



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

“RELACIÓN ENTRE LA ESCALA DE GRAVEDAD DE MEDSGER Y EL GRADO
DE ACTIVIDAD EN CAPILAROSCOPIA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS
SISTÉMICA”

TESIS

Que para obtener el diploma de:

Especialista en Reumatología

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS ARANA RUIZ

ASESOR:

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA

CO-ASESOR:

DR. LUIS HUMBERTO SILVEIRA TORRE



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL; AGOSTO DE 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Manuel Martínez-Lavín

Profesor titular del curso de especialización en Reumatología

Jefe del departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Luis Humberto Silveira Torre

Co-Asesor de tesis

Médico adjunto del departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Co-Asesor de tesis

Investigador titular de Inmunología

Médico adscrito del departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

AGRADECIMIENTOS

A Dios, el autor de la vida, quien me colocó en este camino y me llenó de tantas bendiciones.

A mis padres, quienes me dieron la vida y me cuidaron en los momentos de fragilidad. Gracias a quienes me convertí en el hombre que soy ahora.

A mis hermanos, que me enseñaron muchas cosas y sin saberlo, siempre me impulsaron a superarme.

A mi abuelo, que desde lo alto me inspiró por este hermoso camino del arte humanístico del servicio al prójimo.

A mis demás familiares, que confiaron siempre en mí, me animaron con sus palabras y muestras de afecto.

A mis maestros, todos y cada uno de ellos, que de diversas maneras me cultivaron en diversos campos, a quienes debo gran parte de mi aprendizaje. Gracias por su paciencia y pulirme en mis asperezas.

A mis pacientes, porque sin ellos, mi vida tendría poco sentido y mis metas serían estériles.

A mis verdaderos amigos, que me aceptaron con todas mis asperezas, me procuraron y me buscaron sin interés.

CONTENIDO

| | |
|---------------------------------|----|
| Marco teórico..... | 2 |
| Justificación..... | 10 |
| Objetivos..... | 11 |
| Material y métodos.....] | 12 |
| Resultados..... | 16 |
| Discusión..... | 26 |
| Conclusiones..... | 29 |
| Referencias bibliográficas..... | 30 |
| Apéndice A y B..... | 37 |

RESUMEN

ARANA RUIZ JUAN CARLOS.

Relación entre la escala de gravedad de Medsger y el grado de actividad en capilaroscopia en pacientes con esclerosis sistémica.

Amezcuca Guerra Luis, Silveira Torre Luis.

La esclerosis sistémica es una enfermedad reumatológica rara de etiología desconocida cuyo pronóstico es variable y su tratamiento debe ser individualizado, de acuerdo al compromiso orgánico, la escala de gravedad de Medsger es una herramienta útil para conocer el grado de compromiso en algunos órganos clave en dicho padecimiento. La capilaroscopia ha demostrado ser un auxiliar diagnóstico muy útil y se ha correlacionado según los hallazgos con el compromiso en determinados órganos, teniendo connotación pronóstica. **Justificación:** hasta el momento no existe ningún estudio que haya comparado la escala de gravedad de Medsger con las fases capilaroscópicas. **Objetivos:** Determinar qué relación existe entre la escala de gravedad de Medsger y las fases capilaroscópicas estandarizadas en los pacientes con esclerosis sistémica limitada y difusa del Instituto Nacional de Cardiología. **Material y métodos:** Las variables dicotómicas se describieron mediante porcentajes, mientras que las dimensionales mediante promedios con una desviación estándar con intervalos intercuartiles. Su distribución se analizó mediante la prueba de D'Agostino y Pearson. La inferencia estadística se realizó mediante pruebas de Chi cuadrada para diferencias entre proporciones; mientras que se utilizó análisis de varianza de una vía con post-prueba de Tukey o análisis de Kruskal-Wallis con post-prueba de Dunn, según correspondiera. Todos los análisis se realizaron bajo el principio de dos lados y se fijó una significancia en $P < 0.05$. **Resultados:** Se encontró que a mayor puntaje en la escala

de Medsger, mayor gravedad en capilaroscopia con un coeficiente ρ_s 0.45(0.15 a 0.67) y $P=0.003$.

MARCO TEÓRICO.

Introducción.

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad poco común de causa desconocida y con una compleja patogénesis. En ella interactúan: autoinmunidad, inflamación, alteraciones funcionales y estructurales de los vasos de pequeño calibre, así como fibrosis intersticial y vascular de la piel y órganos internos, además de depósito de colágeno en la matriz extracelular.

El pronóstico varía según la extensión del compromiso cutáneo, el grado de involucro de órganos internos y las comorbilidades. Si bien no existe actualmente una cura, algunas manifestaciones como la inestabilidad vasomotora, hipertensión, disfunción cardiopulmonar y trastornos esofágicos, pueden recibir tratamiento, con grados variables de eficacia. El tratamiento dirigido y temprano, puede cambiar drásticamente el desenlace a largo plazo, traduciéndose en un incremento de la supervivencia. Para ello son necesarias escalas que nos permitan conocer la gravedad y pronóstico de la esclerosis sistémica de forma individualizada.¹

Actualmente existen varias escalas que intentan valorar distintos parámetros de la esclerosis sistémica (actividad, gravedad, extensión del compromiso cutáneo, etc.). Sin embargo debido que todas ellas sólo contemplan algunas características de la enfermedad, no son ampliamente utilizadas, lo cual puede hacer difícil en la práctica clínica, estandarizar la valoración, vigilancia, respuesta al tratamiento y pronóstico.

Una herramienta que cada vez tiene mayor aceptación es la capilaroscopia, que por sí misma puede ofrecer información de gravedad y pronóstico.

Definiendo gravedad de la esclerosis sistémica.

Los conceptos de gravedad, daño y actividad en las enfermedades, siempre ha sido difícil de definir. Con respecto a esto, el Subcomité en Gravedad de la Enfermedad de reumatólogos de E.E.U.U., definió estos tres conceptos de la siguiente manera:

1. Gravedad (severity) es el efecto total de la enfermedad sobre la función de los órganos; tiene componentes reversibles e irreversibles.
2. Daño es aquél componente de la gravedad que es irreversible.
3. Actividad es el componente reversible; puede resultar o no en escaso daño en el futuro o bien puede ser sustituido completamente por daño.

El estudio de la esclerosis sistémica, aún hoy adolece de herramientas estandarizadas para definir gravedad. Idealmente debe ser adecuada para reconocerla en uno o varios órganos. Medsger junto con otros reumatólogos, planteó una escala que fuera útil para evaluar el estado de la enfermedad en determinado momento y poder comparar la evolución a lo largo del tiempo. Esto con fines a estratificar variables y medir la eficacia del tratamiento en estudios clínicos. Trató de elaborar una escala práctica (que pudiera utilizarse en el consultorio) y representativa de los órganos (variables) que al afectarse se relacionaran con actividad. Con un puntaje de 0 (sin involucro documentado) a 4 (enfermedad terminal).¹ Todo esto fue realizado con base a la observación de series de pacientes y retroalimentación de otros expertos. En 2001 Geirsson y cols., publicaron un estudio en el que reportaron su experiencia obtenida a lo largo de 14 años de observación de 100 pacientes con esclerosis sistémica. Ellos utilizaron una escala

modificada de Medsger, con menos mediciones de las originalmente propuestas por el último. Encontraron que a mayor edad de inicio, índice de Rodnan más alto, menor capacidad vital, reducida distensibilidad pulmonar, baja depuración de creatinina y anomalías electrocardiográficas, se asociaron con mayor mortalidad. La cual era más común entre los pacientes con la variedad difusa de esclerosis sistémica.¹

En 2003, luego de hacer una nueva revisión de dicha escala, Medsger y cols., descubrieron que los determinantes primarios de pronóstico pobre (en caso de tener mayor puntaje) eran: compromiso cutáneo extenso, cambios electrocardiográficos, función pulmonar y renal reducida.²

Capilaroscopia.

En 1973, Maricq y LeRoy, describen por primera vez en la capilaroscopia los cambios característicos en esclerosis sistémica, resaltando un importante papel en su diagnóstico. Sin embargo varias décadas después, apenas se comenzó a dar su importancia, de forma relativamente reciente se incluyeron los patrones, como parte de los criterios de clasificación de dicha enfermedad.^{3,4} A pesar de esto, es aún muy escasa la información y pocos los estudios que han analizado su importancia.⁵

Especialmente ha demostrado ser muy útil en el diagnóstico temprano de esclerosis sistémica.³ Actualmente se sabe que 15-20% los pacientes con fenómeno de Raynaud “primario” que tienen cambios capilaroscópicos, serán reclasificados como “secundario” en 29.4+10 meses, y finalmente desarrollarán en un período aproximado de 10 años una enfermedad del tejido conectivo.^{6,7} Los cambios que se han demostrado concluyentes y definen al paciente que desarrollará esclerosis sistémica, son capilares gigantes y microhemorragias.⁷

El estudio capilaroscópico, permite diferenciar tres patrones, bien definidos y reconocidos:^{7,8,9}

- a) Patrón temprano (pocos capilares grandes o gigantes, escasas hemorragias, sin evidencia de pérdida de capilares.
- b) Patrón activo: frecuentes capilares gigantes, frecuentes hemorragias, leve desorganización de lecho capilar con pérdida de algunos capilares.
- c) Tardío: crecimiento irregular de capilares, pocos o ausentes, capilares gigantes y hemorragias. Áreas avasculares extensas.

