



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS  
EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON  
ESCLERODERMA GENERALIZADA Y SU CORRELACIÓN  
CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

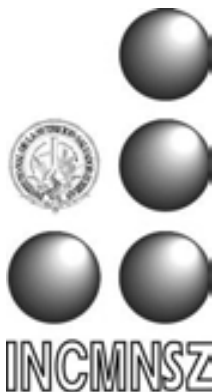
DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:  
DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

PROFESOR TITULAR: DR. JORGE CARLOS ALCOGER VARELA

TUTOR: DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA  
CO-TUTOR: DR. JAVIER CABIEDES CONTRERAS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA-REUMATOLOGÍA:  
DR. JORGE SÁNCHEZ GUERRERO



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

---

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.  
DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

PROFESOR TITULAR:  
DR. JORGE CARLOS ALCOCER VARELA

TUTOR:  
DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA

---

---

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco los comentarios, observaciones, sugerencias y, sobre todo, el entusiasmo y dedicación de la Dra. Tatiana Rodríguez. Sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible.

Un agradecimiento especial merece el Dr. Javier Cabiedes por sus observaciones y por la colaboración en el procesamiento de anticuerpos, así como la asesoría sobre las técnicas e interpretación de los mismos.

Agradezco particularmente al Dr. Jorge Sánchez por el apoyo que me ha brindado durante mi formación en Reumatología; por su confianza, por ser un ejemplo de admiración y por todas sus enseñanzas.

Quisiera expresar también mi profundo agradecimiento al Dr. Jorge Alcocer, por enseñarme que la Reumatología va más allá de las fronteras hospitalarias y por compartir cotidianamente su experiencia y sus valiosos conocimientos. Las palabras compartidas en los pasillos me han formado no sólo como Médico, sino como persona.

Mi gratitud también es para todos los adscritos del departamento de Reumatología, quienes han mostrado disponibilidad para compartir su conocimiento y me han ayudado con sus observaciones a mejorar y a caminar con pasos más firmes.

Agradezco a la Dra. Cynthia Martínez y al personal de laboratorio de Inmunología por su apoyo en la realización de este trabajo, así como a todos los pacientes que participaron y que dejaron en nosotros parte de su historia.

Por último, agradezco a mis padres y a mi hermano, quienes siempre han mostrado su cariño, confianza y apoyo incondicionales. El camino ha sido largo y no hubiera sido posible sin su presencia. En especial reconozco a mi madre, el mejor ejemplo de que no hay límites para conseguir lo que se propone.

---

---

*Para Elena y Luis Carlos,  
en agradecimiento por su apoyo y cariño.*

---

---

## ÍNDICE

Resumen .....	1
I. Introducción.....	2
II. Justificación.....	13
III. Objetivos.....	13
IV. Hipótesis.....	14
V. Material y Métodos.....	15
VI. Análisis Estadístico.....	16
VII. Resultados.....	17
VIII. Discusión.....	21
IX. Conclusiones.....	27
X. Anexos.....	28
XI. Referencias Bibliográficas.....	43

---

---

## RESUMEN

La Escleroderma es una enfermedad crónica del tejido conjuntivo caracterizada por inflamación, fibrosis, vasculopatía obliterativa y anormalidades autoinmunes. Los perfiles de autoanticuerpos se asocian con el fenotipo de la enfermedad y con características clínicas distintivas. El objetivo del presente trabajo es establecer la prevalencia de los autoanticuerpos específicos para escleroderma en una cohorte de pacientes mestizos mexicanos, y la asociación entre las características clínicas y serológicas en este grupo de pacientes. Se incluyeron 139 pacientes con diagnóstico clínico de Escleroderma Generalizada; se les realizó evaluación clínica y se analizó el involucro a órganos blanco mediante la aplicación de la Escala de Severidad de Medsger. Se detectaron AAN y autoanticuerpos específicos de escleroderma. Se encontró que en nuestra población destacan la menor frecuencia de anticuerpos anti-centrómero y mayor frecuencia de anti-PM-Scl y de anti-Ku en pacientes con enfermedad limitada; menor frecuencia de anti-RNA polimerasa III en general y mayor frecuencia de anti-DNA Topoisomerasa I, pero menor frecuencia en pacientes con enfermedad difusa. En cuanto a la correlación de autoanticuerpos con afección a órganos blanco, confirmamos algunas asociaciones descritas en otras poblaciones, lo cual sugiere que las manifestaciones clínicas dependen de la presencia de determinado anticuerpo y que dichas asociaciones se preservan en los diversos grupos étnicos.

---

---

## I. INTRODUCCIÓN

La Escleroderma es una enfermedad crónica del tejido conjuntivo caracterizada por inflamación, fibrosis, vasculopatía obliterativa y anormalidades autoinmunes. Afecta vasos sanguíneos, piel, músculo esquelético, así como diversos órganos.<sup>1</sup> Aunque existe controversia en cuanto a la incidencia y prevalencia en diversos estudios, se estima una incidencia anual de 2.3 a 22.8 casos por millón y una prevalencia de 50 a 300 casos por millón, aunque cifras más altas se han informado en Australia y Europa del Este y más bajas en Europa del Norte y Japón. Es más frecuente en mujeres, con una relación que oscila entre 3:1 a 14:1.<sup>2</sup> El inicio de la enfermedad es más común hacia la quinta década de la vida; se ha identificado mayor susceptibilidad en personas de raza negra y, en cuanto a la agregación familiar, se reconoce que sólo 1.6% de los pacientes tienen un familiar de primer grado con escleroderma.<sup>3</sup>

