mediana (rango)	95.1 (35-149)
DLCO % predicho, media (DS)	82 (30.2)
DLCO/VA, media (DS)	84 (25.1)
PSAP, mediana (rango) mmHg	30 (0-108)
Capilaroscopia n=43 (%)	
Patrón temprano	4 (9.3)
Patrón activo	23 (53.5)
Patrón tardío	11 (25.6)
Patrón no específico	5 (11.6)
Hipertensión pulmonar arterial posible n= 90 % (n)	24 (26.7)
Compromiso pulmonar n= 87 (%)	28 (32.2)
Fibrosis pulmonar	8 (28.6)
Neumonía intersticial	16 (57.1)
DLco disminuido aislado	4 (14.3)

Tabla 4. Características demográficas, clínicas, inmunológicas comparadas en los tres subtipos

	Difuso n=15	Limitada n=67	Pre-esclerodermia n=28	p
Masculino	5 (33.3)	3 (4.5)	1 (3.6)	0.001
Edad	58.3 (11.1)	56.8 (12.1)	52.8 (12.2)	0.243
Edad al diagnostico, mediana (IQR)	54.4 (10.3)	51 (14.1)	50.9 (11.6)	0.637
año	9 (18)	48 (102)	21 (26)	0.0002
Tiempo al diagnostico, meses (IQR)				
Raza %				0.007
Mestizo	7 (46.7)	15 (22.4)	15 (53.6)	
Blanco	8 (53.3)	52 (77.6)	13 (46.4)	
Hipotiroidismo %	3 (20)	22 (32.8)	8 (28.6)	0.607
Compromiso hepático % (n)				
Cirrosis Biliar primaria	0 (0)	4 (6)	0 (0)	0.264
Hepatitis autoinmune	1 (6.7)	1 (1.5)	1 (3.6)	0.512
Tabaquismo % (n)	4 (26.7)	16 (23.9)	4 (14.3)	0.521
Fenómeno raynaud (%) positivo	14 (93.3)	65 (97)	27 (96.4)	0.789
Duración FP al diagnostico, mediana (IQR) meses	21 (36)	60 (156)	24 (48)	0.001
Rodnan score, promedio (IQR)	12 (15)	4(4)	0 (2)	<0.001
Disnea (%)	10 (66.7)	17 (25.4)	5 (17.9)	0.002
Esclerodactilia (%)	14 (93.3)	57 (85.1)	6 (21.4)	<0.001
Edema de dedos(%)	13 (86.7)	61 (91)	21 (75)	0.115
Telangiectasias (%)	11 (73.3)	48 (71.6)	13 (46.4)	0.049
Artralgias (%)	7 (46.7)	19 (28.4)	12 (42.9)	0.227
Artritis (%)	2 (13.3)	6 (9)	7 (25)	0.115
Ulceras digitales (%)	4 (26.7)	12 (17.9)	0 (0)	0.028
ANAS patrón (%)				<0.001
Centrómero	3(20)	56 (84.8)	21 (75)	
Nucleolar	4 (26.7)	6 (9.1)	4 (14.3)	
Moteado	6 (40)	2 (3)	2 (7.1)	
Homogéneo	2 (13.3)	0 (0)	1 (3.6)	
Negativo	0 (0)	2 (3)	0 (0)	
Anti-scl70 % positive	6 (46.2)	0 (0)	2 (11.1)	<0.001
Factor reumatoideo FR % positivo	3 (42.9)	4 (42.8)	2 (14.3)	0.209

*Variables categóricas se expresan número (porcentaje)

** Variables continuas se expresan como media (DS)

En cuanto al patrón de anticuerpos, los pacientes con pre-esclerosis tienen predominantemente patrón anti-centrómero (75%), aunque dos pacientes presentaron anti-scl70 positivo. En la variedad limitada es también el anti-centrómero el más frecuente y en el subtipo difuso se encontró en el 46% de los casos anti-scl70 positivo.

El patrón de capilaroscopia más frecuente en los tres subtipos fue activo, en el grupo de pre-esclerosis se encontró en casi el mismo número de pacientes patrón activo y tardío.