Empleando la clasificación capilaroscópica los estudios de investigación liderados por Cutolo y cols., han demostrado que la sensibilidad de los criterios de la ACR para el diagnóstico de esclerosis sistémica mejora de 67% hasta 99%.⁷

Existen varios instrumentos para realizar una capilaroscopia, lo cual depende de la disponibilidad y los recursos clínicos del lugar donde se haga. Desde un oftalmoscopio, hasta la moderna videocapilaroscopia asistida por computadora. Se ha intentado estandarizar la forma de realizarla y llevar a cabo mediciones. Idealmente se debe llevar a cabo en una habitación a temperatura entre 22-25°C, para evitar el vasoespasmo digital, con el paciente tranquilo en la mesa de exploración.⁹

Al menos 8 dedos deben examinarse (segundo al quinto dedo de ambas manos), la imagen más representativa es la que se reporta. Se define como normal si se encuentran 9-11 capilares alineados en un campo de 1mm y en la parte media del lecho ungueal. Siempre que se encuentren hallazgos anormales, deben describirse: hemorragias, megacapilares, disminución del número de capilares, neovascularización y desorganización del lecho ungueal.⁹

Un estudio reciente, realizado por Fichel y cols.,¹⁰ se reconoce que 90% de los pacientes con esclerosis sistémica tienen un patrón específico de esta enfermedad. Comparando 25 pacientes con el diagnóstico, que tenían capilaroscopia normal/inespecífica, contra 63 pacientes con alteraciones típicas, encontraron que los primeros tenían notablemente mayor ausencia de actividad cutánea (32 vs. 6.3%, $p = 0.004$), ausencia de telangiectasias (47.8 vs. 17.3%, $p = 0.006$) y ausencia de esclerodactilia (60 vs. 25.4%, $p = 0.002$), así como menor involucro pulmonar grave (26.3 vs. 58.2%, $p = 0.017$). En estudios realizados previamente por Smith y cols.,^{11,12} en pacientes belgas e italianos, encontraron una situación semejante, observaron que el OR de desarrollar involucro orgánico grave en el futuro, era tanto mayor, cuanto más grave el patrón capilaroscópico. Resultando para el patrón temprano un OR (Belgas/Italianos) 2.16 (95% CI 1.19-4.47, $p = 0.010$)/2.33 (95% CI 1.36-4.22, $p = 0.002$), para el patrón activo de 4.68/5.42, y 10.14/12.63 en el patrón tardío, comparando contra un patrón normal.¹⁰

Pericardio en esclerosis sistémica.

Champion, en su trabajo publicado en 2008 hace una interesante revisión sobre la afectación cardíaca en esclerosis sistémica, que si bien no era algo desconocido, solo son consideradas las que involucran el músculo cardíaco y tejido de conducción en la escala de gravedad de Medsger, aunque de forma indirecta, es decir: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) y alteraciones electrocardiográficas (ECG), respectivamente. Champion propone en su revisión basado en los datos recabados tanto de pacientes vivos como en necropsias, que la pericarditis fibrinosa, fibrosa, adherencias pericárdicas y derrames pericárdicos pueden ser encontrados en ES, sin embargo la enfermedad pericárdica sintomática (5-16%) es mucho menos frecuente que

la demostrada por necropsia (33-72%),¹³ siendo los derrames pericárdicos asintomáticos frecuentes en revisiones antiguas.¹⁴

Por otro lado Champion comenta la posibilidad de grandes derrames pericárdicos en ES, incluso con taponamiento antes del engrosamiento cutáneo y el diagnóstico de la enfermedad reumática, siendo esto último un marcador de mal pronóstico.¹³ Enfatiza lo que revisiones previas habían demostrado, de una supuesta asociación entre derrame pericárdico e hipertensión pulmonar, incluso siendo una manifestación de presentación.¹⁵

Una forma de clasificar el compromiso pericárdico con base al ecocardiograma transtorácico (ECOTT) y que resulta sencilla y práctica, es la que proponen Maisch junto con sus colaboradores.¹⁶

Enfermedad tiroidea y esclerosis sistémica.

La enfermedad tiroidea, es el problema endócrino más frecuente en los pacientes con ES, con una prevalencia de 10% a 15% (a diferencia de otras endocrinopatías, que tienen la misma frecuencia que la población general).¹⁷ En un estudio de casos y controles, se encontró un riesgo 10 a 14 veces de padecer hipotiroidismo en ES.¹⁸ Existe evidencia de fibrosis tanto autoinmunidad como etiología de la afectación tiroidea. Los pacientes con el síndrome de CREST (calcinosis subcutánea, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia) son más propensos de tener hipotiroidismo, que con ESD.¹⁷ En otra serie de casos, encontraron tiroiditis de Hashimoto en 6% y enfermedad de Graves en 3% de los pacientes.¹⁹ La asociación del síndrome de CREST, hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria (CBP) se ha reportado. Un dato reelevante, es la bien descrita asociación de hipotiroidismo con fenómeno de

Raynaud secundario, aún sin coexistencia de ES.²⁰ Es recomendable una monitorización periódica de la función tiroidea, especialmente en las formas limitadas de ES.¹⁷

Acroosteolisis y calcinosis en esclerosis sistémica.

Las anomalías radiográficas más características de la ES se presentan sobre todo en manos, aunque pueden afectar otras regiones como rodillas, tobillos y pies. Se puede observar resorción distal en falanges, la calcinosis subcutánea y destrucción ósea. En las series antiguas se presentaba hasta en 63% de los pacientes.

La resorción de partes blandas en las puntas de los dedos es un hallazgo común en esclerodermia (15-80% de los pacientes en series previas), aumentando de forma importante en aquellos con fenómeno de Raynaud asociado. Se define mediante una radiografía frontal de dedo, si la distancia vertical entre la punta falángica y la superficie de la piel es menor al 20% del diámetro transversal de la base de la misma falange.²¹

La acroosteolisis, es la erosión de las falanges distales, en mano se produce en 22% de los pacientes.²² Comienza en el penacho, sobre todo en la cara palmar del hueso. Si continúa la falange adopta una forma de pincel o afilada, en los casos más graves se produce destrucción de gran parte de la falange distal, dando al dedo un aspecto cónico.²¹ Su trascendencia clínica, es que se asocia a úlceras digitales, fenómeno de Raynaud intenso y calcificaciones extrarticulares.^{9,17}

La calcificación amorfa es común en pacientes con ES, especialmente en mano, descrita en 10-30%. Puede afectar al tejido subcutáneo o al capsular. Suelen presentarse como acúmulos pequeños o medianos alrededor de las articulaciones y en zonas de traumatismo.¹⁷ También pueden apreciarse como pequeños depósitos puntiformes en la punta de la falange, depósitos conglomerados focales con una amplia distribución,

colecciones tumorales a modo de sábana, y depósitos curvilíneos en el interior de la cápsula articular.²¹ Especial relevancia clínica tienen las calcificaciones periarticulares, que se relacionan con artritis erosiva (de forma exclusiva en ES, no asociada a síndromes de superposición o EMTC). Y aparentemente se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con úlceras digitales, siendo semejante la prevalencia entre las formas limitadas y difusas de la enfermedad.^{9,17}

La calcinosis cuando es extensa, puede tener repercusiones funcionales graves y sobre la calidad de vida del paciente. En ocasiones también puede favorecer la ulceración y asociarse a una infección superpuesta.⁹

JUSTIFICACIÓN.

Hasta ahora, no existe una escala que analice en un mismo momento la escala de gravedad de Medsger y la capilaroscopia. Tampoco se encontró algún estudio en la literatura que sugiera dicha comparación. Con todo lo comentado en el marco teórico, podría resultar extremadamente útil, pues como ya se enfatizó, los cambios capilaroscópicos tienen una traducción final en el compromiso de órganos clave que determinarán el pronóstico de los pacientes, y posiblemente la respuesta al tratamiento. Además este estudio valorará algunos otros datos clínicos importantes que no se consideran en la escala mencionada: acrosteolisis y calcinosis, cuya repercusión e implicaciones tampoco están del todo esclarecidos y están bien descritos en esclerosis sistémica, especialmente la variedad limitada. También consideramos la patología tiroidea, específicamente, para fines de este estudio el hipotiroidismo que, se ha sugerido como causa de fenómeno de Raynaud secundario.