La primera descripción del término *Scleroderma* se encuentra en un reporte de Betschler del Hospital del Niño y la Mujer de Breslau, Alemania, en 1832, en un recién nacido. Cuatro años más tarde, en 1836, Fantonetti, médico de Milán, describió por primera vez el término en un adulto. En 1847, Forget de Estrasburgo, Francia, publicó un caso de escleroderma que había observado años antes, en 1837:

*... Se trata de una condición curiosa de la piel, la cual es dura, tensa, brillante, semejando el tejido cicatricial. Este aspecto está presente en casi la totalidad del cuerpo. La cara pareciera asoleada, momificada... El semblante tiene una inmovilidad extraña debido a la tensión de los tegumentos. La piel del cuello está*



---

---

*arrugada como pergamino e impide el movimiento de la cabeza. La parte superior del tórax muestra una superficie suave y resistente. El abdomen también es brillante y resistente; en pocas palabras, la piel parece estar demasiado apretada para cubrir el cuerpo.*<sup>4</sup>

Raynaud (1834-1881) realizó la primera descripción del fenómeno que lleva su nombre en *Sclérodemie and cold-induced "asphyxie locale"*. Fue en 1945 cuando la importancia de la afección visceral fue reconocida por Matsui, y en ese mismo año Goetz (África), propone abandonar el término *Escleroderma* para sustituirlo por el de *Esclerosis Sistémica Progresiva*. En 1960 fueron identificados los primeros autoanticuerpos asociados a esclerosis sistémica, y 30 años después, en la década de los 90's, se identificaron autoanticuerpos adicionales específicos de la enfermedad y que se asocian a distintos subtipos clínicos.

En 1980 se reunió el Subcomité para los Criterios de Escleroderma de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA),<sup>5</sup> con el propósito de estandarizar y comparar aspectos específicos, más que diagnosticar, esta patología. De esta reunión surgió un estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó 264 pacientes, y del cual derivaron los siguientes criterios que cuentan con sensibilidad de 97% y especificidad de 98%:

**Criterio Mayor:**

- Escleroderma proximal.

---

---

### **Criterios Menores:**

- Esclerodactilia.
- Cicatrices digitales puntiformes o pérdida de tejido de pulpejos.
- Fibrosis pulmonar basal bilateral.

*(El diagnóstico se hace con la presencia de 1 criterio mayor ó 2 ó más criterios menores).*

Cabe mencionar que estos criterios funcionan adecuadamente para pacientes con la forma difusa de la enfermedad pero pueden dejar fuera hasta 40% de pacientes con la forma limitada, por lo que algunos autores han recomendado que en los estudios se incluyan pacientes con diagnóstico clínico de escleroderma aunque no cumplan los criterios de clasificación, y que se especifiquen las razones por las cuales se justifica el diagnóstico de escleroderma en dichos pacientes.<sup>6</sup>

De acuerdo a la clasificación de escleroderma comúnmente aceptada<sup>2</sup> se reconocen dos variedades principales de la enfermedad: difusa y limitada.

La **Esclerosis Sistémica difusa** se caracteriza por presentar fenómeno de Raynaud de manera simultánea o cercana al inicio de los cambios cutáneos; hay involucro del tronco y de las extremidades; hay frotos tendinosos y afección a órganos internos de manera temprana en el curso de la enfermedad; puede haber enfermedad pulmonar intersticial, falla renal, afección gastrointestinal, muscular y miocárdica. En la capilaroscopia se aprecia dilatación y destrucción de capilares. Los anticuerpos anti-DNA Topoisomerasa se presentan en 30% de estos pacientes.<sup>6</sup> La forma temprana, (tiempo de evolución menor a 3 años), se

---

---

caracteriza a su vez por la presencia de fatiga, artralgias, edema de dedos, frotos tendinosos y contracturas articulares. El involucro visceral ocurre en los primeros 3 años de evolución.

Por otro lado, la forma tardía (tiempo de evolución de más de 6 años), se distingue por la regresión del engrosamiento cutáneo; mejoría en la fatiga, el prurito, las artralgias y los frotos tendinosos, así como en la funcionalidad. Puede haber hipertensión arterial pulmonar (HAP) y afección gastrointestinal (atonía esofágica, hipomotilidad intestinal, malabsorción). A nivel cardiaco puede disminuir la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, puede haber alteraciones en el sistema de conducción, arritmias y derrame pericárdico.<sup>6</sup>

La **Esclerosis Sistémica limitada** se caracteriza por la presencia de fenómeno de Raynaud durante años o décadas antes de desarrollar otros síntomas. La afección de la piel se limita a la cara, manos, antebrazos y pies. Puede haber hipertensión arterial pulmonar, con o sin enfermedad pulmonar intersticial, neuralgia del trigémino, calcinosis y telangiectasias. Los anticuerpos anti-centrómero están presentes en 50-90% de estos pacientes.<sup>6</sup> La capilaroscopia muestra sólo dilatación de capilares.

La forma temprana (tiempo de evolución menor a 5 años) inicia con fenómeno de Raynaud, calcinosis y telangiectasias; progresa con engrosamiento cutáneo y puede haber fibrosis pulmonar. Las afecciones cardiaca y renal son raras.