Tabla 5.

Tabla 5. Hallazgos del lecho ungueal por capilaroscopia en los tres subtipos

	Difuso n=7	Limitada n=23	Pre-esclerodermia n=13	P
Capilaroscopia (%)				0.745
Temprano	0	2 (8.7)	2 (15.4)	
Activo	5 (71.4)	13 (56.5)	5 (38.5)	
Tardío	2 (28.6)	5 (21.7)	4 (30.8)	
No específico	0	3 (13)	2 (15.4)	
Hallazgos por capilaroscopia (%)				
positivo	5 (71.4)	20 (87)	12 (92.3)	0.43
Capilares dilatados	5 (71.4)	15 (65.2)	5 (38.5)	0.218
Microhemorragias	7 (100)	18 (78.3)	10 (76.9)	0.383
Capilares disminuidos en numero	4 (57.1)	13 (56.5)	7 (53.8)	0.985
Megacapilares	3 (42.9)	19 (82.6)	9 (69.2)	0.117
Capilares tortuosos	5 (71.4)	11 (47.8)	7 (53.8)	0.548
Capilares ramificados	1 (14.3)	5 (21.7)	2 (15.4)	0.85
Áreas avasculares				

El compromiso pulmonar dado principalmente por la presencia de neumonía intersticial fue mas frecuente en la variedad difusa comparado con limitada y pre-esclerosis (92.9% vs 28.6% vs 4.2% $p < 0.001$). En cuanto a la evaluación por ecocardiograma transtoracico de hipertensión pulmonar fue más altamente probable en los pacientes con esclerosis sistémica difusa y limitada (53.8% vs 25.5%), llama la atención que en pre-esclerodermia se obtuvieron mediciones que hacen probable la presencia de hipertensión pulmonar en cinco pacientes. Tabla 6.

Tabla 6. Compromiso pulmonar en los tres subtipos

	Difuso n=15	Limitada n=67	Pre-esclerodermia n=28	P
Compromiso pulmonar (%)	13 (92.9)	14 (28.6)	1 (4.2)	<0.001
Fibrosis pulmonar	4 (30.8)	4 (28.6)	0	0.065
Neumonía intersticial	9 (69.2)	7 (50)	0	
DLco reducido aislado	0	3 (21.4)	1 (100)	
Hipertensión pulmonar arterial probable (%)	7 (53.8)	12 (25.5)	5 (38.5)	0.036

En los pacientes quienes tenían toda la información disponible para diagnosticar compromiso pulmonar por esclerosis sistémica (n=87), se encontraron como factores

asociados la presencia de disnea, esclerodactilia, positividad para anti-scl70 y patrón de capilaroscopia activo y como factor probablemente protector el anticuerpo anticentrómero con un OR crudo 0.21 IC 95% 0.07-0.64 $p=0.0015$. Tabla 7. En cuanto a la presencia de hipertensión pulmonar probable solo se identificó como factor asociado DLCO <80% con un OR crudo 5.7 IC 95% 1.16-36.4 $p=0.0124$.

Tabla 7. Factores asociados con desarrollo de compromiso parenquimatoso pulmonar

Variable	OR crudo	IC95%		p
		L inf	L sup	
Disnea	6.74	2.22	20.74	0.0001
Esclerodactilia	10.24	2.17	94.87	0.0006
ANAS patrón centrómero	0.21	0.07	0.64	0.0015
Anti SCL70 positivo	6.69	1.01	73.31	0.0187
Patrón capilaroscopia activa	10.20	1.64	105.72	0.003

40 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

6. Discusión

Las características epidemiológicas de nuestros pacientes con esclerosis sistémica son similares a las cohortes y series de pacientes publicados previamente en Norteamérica, Europa y Colombia, en cuanto a su predominio en el género femenino y edad de presentación ([68-70](#)).