Dado que el comportamiento de la esclerosis sistémica en México parece tener un curso en general más benigno, posiblemente la escala de gravedad de Medsger no sea suficiente para hacer una valoración completa del paciente en cuanto a evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS.

Objetivo primario.

Determinar qué relación existe entre la escala de gravedad de Medsger y las distintas fases capilaroscópicas en los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica (ES) variedad limitada (ESL) y difusa (ESD), que son atendidos en el departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología.

Objetivos secundarios.

Conocer cuáles son las estadísticas de los pacientes estudiados, incluyendo:

- a) Distribución por sexo y edad.
- b) Patrón más común de anticuerpos antinucleares (ANA).
- c) Especificidades de anticuerpos antinucleares (EANA) encontradas con mayor frecuencia.
- d) Tiempo de evolución promedio de la enfermedad.
- e) Frecuencia de enfermedad pericárdica (EP), hipertensión pulmonar (HAP) y neumonitis intersticial (NPI) en cada variedad de esclerosis sistémica.
- f) Comorbilidades más frecuentemente asociadas a esclerosis sistémica, especialmente: síndrome de Sjögren (Sjö), cirrosis biliar primaria (CBP) e hipotiroidismo (Hipo), así como la especificidad de anticuerpos encontrados en cada uno, según la variedad de esclerosis sistémica.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio: Fue un análisis de tipo cuasiexperimental, observacional, transversal.

Descripción de la población de estudio:

Población objetivo: Todo paciente que tenga claramente establecido el diagnóstico de acuerdo a los criterios del ACR, de ESL o ESD.

Población elegible: Todos los pacientes con ES de acuerdo a los criterios del ACR que acuden al departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Criterios de inclusión: Todo paciente sin importar la edad y sexo, que cumplía los criterios del ACR actualizados para esclerosis sistémica y se encontraban en seguimiento hasta el último año en curso, por el departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología, con un expediente completo para determinar la escala de gravedad de Medsger, a quienes se haya podido realizar una capilaroscopia en el último año, para lo cual debían contar con:

1. Una determinación al menos en el momento del diagnóstico de ANA, así como EANA.
2. Al menos dos consultas en el último año y/o búsqueda intencionada en los últimos dos años de:

Peso y/o hematocrito, presencia del fenómeno de Raynaud e intensidad del mismo, úlceras digitales o gangrena digital , puntaje de Rodnan modificado, medición de la

distancia dedo-palma, presencia o ausencia de debilidad muscular e intensidad de la misma, presencia o no de síntomas de disfunción esofágica o intestinal y sus consecuencias, espirometría con determinación de difusión de monóxido de carbono (DLCO); medición de capacidad vital forzada (FVC); presencia o no de infiltrados pulmonares en radiografías, presencia o no de HAP y de tenerla, gravedad de la misma o bien si requiere o no oxígeno constante. Tener un electrocardiograma y valoración por un experto (cardiólogo) para determinar la presencia o no de arritmias, crecimiento ventricular o insuficiencia cardíaca. Al menos un ecocardiograma transtorácico (ECOTT) para corroborar anomalías estructurales y fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como presión de arteria pulmonar calculada y descripción del pericardio. Determinación de creatinina y en caso de presentarse proteinuria, cantidad de la misma.

Para fines complementarios del análisis de datos, además se examinó si existía la presencia o no de: acrosteólisis (radiológicamente), calcinosis (clínica y/o radiológica), alteraciones pericárdicas (gravedad del derrame pericárdico según Maisch y cols.), hipotiroidismo de cualquier etiología.

Criterios de exclusión: Pacientes que no tuvieran claramente establecido el diagnóstico. Síndromes de superposición o enfermedad mixta del tejido conectivo con características de esclerosis sistémica. Aquellos que perdieron seguimiento en el último año. Los pacientes que no contaban con un expediente completo (cualquiera de las variables antes especificadas) y que no se les haya podido realizar capilaroscopia en el último año.

Tamaño muestral. No requirió cálculo. En la base de datos del Instituto Nacional de Cardiología, existían al menos 68 pacientes conocidos por esclerodermia, que siendo una enfermedad poco frecuente (prevalencia mundial 10 a 34.1 por 100,000 habitantes según la raza considerada) y con claro predominio en mujeres con una razón mujer:hombre de alrededor de 4.6:1, constituía una muestra adecuada para estudio.

Especificación de variable(s) dependiente(s) e independiente(s):

Dependientes:

Sexo, edad, estado general, peso, hematócrito, fenómeno de Raynaud, puntaje de Rodnan, fuerza muscular, distancia dedo-palma, tracto gastrointestinal (dismotilidad esofágica, intestinal y complicaciones), pulmón (DLCO, FVC, PSAP), corazón (conducción, función, pericardio), riñón (creatinina sérica, proteinuria), velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares. acrosteolisis, calcinosis, patología tiroidea.

Independientes:

ESL y ESD.

Técnica para recolección de datos.

Previo consentimiento informado de los pacientes participantes, con el diagnóstico establecido, de acuerdo a la base de datos del Instituto, se recolectó la información en una tabla diseñada por el investigador con fines estadísticos (véase Apéndice). Se utilizó la escala de gravedad propuesta por Medsger y revisada en 2003, que considera dentro de su medición el puntaje de Rodnan para el compromiso cutáneo. Todo esto se hizo recopilando la información del expediente electrónico y físico, así como la observación

directa del paciente con fines a completar todos los datos necesarios. Se hizo uso del programa Microsoft Office Excel 2007 para la recolección de datos, análisis estadístico básico y elaboración de gráficas. Y para recabar toda la información, mediante Microsoft Office Word 2007. Las variables dicotómicas y aquellas nominales se describirán mediante proporciones simples y porcentajes, mientras que las variables dimensionales se describirán mediante promedios con una desviación estándar o por medianas con intervalos intercuartilares, según sea apropiado. La distribución de variables se analizó mediante la prueba de D'Agostino y Pearson. El análisis de correlación se realizó mediante el coeficiente de Spearman, en tanto que la diferencia de porcentaje con prueba exacta de Fisher. Todos los análisis se realizaron bajo el principio de dos lados y se fijó una significancia en $P < 0.05$. El paquete estadístico a utilizado fue el GraphPad Prism versión 4.02 (GraphPad Inc, San Diego CA, USA).

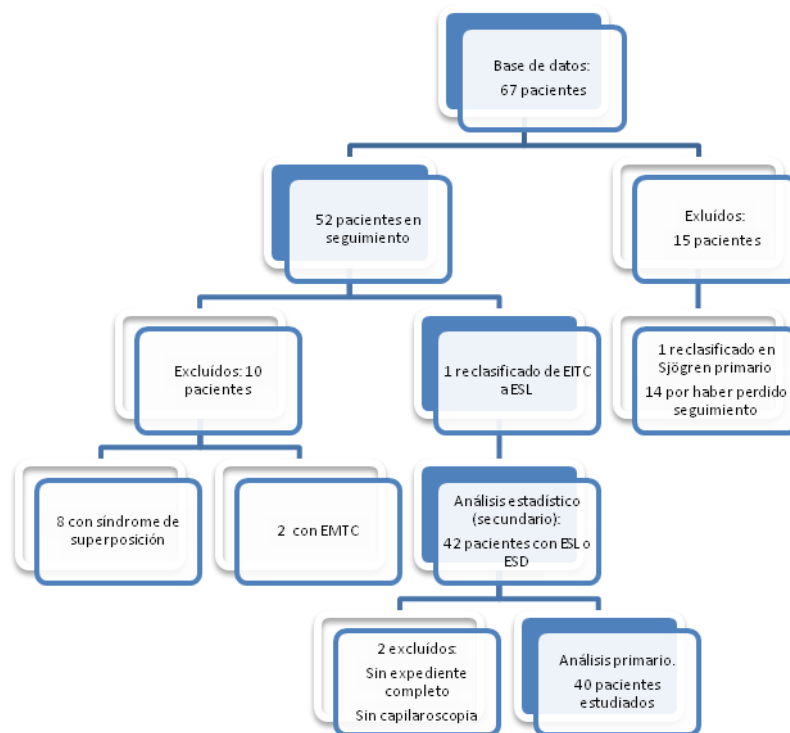
RESULTADOS.

En la base de datos del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología, se encontraron un total de 67 pacientes catalogados como afectados por esclerosis sistémica, sin embargo de todos ellos fueron excluidos en un primer momento del estudio 15 pacientes, 14 de los cuales fue por tener más de un año de haber perdido seguimiento y 1 por reclasificación del diagnóstico Sjö primario.