Por otra parte, en la forma tardía (tiempo de evolución mayor a 10 años), no progresa la afección cutánea, puede haber más telangiectasias, calcinosis subcutánea, isquemia digital, vasculitis y neuropatía periférica, así como afección

---

---

gastrointestinal y fibrosis pulmonar. La complicación más grave es la hipertensión arterial pulmonar.<sup>6</sup>

La **Escleroderma Temprana** se caracteriza por la presencia de fenómeno de Raynaud objetivo (corroborado) más uno de los siguientes: capilaroscopia anormal ó anticuerpos específicos para escleroderma; ó bien: fenómeno de Raynaud subjetivo (referido por el paciente) más ambos: capilaroscopia anormal y anticuerpos específicos de escleroderma.<sup>7</sup>

Otra forma clínica reconocida como parte del espectro de la escleroderma limitada es la **Esclerosis Sistémica sine escleroderma**, la cual se caracteriza por hallazgos vasculares y serológicos compatibles con escleroderma, así como afección a órganos internos, pero sin evidencia de los cambios cutáneos característicos.<sup>8</sup>

### ***Patogenia de la Esclerosis Sistémica***

Los cambios morfológicos en los capilares son detectables antes del inicio de la enfermedad, y se asocian con estimulación del sistema inmune innato y adaptativo, resultando en activación de células B y T y, en muchos casos, en la producción de autoanticuerpos.<sup>9</sup> Aunque se desconoce el factor desencadenante de la enfermedad, se sabe que la inflamación es el principal causante del remodelamiento tisular y que conlleva al exceso de producción de matriz extracelular, causado por un desequilibrio entre la degradación y el depósito rápido de proteínas extracelulares. **(Figura 1. Anexos).**

Estos cambios resultan en una secuencia de eventos patológicos que incluyen la alteración en la comunicación entre las células epiteliales y los fibroblastos, el

---

---

desarrollo de lesiones fibróticas que alteran la arquitectura tisular normal y causan una expresión anormal de señales moleculares y de mediadores celulares que mantienen la estructura y función tisular normales. Estas alteraciones desencadenan los procesos de fibrogénesis vascular e intersticial. Este proceso denominado “*reemplazo fibroso*” cambia la arquitectura tisular normal y desencadena el compromiso orgánico.<sup>9,10</sup>

### ***Papel de los Autoanticuerpos***

En la escleroderma los perfiles de autoanticuerpos se asocian fuertemente con el fenotipo de la enfermedad, con características clínicas distintivas, e incluso se reconoce que pueden preceder nuevos síntomas, por lo que su identificación es útil en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.<sup>11,12,13</sup> Por ejemplo, la presencia de anticuerpos anti-DNA Topoisomerasa I se ha asociado al desarrollo de fibrosis pulmonar intersticial como causa de muerte.

Los diversos eventos iniciadores que actúan en los blancos tisulares guían la selección de un subgrupo de antígenos y finalmente se manifiestan como cambios fibróticos en escleroderma. Los mecanismos patogénicos propuestos incluyen la amplificación de la respuesta inmune, un efecto directo en células endoteliales ó fibroblastos, la inducción de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, Selectina E, e integrinas) y la sobreproducción de IL-1 e IL-6.<sup>12</sup>

Los pacientes con escleroderma difusa presentan con mayor frecuencia anticuerpos contra DNA Topoisomerasa I, RNA polimerasa ó U3-RNP/Anti-Fibrilarina.

---

---

Los **anticuerpos anti-DNA Topoisomerasa I (anti-Sci-70)** son los más frecuentes en este grupo de pacientes y se asocian principalmente a fibrosis pulmonar intersticial, afección cardíaca y renal. Están dirigidos contra una proteína cromosómica básica, no histona, de peso molecular 70,000. Se encuentran en 9 a 20% de los pacientes con escleroderma y son altamente específicos de la enfermedad. No se presentan en sujetos sanos, en parientes de pacientes con escleroderma, ni en otras enfermedades del tejido conjuntivo. Se encuentran en la mitad de los pacientes con escleroderma que desarrollan fibrosis pulmonar. Conllevan elevada mortalidad debido a la alta tasa de falla ventricular secundaria a enfermedad pulmonar. La utilidad de las determinaciones seriadas de estos anticuerpos es controversial, ya que se ha observado que los niveles varían a lo largo del tiempo, con correlación positiva a la gravedad de la enfermedad y al índice de Rodnan modificado (mRSS), medida semicuantitativa para la evaluación del engrosamiento cutáneo que evalúa 17 áreas corporales.<sup>11</sup>

Los **anticuerpos anti-RNA polimerasa I y III** se presentan en 20% de los pacientes caucásicos, son específicos para escleroderma en general y se asocian con involucro cutáneo importante, con progresión rápida y respuesta favorable a D-Penicilamina, así como con crisis renal.<sup>6</sup> Los **anticuerpos anti-fibrilarina (U3 RNP)** se presentan en 5-8% de los pacientes, dan un patrón nucleolar de anticuerpos antinucleares (AAN), y se asocian a progresión rápida de la enfermedad, a hipertensión arterial pulmonar intrínseca como causa de muerte, así como a la afección muscular. Cuando se encuentran en la variedad difusa, se asocian con menor afección cutánea. Son más frecuentes en afroamericanos y en pacientes de género masculino y se asocian con sobrevida reducida.<sup>14</sup>