Los patrones de inmunofluorescencia de los anticuerpos antinucleares presentes en los pacientes con Esclerosis Sistémica, al igual que lo reportado en otras series, dependen del tipo de ES, es así que en la variedad limitada el patrón centromérico es el predominante y en difusa es el moteado ([70](#), [71](#)). En cuanto a las directrices actuales de diagnóstico de esclerosis sistémica muy temprana ([13](#)), en el estudio de Valentini y col. donde se informa las características clínicas de pacientes con pre-esclerosis se encontró que presentaban ya alteraciones en las pruebas de función pulmonar dados $FCV < 80\%$ y $DLco < 70\%$ y bajas presiones en el esfínter esofágico inferior([44](#)). En nuestros pacientes se encontró solo un caso de $DLco$ disminuido aislado ($DLCO < 70\%$) y en cinco se encontraron hallazgos probables de presencia de hipertensión pulmonar, poniendo en manifiesto que estos pacientes requieren una evaluación y tamización igual a la propuesta en limitada y sistémica y probable inicio de terapia inmunosupresora.

También investigamos en 110 pacientes de nuestra cohorte que características se relacionan con el compromiso parenquimatoso pulmonar y vascular pulmonar, encontrando como factores relacionados la presencia de disnea, esclerodactilia, patrón activo por capilaroscopia, anti- $Scl70$ para enfermedad intersticial pulmonar y en el caso de probable hipertensión pulmonar $DLCO < 80\%$. Con relación al estudio descriptivo de un grupo de pacientes colombianos con compromiso pulmonar, también se encontró una mayor frecuencia de anti- $scl70$ y como principalmente síntoma la disnea. ([70](#)). Los

hallazgos en cuanto al perfil inmunológico se encuentran en correlación por lo publicados por el grupo EULAR([69](#))

Nuestro estudio es el primero en Colombia, en informar las características clínicas y compromiso de órgano en pacientes con la condición denominada pre-esclerosis, comparando la frecuencia de los ítems clínicos y hallazgos en pruebas de función pulmonar, ecocardiograma, TACAR , capilaroscopia con los subtipos limitado y difuso.

La actual investigación presenta como debilidades, tener un diseño de corte transversal que no permite establecer causalidad, los pacientes y la evaluación realizada se encuentran inmersas en la situación actual de nuestro sistema, que no permitieron en todos los casos obtener los datos completos, adicionalmente el estudio muestra las dificultades reales a las cuales los especialistas en el área de la reumatología y neumología se ven enfrentados para precisar el diagnóstico de hipertensión pulmonar, dado que el Gold estándar requiere la realización de cateterismo derecho no disponible en la mayoría de los casos, lo cual no solo crea incertidumbre que se verán reflejadas en el tratamiento oportuno y en diferenciar claramente el tipo de hipertensión pulmonar que sufren nuestros pacientes

A. Anexo: Formulario recolección de datos

Nombres y Apellidos:		Doc. Identidad:		Fecha nacimiento: / /																
Dirección:		Ciudad:		Natural:																
Teléfonos:		Ocupación:																		
Edad: _____ años	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Raza: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> I																		
1. Historia Actual de la enfermedad																				
Años cumplidos al diagnóstico:		Año del diagnóstico:		Tiempo de evolución de la enfermedad desde 1 síntoma:																
2. Compromiso		Sistémico: <input type="checkbox"/>		Limitada: <input type="checkbox"/> pre-esclerosis: <input type="checkbox"/>																
3. Antecedentes personales																				
Médicos: HTA	DM	ICC	IAM	IRC	OST	OA	DIS	TEP	TVP	HIPOT	OTRO:	NO								
Hospitalarios:												NO								
Alérgicos:												NO								
Tóxicos:		Paquete/año	Exposición a humos:		¿Cuál?							NO								
CIGARRILLO:												NO								
Infecciosos:		VHB	VHC	VIH	NEU	IV	CEL	MEN	OTRO:			NO								
VHA												NO								
4. Presenta alguna de estas enfermedades al momento del ingreso																				
EPOC	ASMA	FIBROSIS PULMONAR		HTP	TBC	ENFISEMA PULMONAR		CA/METASTASIS PULMONAR				NO								
Enfermedad ocupacional de cualquier tipo:												NO								
5. Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (Padres, hermanos, abuelos, Tíos)																				
AR	<input type="checkbox"/>	LES	<input type="checkbox"/>	SSc	<input type="checkbox"/>	SS	<input type="checkbox"/>	EMTC	<input type="checkbox"/>	DM/PM	<input type="checkbox"/>	SAF	<input type="checkbox"/>	ESF	<input type="checkbox"/>	VASC	<input type="checkbox"/>	CBP	<input type="checkbox"/>	NO
Familiar:																				
6. Signos o síntomas				Tiempo de evolución (meses)		Tratamiento														
						Medicamento		Dosis (mg)		Tiempo total (meses)										
Raynaud:		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																		
Xerostomía:		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																		
Xeroftalmia:		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																		
Alopecia:		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																		
Esclerosis piel:		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																		
Debilidad muscular:		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																		
Disnea:		<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> I																		