En un segundo evento de los 52 pacientes restantes, 1 paciente que era conocido por enfermedad indiferenciada de tejido conectivo (EITC), se reclasificó como ESL al contar para entonces con suficientes criterios de acuerdo a la ACR para clasificarlo; se excluyeron 2 por tener el diagnóstico bien establecido de enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC) con esclerodactilia, otros 8 por tener un diagnóstico bien fundamentado de síndrome de superposición, de los cuales, 5 tenían lupus eritematoso sistémico (LES) asociado a ESL, 2 rupus (LES con artritis reumatoide –AR–) y ESL y 1 con polimiositis (–PM–sustentada mediante biopsia, clínica, y bioquímica) asociada a ESL, tratándose de un posible caso de síndrome antisintetasa. Los pacientes con síndrome de Sjö secundario (SS) no fueron excluidos, dado que de manera convencional, no se considera un síndrome de superposición.

En una tercera fase, de los 42 pacientes con diagnóstico bien establecido de ESL y ESD se excluyeron 2 pacientes más dado que no se pudo realizar en ellos capilaroscopia y no contaban con un expediente completo, debido que perdieron seguimiento en el transcurso del año (Fig.1).

Figura 1.



Para fines de conocer la población de pacientes con ES en el Instituto Nacional de Cardiología, se realizó un análisis estadístico considerando a los 42 pacientes que contaban con dicho diagnóstico (antes de la tercera fase). La edad de los pacientes para ambos tipos de esclerosis sistémica fue $51.9+15.2$ años, con un rango de edad entre los 13 y 77 años. (véase apéndice B).

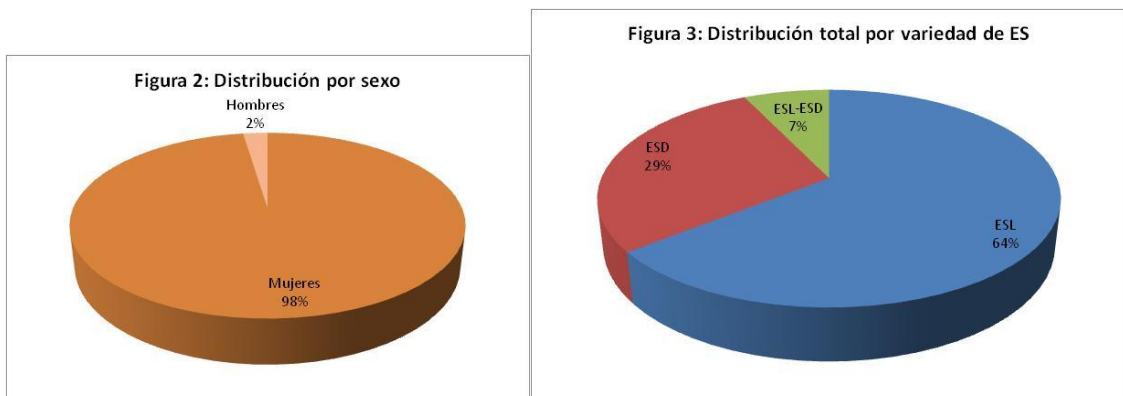
En cuanto al tiempo de evolución, se tomó en cuenta desde el primer año que se hizo el diagnóstico, aún fuera del Instituto y que perduró habiendo ingresado para estudio, en el departamento de Reumatología. Como era esperado, los pacientes con mayor tiempo de diagnóstico tenían ESL, aunque sin mucha diferencia con respecto a las ESD.

Interesantemente los que inicialmente tuvieron diagnóstico de ESL y con el transcurso del tiempo evolucionaron a ESD (ESL-ESD), tenían más tiempo de diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1: Tiempo de evolución

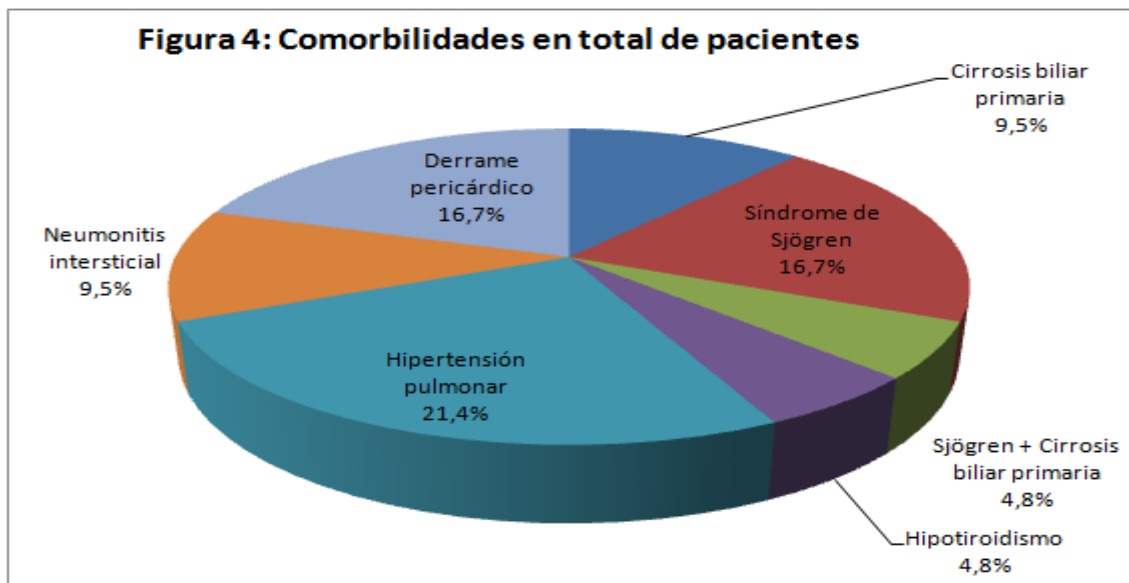
| Variedad esclerosis sistémica | | ESL | ESD | ESL-ESD |
|-------------------------------|----|-----|-----|---------|
| Total pacientes | 42 | 27 | 12 | 3 |
| Total mujeres | 41 | 26 | 12 | 3 |
| Total hombres | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Promedio tiempo | | 6.7 | 4.8 | 15 |

Tanto la ESL como ESD, fue mucho más común en mujeres que en hombres (41 vs 1, véase fig.2). Para fines de estudio, se dividió la población en tres grupos: ESL, con un total de 27 pacientes; ESL-ESD, siendo sólo 3, y ESD, que fueron un total de 12 pacientes afectados (véase fig.3).

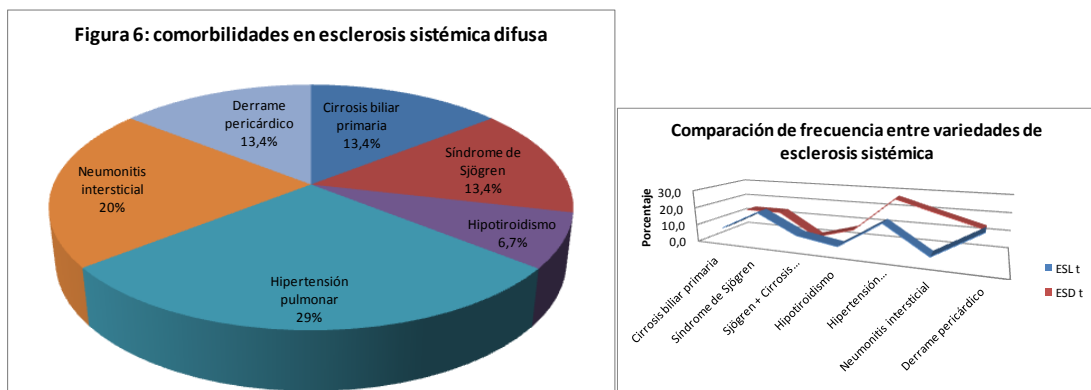
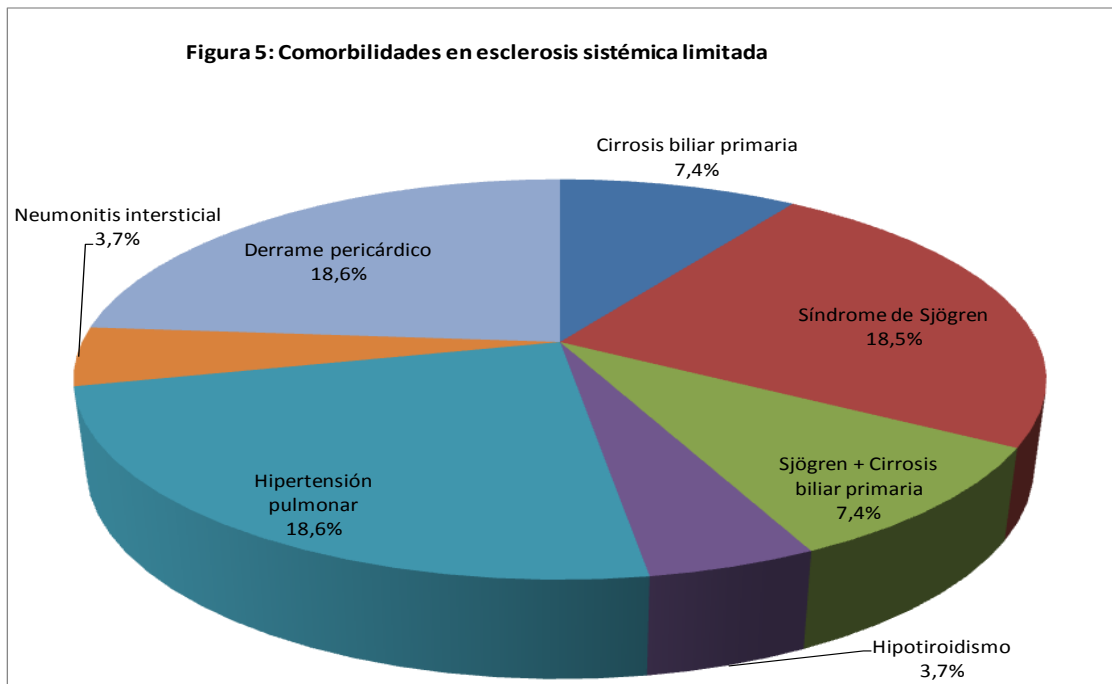