---

---

Por otra parte, los pacientes con escleroderma limitada presentan anticuerpos contra proteínas del centrómero y anti- Th/To. Los **anticuerpos anti-centrómero** se presentan en escleroderma en 20 a 30% de los pacientes, son más frecuentes en caucásicos, y rara vez se observan en individuos sanos ó en pacientes con otras enfermedades del tejido conjuntivo. Se asocian a calcinosis y pérdida de tejido digital, así como a hipertensión arterial pulmonar de aparición tardía, con nula o poca fibrosis pulmonar intersticial. Confieren menor mortalidad que los anticuerpos anti-DNA Topoisomerasa I. No hay utilidad en su medición seriada, ya que permanecen positivos a lo largo del tiempo.<sup>11</sup>

El **anticuerpo anti-Th/To**, aunque es poco frecuente (2-5%), identifica a un subtipo de pacientes con enfermedad cutánea limitada y afección pulmonar importante (fibrosis en 25% e hipertensión arterial pulmonar en el 25% de los casos), 5% de los pacientes pueden desarrollar crisis renal y se asocian a menor sobrevida.<sup>15</sup>

Los pacientes con escleroderma y Sobreposición (Polimiositis-Escleroderma), que combina la presencia de miositis, Raynaud, artritis, calcinosis y enfermedad pulmonar intersticial, tienen en circulación anticuerpos anti-PM-Scl. Estos anticuerpos se han reportado con una frecuencia de 24% en algunas series.<sup>11</sup>

Los anticuerpos **anti-U1-RNP** son poco frecuentes (8-11%), suelen presentarse en pacientes con escleroderma limitada, en Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) ó en sobreposición con Lupus Eritematoso Generalizado; se asocian a fenómeno de Raynaud, a hipertensión arterial pulmonar, a fibrosis pulmonar y a involucro articular.<sup>11,16</sup>

---

---

Recientemente se han identificado los anticuerpos **anti-U11/U12 RNP**, que se presentan en el 5% de los pacientes con escleroderma y se asocian a fenómeno de Raynaud, y a fibrosis pulmonar grave, así como a afección gastrointestinal.<sup>17</sup>

Los anticuerpos **anti-Ku** también son poco frecuentes (2-5%), se han descrito en pacientes con sobreposición con miositis, y se asocian a cardiopatía y a hipertensión arterial pulmonar.<sup>18</sup>

Los anticuerpos contra células endoteliales, aunque no son específicos de escleroderma, se presentan en el 25 a 85% de los pacientes y definen un subgrupo de pacientes con alta incidencia de afección vascular, así como fenotipo proadhesivo en los fibroblastos, inducción de sobrerregulación de la molécula de adhesión ICAM-1 e incremento en la expresión de mRNA de las citocinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6.<sup>12</sup>

En años recientes se han identificado nuevos anticuerpos cuya asociación con manifestaciones clínicas específicas aún no se ha precisado. Entre estos anticuerpos se encuentran los **anti-FBN 1** (activación de fibroblastos normales), **anti-MMP 1 y 3** (prevención de la degradación de proteínas de matriz extracelular), **anti-PDGFR** (estimulación de los fibroblastos normales) y **anti-NAg-2** (inducción de apoptosis de la célula endotelial).<sup>2</sup>

### ***Factores Modificadores de la Expresión de los Autoanticuerpos***

Se han reconocido diversos factores que intervienen en la expresión de los autoanticuerpos en escleroderma. Diferencias en la expresión clínica entre los grupos étnicos se presentan aún con el mismo perfil de anticuerpos.

El género y la raza influyen en la susceptibilidad, mientras que el grupo étnico modifica la expresión de la enfermedad (edad de inicio y afección cutánea).



---

---

Factores relacionados al género (hormonales, reproductivos, ambientales) amplifican el factor desencadenante, y, de igual forma, algunos factores genéticos inciden en la gravedad de la enfermedad.<sup>19</sup>

Estudios realizados en distintos grupos étnicos demuestran que existen asociaciones entre los anticuerpos específicos de escleroderma con alelos de las moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (HLA DR1 con anti-centrómero y DR5 (DR11) con anti-Scl-70).<sup>20,21</sup>

En cuanto a las diferencias raciales, se ha observado que la escleroderma en caucásicos se caracteriza por inicio más tardío, menor frecuencia de enfermedad difusa, úlceras digitales, hipo/hiperpigmentación e hipertensión arterial pulmonar temprana. En cuanto a la expresión de los anticuerpos, se distingue por mayor frecuencia de anti-RNA-Polimerasas y anti-PM-Scl, y con baja frecuencia anti-Ku.<sup>22,23</sup>

Por otro lado, los afroamericanos presentan mayor prevalencia de la enfermedad y peor sobrevida, con mayor frecuencia de expresión de anti-fibrilarina (U3-RNP), U1-RNP y enfermedad difusa. En cuanto a los asiáticos, se reconoce mayor frecuencia de anticuerpos anti-U1 RNP y Anti-Scl-70.<sup>22</sup>

Pocos estudios han evaluado la prevalencia y características de la escleroderma en la población Mexicana. En esta población se ha reconocido predominio femenino 9:1 sobre el género masculino, mayor incidencia en grupos socioeconómicos bajos, y, respecto al grupo caucásico, menor incidencia de daño grave en piel, afección renal y cardíaca.<sup>24,25</sup> Hasta ahora no existen estudios que evalúen el perfil de los autoanticuerpos específicos de escleroderma en nuestra población.