Compromiso pulmonar:	Si: <input type="checkbox"/>		
	No: <input type="checkbox"/>		
Hipertensión pulmonar:	Si: <input type="checkbox"/>	Leve <input type="checkbox"/>	
	No: <input type="checkbox"/>	Moderado <input type="checkbox"/>	
		Severa <input type="checkbox"/>	

CIERRE DE PROTOCOLO

FIRMA

RODNAN SKIN SCORE

Visita No: 1 Fecha: / / Mes 0 Visita No: 2 Fecha: / / Mes 3

0 Uninvolved
1 Mild thickening
2 Moderate thickening
3 Severe thickening

0 Uninvolved
1 Mild thickening
2 Moderate thickening
3 Severe thickening

Puntaje total: _____

Puntaje total: _____

Fibrosis limitada: _____

Fibrosis difusa: _____

Fibrosis limitada: _____

Fibrosis difusa: _____

46 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

Bibliografía

1. Fleming J.N., Schwartz SM. The pathology of scleroderma vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):41-55 vi.
2. Walker JG., Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(6):580-91.
3. Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. Epidemiology and classification of scleroderma. ed t, editor. St. Louis: Mosby2010.
4. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, J S. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-35.
5. Abraham D. J., Krieg T., Distler J., Distler O, 2009;. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(3): iii3-iii7.
6. Coral-Alvarado P., Pardo AL., Castaño-Rodríguez N., Rojas-Villarraga A., Anaya JM. Systemic sclerosis: a world wide global analysis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(7):757-65.
7. Broen JC, Coenen MJ, Radstake TR. Genetics of Systemic Sclerosis: An Update. *Curr Rheumatol Rep* 2011;Nov 19. Publicado online.
8. Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(2 Suppl 65):S75-86.
9. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
10. LeRoy EC., Black C., Fleischmajer R., Jablonska S., Krieg T., Medsger TA., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
11. LeRoy EC., Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-6.

12. Matucci-Cerinic M., Allanore Y., Czirják L., Tyndall A., Müller-Ladner U., Denton C., 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 prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1377-80.
13. Avouac J., Fransen J., Walker UA., Riccieri V., Smith V., Muller C., et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476-81.
14. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010;37(1).
15. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, et al. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33(2).
16. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1).
17. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(5).
18. Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, Pollard KM, Leaird K, Smith EA, et al. Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7).
19. Hanke K, Dahnrich C, Bruckner CS, Huscher D, Becker M, Jansen A, et al. Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1).
20. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, P H. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(11):5.
21. Varga J, Denton C, Wigley F. *Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management: Springer; 2012.*
22. Cutolo M, Pizzorni C, A. S. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(3):437-52.

23. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-7.
24. Cutolo M, Grassi W, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3023-30.
25. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
26. Silman A, Holligan S, Brennan P, P. M. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ* 1990;301:590-2.
27. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997;24(879-89).
28. Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993;20:66-9.
29. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-8.
30. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med*. 1998;158:595-600.
31. Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lindman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease: a five-year report. *Am J Med*. 1982;72:883-8.
32. Zufferey P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities: a six-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 1992:536-41.
33. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by widefield microscopy. *Arthritis Rheum*. 1973 (16): 619-28.
34. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:2722.
35. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981 (24):1159-65.
36. Marquet R, Vilardell M. Capilaroscopia. *Med Clin (Barc)*. 1986;86:380-2.
37. Cutolo M., Pizzorni C., Secchi M., Sulli A. Capillaroscopy. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2008;22(6):1108.
38. Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(9):514-20.

- 50 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.
-

39. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol*. 1996;15:148-53.
40. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Micro-vascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983;195-205. .
41. Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984;77:812-22.
42. Knobel H, Vilardell M, Marquet R, Ordi J. La capilaroscopia del lecho ungueal en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. *Med Clin (Barc)*. 1987;89:533-6.
43. Sulli A., Pizzorni C., Smith V., Zampogna G., Ravera F., Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis *Arthritis Rheuma* 2011;nov 29 doi: 10.1002/art 33463.
44. Valentini G., Cuoma G., col. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:317-23.
45. Takehara K. Hypothesis. Pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003;30:755-59.
46. Sappino et al. Smooth muscle differentiation in scleroderma fibroblastic cells. *Am J Pathol*. 1990;137:585-91.
47. Rajkumar V, al e. Shared expression of phenotypic markers indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis. *Arthritis Res Ther*.7: R1113-R23.
48. Postlethwaite AE, al. e. Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16::733-8.
49. Mimura Y, al e. Constitutive phosphorylation of focal adhesion kinase is involved in the myofibroblast differentiation of scleroderma fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2005;124: 886-92.
50. Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor- β and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13: 505-11.

51. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 1190-9.
52. Leask A, et al. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol ReP.* 2002;4:136-42.
53. Kawaguchi Y, et al. Identification of an IL1A gene segment that determines aberrant constitutive expression of interleukin-1 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 193-202.
54. Ong VH, et al. Monocyte chemoattractant protein 3 as a mediator of fibrosis: overexpression in systemic sclerosis and the type 1 tight-skin mouse. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1979-91.
55. Mori Y, et al. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1964-78.
56. Asano Y, et al. Impaired Smad7-Smurf mediated negative regulation of TGF β signaling in scleroderma fibroblasts. *J Clin Invest.* 2004;113:253-64.
57. Flavahan NA, et al. The vasculopathy of Raynauds phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:275-91.
58. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):335-49.
59. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy case and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969;46:428-40.
60. Kim DS, Yoo B, JS. L. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is non specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19:121-7.
61. Kaloudi O, Miniati I, Alari S, M. M-C. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern. Emerg Med.* 2007;2:250-5.
62. Fischer A, Bull T, Steen VD. A Practical Approach to Screening for Scleroderma-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Care & Research.* 2011. Epub DOI 10.1002/acr.20693.
63. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed. *Eur Respir J.* 2010;36(5):986-90.

52 Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana.

64. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, Sawaqed R, Machado RF PA, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(1):8-18.
65. Guttadauria M, Ellman H, Emmanuel G. Pulmonary function in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1977;20:1071-9.
66. Wells AU, Hansell DM, RubensMB, et al. Fibrosing alveolitis in Systemic Sclerosis: indices of lung function in relation to extend of disease in computerised tomography. *Arthritis and Rheum.* 1997;40:1229-36.
67. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48:516-22.
68. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(8):2246-55.
69. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007 June 1, 2007;66(6):754-63.
70. Arbelaez AM, Bastidas AR, Quintana G, Et al. Caracterización de pacientes con compromiso pulmonar intersticial asociado a esclerosis sistémica atendidos en el Hospital Militar Central desde enero de 1998 a mayo de 2008. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2008;15(4):299-306.
71. Londoño JC, Restrepo J, Guzmán R, Iglesias A. Esclerodermia: estudio descriptivo de 102 pacientes en el Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá. *Rev Colomb Reumatol.* 1998;5(3):131-42.