Para fines prácticos en los análisis subsecuentes, los pacientes con ESL-ESD se consideraron como ESD. Posteriormente se realizó un análisis de forma conjunta para ambos tipos, en búsqueda de las comorbilidades habitualmente asociadas a dicho

padecimiento. Resultó frecuente el SS (considerando que el grupo SS +CBP, se tomaron por separado) con un total de 21.5%, seguido de HAP (sin especificar clasificación de Dana Point, 2008) 21.4% y finalmente DP (16.7%). Interessantemente la NPI (sin tipo especificado) fue poco frecuente, con solo 9.5% del total de pacientes (fig. 4). El único varón del estudio, tuvo como única comorbilidad el DP y al igual que todos los demás, fue leve.



La distribución de comorbilidades de acuerdo al tipo de ES fue la siguiente para ESL (fig.5) y ESD (fig.6):



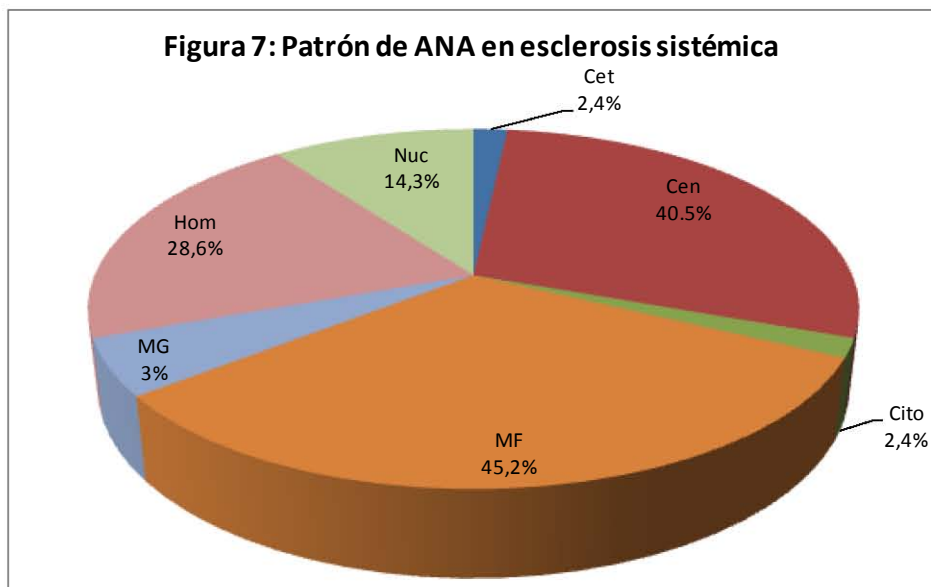
En ESL la patología asociada más común, fue el SS presentándose en 25.9%, tenían diagnóstico de HAP (sin especificar grupo) 18.6%, teniendo la misma frecuencia que el DP. La CBP también fue frecuente, encontrándose en 14.8%. Menos común fue la NPI (3.7%).

En la ESD lo más común fue encontrar HAP, en 29%, seguida de NPI. Otras patologías fueron equivalentes en frecuencia y la menos común fue el Hipo, aunque más frecuente que en la ESL (6.7% vs 3.7%).

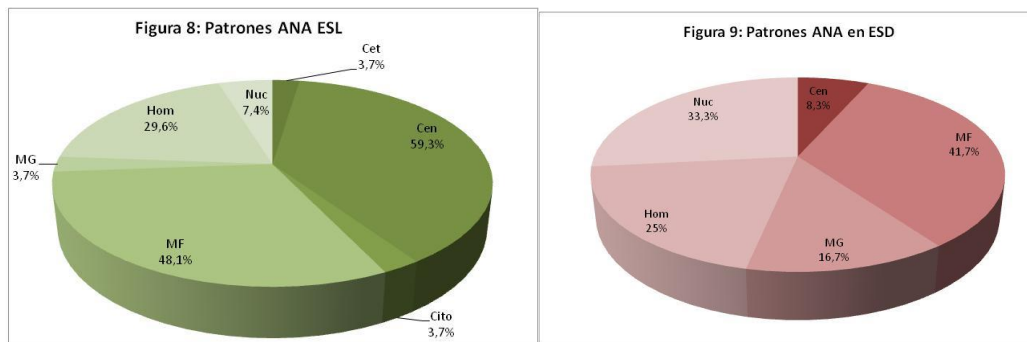
En cuanto a la frecuencia de patrones de inmunofluorescencia (IF) de (ANA), en todas las variedades de ES destacó el moteado fino (MF), seguido con poca diferencia por el centromérico (Cen), a pesar de la coexistencia de CBP en algunos pacientes (Fig.4,5,6), ninguno arrojó un patrón mitocondrial. (Tabla 2, fig. 7).

Tabla 2: frecuencia por patrón de anticuerpos antinucleares.

| ANTICUERPOS ANTINUCLEARES | | TOTAL | % | ESL | % | ESD | % | ESL-ESD | % |
|---------------------------|------|-------|------|-----|------|-----|------|---------|------|
| Centriolar | Cet | 1 | 2.4 | 1 | 3.7 | 0 | 0.0 | 0 | 33.3 |
| Centromérico | Cen | 17 | 40.5 | 16 | 59.3 | 1 | 8.3 | 0 | 0.0 |
| Citoplasmático | Cito | 1 | 2.4 | 1 | 3.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| | | | | | | | | | |
| Mitocondrial | Mito | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Moteado fino | MF | 19 | 45.2 | 13 | 48.1 | 5 | 41.7 | 1 | 33.3 |
| Moteado grueso | MG | 3 | 7.1 | 1 | 3.7 | 2 | 16.7 | 0 | 0.0 |
| Nuclear homogéneo | Hom | 12 | 28.6 | 8 | 29.6 | 3 | 25.0 | 1 | 33.3 |
| Nucleolar | Nuc | 6 | 14.3 | 2 | 7.4 | 4 | 33.3 | 0 | 0.0 |



Al realizar un análisis por variedad de acuerdo a la clasificación ya comentada, para la ESL (fig.8), el patrón más común resultó ser el Cen, con poco más de la mitad de los pacientes, seguida po MF y homogéneo (Hom). Algunos pacientes tuvieron más de un patrón, de ahí que el porcentaje final supere el 100%. En la ESD el más común fue MF, seguido del nucleolar (-Nuc- fig.9). Entre aquellos con ESL-ESD, curiosamente se dividió de forma equitativa el porcentaje de los patrones que se presentaron y el centriolar (Cet) fue mucho más común que los primeros dos grupos (gráfico no mostrado).

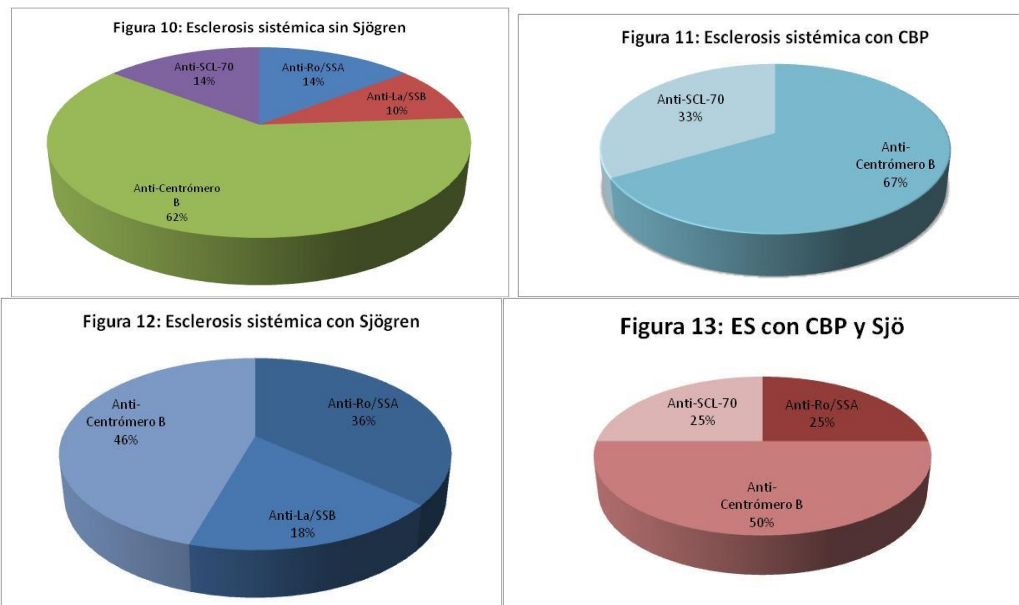


Finalmente se analizó el grupo de EANA más frecuentemente encontradas entre ES, SS y CBP. Se consideró en grupos separados a los pacientes que exclusivamente tenían SS, CBP y aquellos que tenían ambas comorbilidades, en la tabla 3, se exponen los porcentajes respecto al número total de pacientes.