---

---

### ***Evaluación de Actividad y Gravedad en Escleroderma***

Resulta complejo establecer con precisión la actividad de la enfermedad en escleroderma debido a que, a diferencia de otras enfermedades autoinmunes como la Artritis Reumatoide ó el Lupus Eritematoso Generalizado, en ésta no es fácil identificar exacerbaciones claras o fases de quiescencia. Más aún, una proporción importante de los pacientes, particularmente aquellos con la forma cutánea limitada, tienen curso clínico lento e indolente sin signos clínicos o de laboratorio compatibles con inflamación. En ausencia de criterios validados de actividad, ésta ha sido valorada en la mayor parte de los casos mediante el estado clínico en los meses precedentes a la evaluación.

Se han propuesto algunos marcadores circulantes de actividad, tales como VSG, IL-10, IL-8, IL-6, receptor soluble de IL-2, factor de von Willebrand, ICAM-1, entre otros, pero no han sido validados y la mayoría no están disponibles de forma rutinaria.<sup>26,27</sup>

En cuanto a la evaluación de gravedad o daño, la escala original fue propuesta por Medsger y colaboradores en 1999, a partir de la reunión de un Grupo Internacional, en la que se evaluaron 579 pacientes.<sup>28</sup> Una revisión de dicha escala fue publicada en el 2003<sup>29</sup>. Su utilidad radica en que permite evaluar la gravedad de la enfermedad en un punto en el tiempo y longitudinalmente, identificando 9 sistemas con variables para cada uno, evaluadas como 0 (sin afección) hasta 4 (enfermedad terminal). (Ver Anexos).

---

---

## II. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con escleroderma presentan habitualmente positividad para uno ó varios autoanticuerpos específicos. Se sabe que estos anticuerpos correlacionan con las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la enfermedad. Por consiguiente, conocer los autoanticuerpos presentes en estos pacientes al momento del diagnóstico, permite predecir el curso de la enfermedad y prevenir así, las principales complicaciones asociadas.

Así mismo, resulta de interés conocer las características específicas de los pacientes con escleroderma pertenecientes a nuestra población, para comparar estos hallazgos con los publicados en la literatura sobre otros grupos étnicos, y con esto establecer las particularidades de la enfermedad en este grupo, identificando aquellos factores étnicos, genéticos o ambientales que pudieran influir en su curso.

## III. OBJETIVOS

### ***a) Objetivos Primarios***

- Establecer la prevalencia de los autoanticuerpos específicos para escleroderma en una cohorte de pacientes.
- Establecer la asociación entre las características clínicas y serológicas en este grupo de pacientes.

---

---

***b) Objetivo Secundario:***

- Describir la prevalencia y gravedad del involucro a órganos blanco en una cohorte de pacientes con Escleroderma Generalizada.

#### **IV. HIPÓTESIS**

- La prevalencia de autoanticuerpos específicos para escleroderma será distinta en la cohorte analizada respecto a la reportada para otros grupos étnicos.
- Lo anterior correlacionará con la prevalencia de daño a órganos blanco.

---

---

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### **a) Pacientes:**

Se incluyeron **139** pacientes con diagnóstico clínico de Escleroderma Generalizada (establecido por un Reumatólogo) que autorizaron su participación mediante consentimiento informado. A todos los pacientes se les realizó evaluación clínica y se analizó el involucro a órganos blanco mediante la aplicación de la Escala de Severidad de Medsger (2003).<sup>29</sup> **(Anexos)**

### **b) Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con antecedente de infecciones crónicas (VIH, Hepatitis B ó C), historia de neoplasia.
- Síndromes de Fibrosis semejantes a Escleroderma (Fascitis eosinofílica, injerto contra huésped, escleromixedema, fibrosis sistémica nefrogénica, lipodermatoesclerosis).
- Diagnóstico de EMTC según criterios de Alarcón-Segovia.<sup>30</sup>

### **c) Métodos:**

- A todos los pacientes se les extrajeron 14 mL de sangre venosa periférica para la detección de los AAN y autoanticuerpos específicos de escleroderma.
- Los AAN de isotipo IgG se midieron mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) usando como sustrato células HEp-2.

- Los antígenos reconocidos por los autoanticuerpos se determinaron mediante las siguientes técnicas:

ELISA	WESTERN BLOT (Electroinmunotransferencia)
	Anti-centrómero A
	Anti-DNA Topo I (Scl-70)
Anti-centrómero B	Anti-U1 RNP
Anti-DNA Topo I (Scl-70)	Anti-U3 RNP
Anti-U1 RNP	Anti-U11/U12 RNP
Anti-RNA Pol I-III	Anti-PM-Scl
	Anti-Th/To
	Anti-Ku

**d) Variables:**

- Características demográficas.
- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Subtipo (Difusa/Limitada).
- **Daño a órganos blanco:** Presencia/Ausencia/Severidad.
- AAN y especificidad de los autoanticuerpos.

## VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la Prueba de  $\chi^2$  para el cálculo de prevalencia de anticuerpos entre los grupos y para la prevalencia de daño a órgano blanco según el subtipo de la enfermedad y el autoanticuerpo. Para el análisis de variables numéricas se empleó la prueba *t de Student*. Se utilizó el Software SPSS para Windows versión 15.0.