Tabla 3: Especificidades más comunes en Sjögren y Cirrosis biliar primaria.

| | | ES sin Sjögren | | ES con Sjögren | | ES con CBP | | ES con CPB y Sjögren | |
|-------------------|-------|----------------|------|----------------|------|------------|-----|----------------------|-----|
| Anti-Ro/SSA | SSA | 3 | 7,1 | 4 | 9,5 | 0 | 0,0 | 1 | 2,4 |
| Anti-La/SSB | SSB | 2 | 4,8 | 2 | 4,8 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Anti-Centrómero B | CeB | 13 | 31,0 | 5 | 11,9 | 2 | 4,8 | 2 | 4,8 |
| Anti-SCL-70 | Scl | 3 | 7,1 | 0 | 0,0 | 1 | 2,4 | 1 | 2,4 |
| | Total | | % | Total | % | Total | % | Total | % |

En ausencia de SS, en ES fue mucho más común el anticentrómero B (–CeB– fig.10) que en su asociación en el mismo paciente, (31% vs 11.9%), las demás especificidades no fueron significativamente diferentes. Interesante fue el hecho de que los EANA prácticamente no difirieron entre el grupo de ES asociada a CBP (fig.11) en comparación con el que tuvo ES, CBP y SS en conjunto (Fig.13). Del primer grupo, considerando los pacientes con anticuerpos positivos, la gran mayoría fueron positivos para CeB 67%, el resto fueron positivos para Antitopoisomerasa I (Scl), no hubo gran diferencia con el segundo grupo. Todo esto sugiere que en CeB está más fuertemente asociado al desarrollo tanto de CBP como de SS, es decir que en general la ESL tuvo un mayor predominio de estas patologías. Los porcentajes reportados en las gráficas son relativos, pues consideran sólo a los pacientes que tuvieron anticuerpos positivos, dejando de lado los que no tuvieron ninguna EANA positiva.

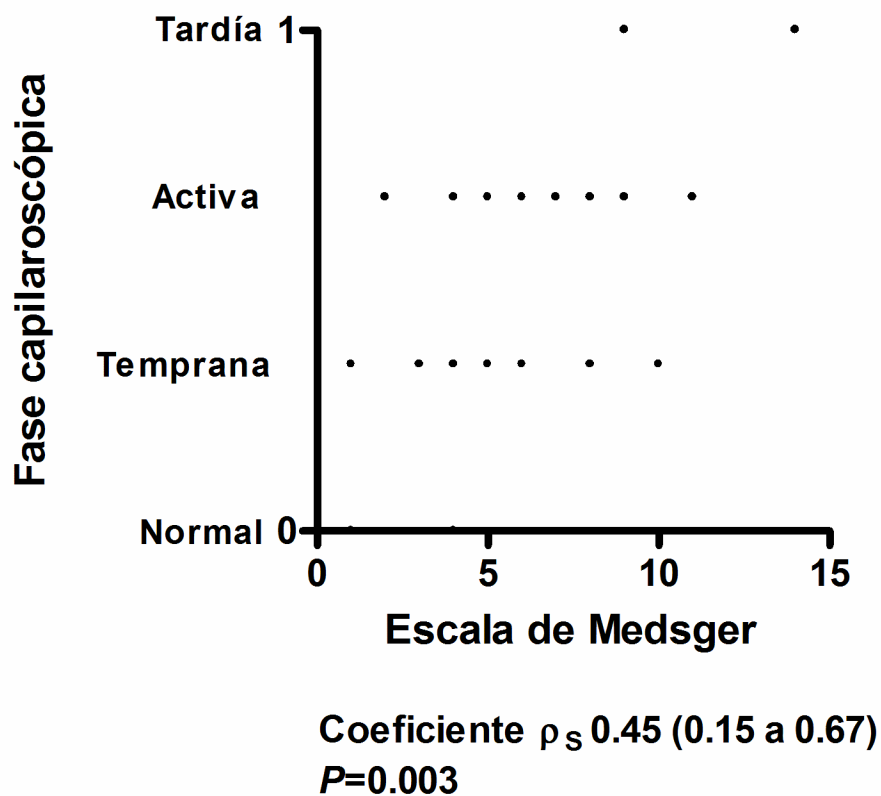


De los 40 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión, se hizo una revisión cuidadosa de cada uno de los parámetros necesarios para completar la escala de gravedad de Medsger revisada en 2003, que incluía el puntaje en la escala modificada

de Rodnan para evaluar la piel, además de los datos clínicos que sugirió el investigador, es decir, presencia o no de: acrosteólisis, calcinosis, DP y su gravedad, Hipo; promedio de los valores de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación (VSG) en el último año, en ausencia de infección, trombosis o algún otro proceso inflamatorio (lo cual se hizo revisando el expediente y haciendo un cotejo por fecha). Para detalles en extenso, véase tabla 2 de Apéndice B.

Al realizar en análisis final se obtuvo el siguiente resultado:

Tabla 4.



Efectivamente se encontró que existe una correlación directa y estadísticamente significativa entre un mayor puntaje en la escala de gravedad de Medsger y la fase capilaroscópica.

Luego de dividir la población estudiada en terciles para comparar el más alto contra el más bajo, se encontró que entre las variables dicotómicas de complicaciones asociadas a ES, únicamente resultó haber correlación con la acrosteólisis y el mayor puntaje en la escala de gravedad de Medsger. El resto: calcinosis, DP e Hipo, no tuvieron correlación. Todo esto se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman y prueba exacta de Fisher (Tabla 5).

Tabla 5: Correlación entre complicaciones de ES

| Escala de Medsger | Acrosteólisis | Calcinosis | Derrame pericárdico | Hipotiroidismo |
|---------------------------|---------------|------------|---------------------|----------------|
| Tercil bajo (lower) n=13 | 0 0% | 2 15% | 2 15% | 1 8% |
| Tercil alto (higher) n=13 | 5 38% | 3 23% | 5 38% | 4 31% |
| P value | 0.03 | 1.00 | 0.3 | 0.3 |

DISCUSIÓN.

El investigador consideró desde el principio la posibilidad de una disparidad considerable entre los resultados obtenidos en este estudio y lo observado en poblaciones de otras partes del mundo. Por mucho, gran parte de la literatura sobre la ES, se fundamenta en las observaciones de médicos de otros países donde suelen predominar los caucásicos y en menor medida los afroamericanos. Especialmente prolíficos han sido los estudios de grandes y reconocidos grupos de estudio británicos, países bajos, italianos y en menor medida norteamericanos. En cambio, poco se ha estudiado en países latinoamericanos donde predominan los mestizos y en menor medida indígenas.

México es un país con una gran diversidad genética, como ha demostrado un estudio recientemente publicado en Science,²³ sin embargo el mestizaje fue muy extendido desde la época de la “Conquista” hasta nuestros días. Constantemente se escuchaba en las aulas del curso de Reumatología que los pacientes mexicanos con ES tenían formas mucho más benignas de la enfermedad. A grandes rasgos, esto parece bien fundamentado, sin embargo hay que tomar en cuenta varias posibles debilidades. En primer lugar, no todos los pacientes fueron sometidos de forma uniforme a criterios diagnósticos para complicaciones propias de la enfermedad (especialmente hipertensión pulmonar, neumonitis intersticial, alteraciones gastrointestinales, alteraciones en la conducción del corazón), o bien comorbilidades comunes, especialmente la cirrosis biliar primaria. Esto debido a limitaciones técnicas y que gran parte de los datos fueron recabados del expediente clínico. Ahora bien, tomando en cuenta todo esto, luego del análisis estadístico que se realizó, efectivamente se pudo vislumbrar que existe una notable diferencia con otras poblaciones reportadas en una gran cantidad de artículos.

Dentro de estos se destacan los hallazgos más importantes.

Especialmente destaca la prevalencia de neumonitis intersticial. Si bien en la mayoría de la literatura se reporta que en la ESL es de 8-12%, si bien habitualmente más leve, especialmente si se asocia a CeB;^{24,25} en el presente estudio, tan solo se encontró en 3.7% de los pacientes. No fue muy distinto en los pacientes con ESD, en quienes se ha reportado en centros de referencia una prevalencia de 50-80%^{25,26} mientras que en este análisis, en dicho grupo de pacientes, apenas alcanzó el 20%. Sin embargo estos resultados se deben tomar con cautela, dado que muchos pacientes asintomáticos a nivel respiratorio, pueden haber pasado desapercibidos por no contar con una tomografía de alta resolución.

En cuanto a la hipertensión pulmonar, existen muchas discrepancias en la literatura, si se toma en cuenta el año de publicación y por la evolución que han tenido los criterios diagnósticos. Se sabe que en general afecta más a los pacientes con ESL, donde puede llegar a ser muy agresiva y habitualmente es del grupo 1 de la clasificación de Dana Point 2008 (verdadera hipertensión arterial pulmonar). En la literatura se menciona una prevalencia estimada en pacientes sintomáticos de 8-14%²⁶⁻²⁸, en tanto que en la población del Instituto Nacional de Cardiología fue un poco más frecuente (18.5%) en las formas limitadas, siendo aún mayor en las formas difusas (29%), en quienes característicamente se ha descrito una menor prevalencia y que suelen desarrollar dicha complicación como consecuencia de enfermedad de corazón izquierdo (grupo 2) o secundario a neumopatía restrictiva (grupo 3)^{29,30}. A este respecto es importante tomar en consideración que varios pacientes no contaban con un cateterismo de corazón derecho para confirmar el diagnóstico, sino que se basó en los hallazgos del ECOTT y la clínica.

Respecto a la prevalencia de CBP que es bien conocida como la complicación hepática más frecuente en ES, en un estudio grande donde exclusivamente se investigaron complicaciones gastrointestinales, se encontró una prevalencia de 5-10%.³⁰ En la población estudiada se encontró una prevalencia ligeramente superior en el orden del 13-14.8%, esta última en ESL.

Por otra parte, en cuanto a los patrones de anticuerpos antinucleares, no hay gran variación con lo reportado en textos científicos. Lo mismo que en las especificidades. Sin embargo es importante señalar que varios pacientes no tuvieron o CeB o Scl positivos, lo cual es explicable por otra vasta gama de anticuerpos descritos que no se realizan en el Instituto y se han descrito tanto en formas limitadas como difusas.³⁰

Efectivamente pudo demostrarse el objetivo principal, lo cual abre un gran campo y la posibilidad de hacer una nueva escala de gravedad en los pacientes con ES, que de una información más completa y precisa, respecto a la gravedad y extensión del daño en los órganos más frecuentemente afectados. Pues como se comentó en el marco teórico, la capilaroscopia es una herramienta valiosísima que debería realizarse de rutina en todos los pacientes con dicho padecimiento. Aún no queda claro cuán frecuente deba hacerse dicha valoración. Pero según la experiencia del autor, la nueva escala que propone, resulta sencilla de utilizar una vez conociéndola y sabiéndola aplicar. También resulta interesante la correlación con la acrosteólisis, por lo que sería importante considerar su incorporación a los parámetros originales de la escala de gravedad de Medsger, además de la capilaroscopia.

CONCLUSIONES.

Este estudio hace evidente varias situaciones de gran trascendencia. Si bien, se requeriría comparar con otros pacientes mexicanos que tengan bien establecido el diagnóstico de ES, la muestra poblacional fue más que suficiente para demostrar que las diferencias con estudios de otras partes del mundo tienen notables diferencias. En términos generales existen menos prevalencia de neumopatía intersticial, algo más alta de hipertensión pulmonar y cirrosis biliar primaria. No fue raro encontrar derrame pericárdico, si bien todos los pacientes tuvieron formas leves de dicha complicación. El hipotiroidismo tiene una prevalencia semejante a otras poblaciones.

Pese a todo lo anteriormente mencionado, al hacer la valoración de la gravedad de cada paciente, los resultados fueron muy alentadores, en cuanto que si la escala de Medsger es válida para la población mexicana, los puntajes obtenidos fueron bajos. Esto sugiere que podría considerarse una escala que tome en cuenta otros parámetros, especialmente la capilaroscopia y acrosteólisis, pues tal como fue ampliamente comentado en el marco teórico, la primera tiene una implicación pronóstica y sobre el seguimiento del paciente en cuanto a su respuesta al tratamiento.

Este es el primer estudio que hace una comparación directa entre ambas herramientas clínicas. Se requieren más estudios para conocer la validez de los hallazgos obtenidos en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Geirsson ÀJ, Wollheim FA, Åkesson A. Disease severity of 100 patients with systemicsclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1117–22.
2. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:42-46.
3. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1573–6.
4. Sindhu RJ, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol.* 2007;34:1855–63.
5. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A Growing Need for Capillaroscopy in Rheumatology. *Arthritis Rheum.* 2009;61:405-10.
6. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1974–81.
7. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:1093–108.

8. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*.2000;27:155–60.
9. Nitsche A. Raynaud, Digital Ulcers and Calcinosis in Scleroderma. *Reumatol Clin*. 2012;8:270–7.
10. Fichel F, Baudot N, Gaitz JP, Trad S, Barbe C, Francès C, et al. Systemic Sclerosis with Normal or Nonspecific Nailfold Capillaroscopy *Dermatology*.2014. [Epub ahead of print].
11. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*.2013;40:2023-8.
12. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis*.2012;71:1636-10.
13. Champion HC. El corazón en la esclerodermia. *Rheum Dis Clin NAM*. 2008;34:181–9.
14. Gottdiener J, Moutsopoulos H, Decker J, Echocardiographic identification of cardiac abnormality in scleroderma and related disorders. *Am J Med*.1979;66:391–8.
15. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2004;6:137–40.

16. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del pericardio. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1090-114.
17. Boin F, Wigley FM. In: Firestein GS editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Elsevier; 2012.p.1366-403.
18. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Cazzato M, Ferrari SM, Sebastiani M, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:431–7.
19. Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*.2006 25:240–5.
20. Herrick AL. Reviews: The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8: 469–79.
21. Resnick D: sclerosis sistémica progresiva. In: Resnick D, Krandsdorf MJ, editors. *Huesos y articulaciones en imágenes radiológicas*. Marbán. 2001. p.330-8.
22. Beyer C, Distler JH, Allanore Y, Aringer M, Avouac J, Czirják L, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database, *J Rheumatol*. 2010;37:1488–501.
23. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, et al. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*.2014: 344;1280-5.

24. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, Connollyd MK, Elickere BM, Webb WR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2008;102:150–5.
25. Liossis SNC, Bounas B, Andonopoulos P. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006;45:1005–8.
26. Mouthon L, Be´rezne A, Guillevin L, Valeyre D. Therapeutic options for systemic sclerosis related
interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2010;104:559-69.
27. Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary Arterial Hypertension Related to Connective Tissue Disease: A Review. *Rheum Dis Clin N Am.* 2014;40:103–24.
28. Lambova S, Müller-Ladner U. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Autoimmune Rev.* 2010;9:761–70.
29. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Wigley F, Simms R, Bolster M, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;3:1-8.
30. Boin F, Wigley FM. In: Firestein GS editor. *Kelley’s Textbook of Rheumatology.* Elsevier; 2012.p.1366-403.
31. Vera-Lastra OL. Esclerosis sistémica y tracto gastrointestinal. Abordaje diagnóstico y terapéutico. *Reumatol Clin.* 2006;2:24-30.

APÉNDICE A.