---

---

## VII. RESULTADOS

De los **139** pacientes con escleroderma incluidos, 60 (43.1%) tenían la variedad difusa y 79 (56.8%) la limitada; 130 (93.5%) eran mujeres y 9 (6.5%) hombres; en el grupo de difusa 52 (86.7%) eran mujeres y 8 (13.3%) hombres, mientras que en el de limitada 78 (98.7%) y 1 (1.3%), respectivamente ( $p=0.005$ ). La media de edad para todos los pacientes fue de  $45.3\pm 14.2$  años;  $42.7\pm 13.8$  en la forma difusa y  $47.4\pm 13.8$  en la limitada, sin diferencia significativa entre subgrupos. La edad al inicio de la enfermedad fue de  $34.5\pm 14.5$  años en todos los pacientes; sin diferencia entre ambos subgrupos. En cuanto a la media del tiempo de evolución de la enfermedad, en todos los pacientes fue de  $10.9\pm 9.5$  años, en tanto que en la forma difusa fue de  $7.9\pm 6$  y en la limitada de  $13.2\pm 11$  años ( $p<0.001$ ). El tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud fue de  $10.2\pm 9.5$  años en todos los pacientes;  $7.5\pm 6$  en el grupo de difusa y  $12.3\pm 11.1$  en el de limitada ( $p=0.002$ ). **(Tabla 1. Anexos).**

La **Tabla 2** muestra el daño a órganos blanco (definido por la Escala de Severidad de Medsger) según subtipo clínico de la enfermedad. Del total de pacientes, 126 (91%) presentaron afección vascular periférica; la afección articular se presentó en 97 pacientes (70%); el involucro muscular se observó en 27 (27%) de los 101 pacientes evaluados; la afección gastrointestinal se presentó en 70 (66%) de los 106 pacientes con evaluación objetiva; se documentó fibrosis pulmonar en 47 (41%) de los 114 pacientes evaluados; hipertensión arterial pulmonar en 21 (32%) de los 65 pacientes evaluados ; la afección cardíaca se observó en 7 (11%) de los

---

---

61 pacientes evaluados; y, por último, el involucro renal se observó en sólo 2 pacientes (1.4%), siendo ambos del grupo de enfermedad limitada. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de enfermedad difusa y limitada para la afección a órganos blanco en este análisis. Cuando se analizó la afección gastrointestinal y la presencia de fibrosis pulmonar en los 139 pacientes, se observó que los pacientes con enfermedad difusa tuvieron mayor frecuencia de afección en estos órganos ( $p=0.04$  y  $p=0.03$ , respectivamente); sin embargo, sólo 78% y 82% de los pacientes contaban con la evaluación objetiva para afección gastrointestinal y para fibrosis pulmonar, respectivamente.

Todos los pacientes presentaron títulos positivos para AAN detectados mediante inmunofluorescencia indirecta.

En lo que respecta a la frecuencia de anticuerpos específicos de escleroderma según el subtipo de enfermedad, del total de pacientes, 41 (29.5%) presentaron anti-centrómero, de los cuales 12 (20%) tenían afección difusa y 29 (36.7%) limitada ( $p=0.03$ ). Los anticuerpos anti-DNA Topoisomerasa I (Scl-70) los presentaron 39 pacientes (28.1%); 27 (45%) con enfermedad difusa y 12 (15.2%) limitada ( $p < 0.001$ ). La frecuencia de anti-U1 RNP positivos fue de 15 pacientes (10.8%; 5 (8.3%) del grupo difusa y 10 (12.7%) del grupo limitada, sin diferencia significativa entre subgrupos. Anti-PM-Scl se presentó en 12 pacientes (8.6%); 6 (10%) de la forma difusa y 6 (7.6%) limitada, sin diferencia significativa entre grupos. Anticuerpos anti-RNA Pol III se detectaron en sólo 2 pacientes (1.4%), uno perteneciente a cada subgrupo. Por su parte, los anticuerpos anti-Ku se detectaron en 14 pacientes (10.1%); 4 (6.7%) del grupo de difusa y 10 (12.7%) de



---

---

limitada, sin diferencia significativa. Un total de 16 pacientes (11.5%) presentaron positividad para AAN, sin anticuerpos específicos para escleroderma; siendo 5 (8.3%) del grupo de difusa y 11 (13.9%) de limitada, sin diferencia significativa entre ambos grupos. **(Tabla 3. Anexos).**

Al analizar la frecuencia de anticuerpos específicos según el tiempo de evolución de la enfermedad (definido como escleroderma temprana  $\leq 5$  años y tardía  $> 5$  años), se obtuvo un total de 42 pacientes con enfermedad temprana y 97 tardía. Los anticuerpos anti-centrómero estuvieron positivos en 4 pacientes (9.5%) con enfermedad temprana y en 37 (38.1%) con tardía ( $p=0.001$ ). Los anti-DNA Topoisomerasa I estuvieron positivos en 16 (38.1%) de los pacientes con afección temprana y en 23 (23.7%) con tardía ( $p=0.08$ ). En el resto de los autoanticuerpos no hubo diferencias significativas entre las frecuencias en pacientes con enfermedad temprana vs. tardía. El mismo análisis con otros puntos de corte (3 años que se ha considerado el corte para enfermedad temprana difusa y 8.1 años que fue la mediana de tiempo de evolución para nuestros pacientes) mostró resultados similares **(Tabla 4. Anexos).**

Al analizar los anticuerpos específicos de escleroderma en relación a la afección a órganos blanco, se observó que aquellos pacientes que presentaban positividad para AAN sin anticuerpos específicos para escleroderma tenían menor afección vascular (75% vs. 93%,  $p=0.04$ ). Así mismo, se identificó que la presencia de anticuerpos anti-centrómero se asoció a menor frecuencia de involucro muscular (11% vs. 31%,  $p=0.03$ ) y menor presencia de fibrosis pulmonar (23% vs. 47%,  $p=0.01$ ). En el caso de los anti-DNA Topoisomerasa I, su presencia se asoció a

---

---

mayor frecuencia de fibrosis pulmonar (56% vs. 33%,  $p=0.02$ ), tendencia a menor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar (13% vs 34%,  $p=0.08$ ) y a menor afección cardiaca (0% vs 16%,  $p=0.07$ ). En cuanto a la positividad de anti-PM-Scl, se observó tendencia a presentar mayor afección muscular (44% vs. 24%,  $p=0.1$ ); sin alcanzar significancia estadística. Por último, la presencia de anticuerpos anti-Ku se asoció a mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar (75% vs. 23%,  $p=0.05$ ), y a mayor afección cardiaca (50% vs. 7%,  $p=0.04$ ). **(Tabla 5. Anexos).**

También se analizó la afección grave en los órganos blanco. La presencia de anti-Ku se asoció con afección vascular menos grave (fenómeno de Raynaud con o sin cicatrices puntiformes en pulpejos, pero sin úlceras en pulpejos ni gangrena digital;  $p=0.02$ ); la presencia de anti-DNA Topoisomerasa I se asoció con fibrosis pulmonar grave (CVF < 70% o fibrosis pulmonar que amerita uso de oxígeno suplementario;  $p=0.03$ ). No hubo asociación de otros autoanticuerpos con afección grave a órganos blanco.

---

---

## VIII. DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo que evalúa la frecuencia de los anticuerpos específicos para escleroderma en una cohorte de pacientes mestizos mexicanos. Pocos estudios han incluido en su análisis a pacientes de dicho grupo,<sup>23</sup> por lo que resulta difícil encontrar una cohorte con características étnicas comparables.

Una de las cohortes de pacientes con escleroderma más amplia es la perteneciente al grupo EUSTAR, la cual agrupa 3656 pacientes provenientes de 102 centros de 24 países Europeos y 6 no europeos,<sup>31</sup> predominantemente caucásicos. En dicha cohorte, al igual que en nuestra población, se observó un predominio en el género femenino en ambas formas de la enfermedad (difusa y limitada). La distribución de pacientes con la forma difusa y limitada fue semejante al compararlo con nuestra cohorte (36.9% vs. 43.1% difusa y 57.5% vs. 56.8% limitada). Así mismo, se observó en nuestra cohorte la misma diferencia de edad (en promedio 5 años menos) en los enfermos con afección difusa respecto a limitada. Contrario a lo reportado por Walker y cols.,<sup>31</sup> en nuestra cohorte no se observó diferencia significativa en ambos grupos en la edad al inicio de la enfermedad. En acuerdo a lo descrito por dichos autores, nuestra población mostró significativamente mayor tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de afección limitada que en el de difusa, lo cual probablemente se deba a que los pacientes con enfermedad limitada buscan atención médica de forma tardía debido que el curso clínico es insidioso y las complicaciones a órganos blanco aparecen más adelante en la evolución del padecimiento. De igual forma,

---

---

se observó semejanza en cuanto al tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud, siendo mayor en el grupo de enfermedad limitada.

En cuanto al daño a órganos blanco, contrario a lo reportado por Walker en la cohorte EUSTAR,<sup>31</sup> en nuestra población no se observaron diferencias significativas en los grupos de enfermedad difusa y limitada. Esto pudiera tener sustento en la diferencia de criterios para definir la afección a órganos blanco. Para evaluar la presencia de daño a órganos blanco consideramos como total al grupo de pacientes que tenían evaluación objetiva para cada órgano según la Escala de Severidad de Medsger, en tanto que en el estudio de Walker se evaluó cada manifestación clínica de forma individual.

La **Tabla 6** muestra la distribución de las frecuencias de los autoanticuerpos específicos para escleroderma en nuestro estudio y en cohortes de pacientes de otros grupos étnicos: los estudios estadounidenses y europeos con predominio de caucásicos, y los estudios realizados en Japón. Como puede observarse, existen algunas diferencias interesantes en la distribución de autoanticuerpos y en su influencia sobre el subtipo clínico de la enfermedad.

En cuanto a la frecuencia de anticuerpos específicos para escleroderma según el subtipo de la enfermedad, se observó que la frecuencia de anti-centrómero en el total de pacientes es similar a la reportada por Ho y cols.<sup>32</sup> (29% en nuestra cohorte vs. 20-30% en la reportada por dicho autor). Sin embargo, al analizar por subtipo de enfermedad, en nuestra población observamos que en la forma limitada la frecuencia fue similar a lo reportado en japoneses (36.7% vs. 37%)<sup>22</sup> pero menor respecto a lo reportado por Walker y cols.<sup>31</sup> (36.7% en nuestra cohorte vs. 88.7%) y en otros trabajos que incluyeron pacientes caucásicos (44%).<sup>22,23</sup> De

---

---

nuestros pacientes con anti-centrómero, la mayoría presentaban tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 5 años; esto podría explicarse porque en general buscan atención médica más tardíamente respecto a los pacientes con enfermedad difusa y además porque al tener mejor sobrevida, continúan en seguimiento a lo largo de varios años.