Tabla de recolección de datos.

| Expediente: | | | | | |
|---|--------------------|--|---|--|---|
| Compromiso clínico en esclerosis sistémica | | | | | |
| Sistema/órgano | 0 (Normal) | 1 (leve) | 2 (moderado) | 3 (grave) | 4 (estadio final) |
| 1. General | Normal | Pérdida de peso 5-9.9Kg, Hto 33.0-36.9% | Pérdida de peso 10-14.9Kg, Hto 29.0-32.9% | Pérdida de peso 15-19.9Kg, Hto 25.0-28.9% | Pérdida de peso ≥20Kg, Hto <25% |
| 2. Vascular perif | Normal | Fenómeno de Raynaud que requiere vasodilatador | Cicatrices digitales puntiformes | Úlceras en pulpejos digitales | Gangrena digital |
| Capilaroscopia | Normal | Pocos capilares dilatados, pocas microhemorragias, sin pérdida de asas | Frecuentes capilares dilatados y microhemorragias, moderada pérdida | Ausencia de megacapilares, áreas avasculares, neovascularización | Completa desorganización de asas |
| 3. Piel | TSS=0 | TSS=1-14 | TSS=15-29 | TSS 30-39 | TSS≥40 |
| 4. Articular/tend | FTP=0-1.9cm | FTP=1.0-1.9cm | FTP=2.0-3.9cm | FTP=4.0-4.9cm | FTP≥5cm |
| 5. Musculoesque | Sin debilidad prox | Debilidad proximal leve | Debilidad proximal moderada | Debilidad proximal grave | Debilidad proximal grave, requiere ayuda para la deambulación |
| Acrosteólisis | NO | SI | | | |
| Calcinosis | NO | SI | | | |
| 6. Tracto GI | Normal | Hipoperistalsis esofágica distal, serie de intestino delgado anormal | Aperistalsis esofágica distal; requerimiento de antibióticos para sobrecrecimiento bacteriano | Síndrome de malabsorción; episodios de pseudoobstrucción | Requiere hiperalimentación |
| 7. Pulmón | Normal | DLCO 70-80% FVC 70-80% | DLCO 50-69% FVC 50-69% | DLCO<50% FVC<50% | Requiere oxígeno |
| | ND | Estertores basales, fibrosis en la radiografía | HAP leve | HAP moderada a grave | |
| 8. Corazón | | | | | |
| Conducción | Normal | EKG con defecto en la conducción | Arritmia | Arritmia | Arritmia que requiere tratamiento |
| Función | Normal | FEVI 45-49% | HVD + HVI, FEVI 40-44% | FEVI<40% | ICC |
| Pericardio | Normal | Derrame leve (A) | Derrame moderado (B) | Severo (C) | Tamponade o engrosamiento (D y E) |
| 9. Riñón | Normal | Creatinina sérica 1.3-1.6mg/dl; proteinuria 2+ | CrS 1.7-2.9mg/dl; proteinuria 3-4+ | CrS≥3mg/dl | Requiere diálisis |
| Tiroides | Normal | Patología tiroidea | | | |
| Laboratorio | Valor promedio | | | | |
| VSG | | | | | |
| PCR | | | | | |

APÉNDICE B.

Tabla 1: Clasificación de los pacientes involucrados en el estudio, distribución por variedad de ES, comorbilidad, ANA y EANA.

| VARIABLE | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|------|------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|--|
| Edad en años: | 64 | 34 | 73 | 72 | 35 | 61 | 64 | 41 | 56 | 63 | 60 | 51 | 65 | 44 | 58 | 62 | 59 | 68 | 66 | 28 | 33 | 52 | 49 | 43 | 13 | 56 | 20 | 44 | 19 | 53 | 44 | 67 | 41 | | |
| Sexo: | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | | |
| Clasificación: | ESL | ESL | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL | ESL | ESL- | ESL | ESL | ESL | ESL- | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL | ESD | ESD | ESL | ESD | ESL | ESL | ESD | ESL | | |
| Comorbilidades: | | Hipo | CPP | CRI | CBP | CBP | | | CBP | OP | OA | NPI | OA | EVM | DLAP | Hipo | Vitil | OP | | NPI | VSI | MIO | CBP | CBP | | MIO | | AS | | | | NPI | | | |
| | | | CRI | FM | | CRI | | | Sjö | OA | | HAP | EAN | Sjö | HAP | HAP | HAP | HAP | | HAP | | OA | | Sjö | | HAP | | | | | | HAP | | | |
| | | | FM | HAP | | FA | | | | Sjö | | | | | | | Sjö | | | | | | | | | | NEU | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | EAN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ANA (patrón) | Hom | Hom | Cen | Cen | Nuc | Hom | Cen | Hom | Cen | MF | MF | MF | Hom | MF | MF | | MG | Hom | | MF | Hom | MF | MG | Cen | Hom | MF | Nuc | MF | MF | MF | Cen | Nuc | Hom | | |
| | Cito | Cen | | | Hom | Cet | | | | Cen | Cen | | Cen | | | | | Cen | | Cen | Nuc | Cit | Nuc | MF | | | Cit | | Cit | | MF | MG | Nuc | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Mit | | | | | | | | | | | | |
| ELISA + Positivos | | | CeB | CeB | | CeB | CeB | Scl | CeB | CeB | CeB | RNP | CeB | CeB | | CeB | | CeB | | CeB | | | Scl | CeB | | | | | | | | CeB | CeB | | |
| | | | | | | DNA | | | Scl | SSA | DNA | Sm | | RNP | | APO | | | | | | | | | | | | | | | SSA | SSA | | | |
| | | | | | | RNP | | | | SSB | | SSA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ELISA - negativos | CeB | | Scl | Scl | CeB | Scl | Scl | CeB | | Scl | | CeB | Scl | Scl | CeB | Scl | CeB | Scl | CeB | Scl | CeB | CeB | CeB | | CeB | CeB | Scl | CeB | CeB | Scl | Scl | CeB | Scl | | |
| | Scl | | | | Scl | | | | | | Scl | | | | Scl | | Scl | | Scl | | Scl | Scl | | | | Scl | CeB | Scl | Scl | | | Scl | CeB | | |
| Tiempo: | 13 | 2 | 12 | 11 | 12 | 5 | 10 | 11 | 10 | 5 | 9 | 5 | 8 | 9 | 7 | 21 | 6 | 5 | 5 | 4 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | |

Comorbilidades: Hipotiroidismo (Hipo), artropatía por cristales de pirofosfato cálcico (CPP), cardiopatía reumática inactiva (CRI), fibromialgia (FM), hipertensión pulmonar (HAP), cirrosis biliar primaria (CBP), síndrome de Sjögren (Sjö), fibrilación auricular (FA), osteoporosis (OP), osteoartritis (OA), estenosis aórtica no reumática (EAN), neumonitis intersticial (NPI), engrosamiento valvular mitral (EVM), doble lesión aórtica corregida con prótesis (DLAP), vitiligo (Vitil), vestibulitis idiopática (VSI), miositis (MIO), neuritis autoinmune (NEU), artritis seronegativa (AS).

Anticuerpos: Anticuerpos antinucleares (ANA); Patrones: Homógeno (Hom), citoplasmático (Cito), centromérico (Cen), centriolar (Cet), nucleolar (Nuc), moteado fino (MF), moteado grueso (MG).

Especificidades: anticentromérico B (CeB), antiDNA de doble cadena cautrópico (DNA), antiribonucleoproteína (RNP), antitopoisomerasa I/Scl-70(Scl), antiRo/SSA(SSA), antiLa/SSB(SSB), antiSmith (Sm), antiperoxidasa tiroidea (APO).

Tabla 2: Puntaje obtenido en cada paciente en los parámetros clínicos estudiados.

| Edad: | 34 | 73 | 72 | 35 | 61 | 64 | 41 | 56 | 63 | 51 | 65 | 44 | 58 | 62 | 59 | 68 | 66 | 28 | 33 | 52 | 49 | 43 | 13 | 56 | 20 | 44 | 19 | 53 | 44 | 67 | 41 | 53 | |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|
| Sexo: | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem | Fem |
| Clasificación: | ESL | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL | ESL- | ESL | ESL | ESL | ESL- | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL | ESD | ESD | ESL | ESD | ESL | ESL | ESD | ESL | ESL |
| Comorbilidades: | Hipo | CPP | CRI | CBP | CBP | | | Sjö | Sjö | ESD | | Sjö | | ESD | | Sjö | | | | | | | Sjö | | | | | | | | | | Sjögren |
| | | CRI | FM | | CRI | | | | OA | HAP | EAN | | HAP | HAP | HAP | HAP | | HAP | | OA | | CBP | CBP | | MIO | | AS | | | | | NPI | |
| Escala de Medsger | 2 | 4 | 4 | 9 | 6 | 4 | 8 | 4 | 4 | 9 | 2 | 5 | 6 | 8 | 5 | 4 | 7 | 11 | 3 | 7 | 5 | 3 | 1 | 3 | 4 | 5 | 4 | 11 | 4 | 6 | 5 | 3 | |
| Estadio capilaroscopia | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | |
| Acrosteólisis | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| Calcinosis | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pericardio | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Enfermedad tiroidea | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| VSG | 7 | 28 | 19,6 | 45 | 34 | 36,5 | 26 | 39,7 | 34 | 47 | 7,3 | 45 | 17,3 | 20 | 24 | 4 | 30,2 | 11,5 | 21,4 | 43,0 | 37,4 | 47,3 | 3,0 | 16,0 | 36,3 | 12,1 | 3,0 | 15,7 | 22,3 | 33,0 | 9,8 | 41,2 | |
| PCR | 0,56 | 8,90 | 3,70 | 4,20 | 7,90 | 12,5 | 1,66 | 4,10 | 2,60 | 1,08 | 1,97 | 10,8 | 3,70 | 0,82 | 1,1 | 0,79 | 1,8 | 5,7 | 0,6 | 2,05 | 11 | 1,5 | 0,68 | 3,6 | 12,8 | 0,62 | 0,73 | 10,5 | 1,03 | 2,00 | 1,19 | 2,4 | |