En relación a los anticuerpos anti-DNA Topoisomerasa I, nuestra población mostró mayor frecuencia en todos los pacientes respecto a los hallazgos de Ho y cols.<sup>32</sup> (28.1% vs. 15-20%). Sin embargo, por subtipo de enfermedad, la presentación difusa mostró en nuestra cohorte menor frecuencia de dicho anticuerpo respecto a lo informado en la cohorte de EUSTAR (45% vs. 60%).<sup>31</sup>

En el caso de los anticuerpos anti-U1 RNP, la frecuencia en nuestra población fue semejante a la reportada por Ihn y cols.<sup>16</sup> en una cohorte de 223 pacientes japoneses (11% vs. 8%); sin embargo, en nuestra cohorte no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de presentación entre ambos subtipos de la enfermedad, en tanto que dichos autores identificaron una frecuencia de este anticuerpo significativamente mayor en la forma limitada. Estos autores, al igual que nosotros, excluyeron a pacientes con EMTC, lo cual los hace una población más comparable con la nuestra. Otros estudios que informan la prevalencia de estos anticuerpos en población caucásica, y uno que incluye japoneses, abarcan en su análisis tanto a pacientes con escleroderma con anticuerpos anti-U1-RNP como a pacientes con EMTC y reportan una prevalencia de anti-U1-RNP de 8-10.5% en caucásicos y de hasta 35% en japoneses,<sup>13,22</sup> lo cual sugiere menor frecuencia de estos anticuerpos en caucásicos y que en nuestra población la prevalencia es similar a la reportada en japoneses.

---

---

En cuanto a la frecuencia de anti-PM-Scl, que en nuestra población fue de 8.6%, puede observarse que fue mayor a la reportada por Mahler y Raijmakers en un metanálisis<sup>33</sup> (2%); pero menor que la que se identificó al detectar el anticuerpo por ELISA (13.2%) en población caucásica proveniente de tres centros diferentes.<sup>34</sup> En nuestra cohorte no se observó diferencia significativa en la presencia de este anticuerpo entre los subtipos de la enfermedad, mientras que algunos análisis han reportado mayor frecuencia en la forma difusa<sup>35</sup> y otros en la limitada.<sup>33</sup>

En cuanto a los anticuerpos anti-RNA Polimerasa III (anti-Pol III), se ha observado prevalencia distinta en diversos estudios (4-25%).<sup>36-38</sup> En nuestra cohorte la frecuencia de este anticuerpo fue menor a la reportada para los otros grupos (1.4%), hecho que pudiera explicarse por los factores genéticos que afectan la expresión de la enfermedad en diversos grupos étnicos, al reducido número de pacientes de género masculino y a la posibilidad de variaciones de los títulos del anticuerpo durante el curso de la enfermedad. Es interesante que este anticuerpo se ha asociado al desarrollo de crisis renal en pacientes con escleroderma difusa temprana y en nuestra población hubo sólo 2 casos de crisis renal, lo cual posiblemente se asocie a la baja frecuencia de este anticuerpo en nuestra población.

En cuanto a la frecuencia de los anticuerpos anti-Ku en nuestra población, que fue del 10%, puede observarse que fue mayor respecto a la reportada por otros autores (2% y 0-7%).<sup>39,40</sup> No se observó diferencia entre los subgrupos de enfermedad, contrario a lo reportado por Rozman y cols.,<sup>40</sup> quienes describen mayor frecuencia de este anticuerpo en la forma limitada.

---

---

No detectamos anticuerpos anti-Th/To, anti-U3 RNP ni anti-U11/U12 RNP en nuestra población; probablemente debido a la baja frecuencia de estos anticuerpos<sup>13,14,41</sup> y porque los anticuerpos contra dichas moléculas pueden estar dirigidos contra fracciones ribosomales, lo cual hace que su detección por Western Blot sea difícil. Debido a que los anticuerpos reconocen epítopes conformacionales, sería conveniente realizar inmunoprecipitación para detectarlos.

En resumen, en nuestra población destacan la menor frecuencia de anticuerpos anti-centrómero y mayor frecuencia de anti-PM-Scl y de anti-Ku en pacientes con enfermedad limitada, lo cual sugiere que el perfil de autoanticuerpos es más diverso que en otras poblaciones. Además, nuestros pacientes tienen menor frecuencia de anti-RNA polimerasa III en general, y mayor frecuencia de anti-DNA Topoisomerasa I, pero menor frecuencia en pacientes con enfermedad difusa.

En cuanto a la correlación de autoanticuerpos con afección a órganos blanco, confirmamos algunas asociaciones descritas en otras poblaciones, lo cual sugiere que las manifestaciones clínicas dependen de la presencia de determinado anticuerpo y dichas asociaciones se preservan en los diversos grupos étnicos.

Destacan la asociación de anti-centrómero con escleroderma limitada, con menor frecuencia de afección muscular y menor frecuencia de fibrosis pulmonar, como ha sido descrito en caucásicos y en japoneses.<sup>13,22,23,31</sup>

La asociación entre anti-DNA Topoisomerasa I con fibrosis pulmonar también fue reportada en la cohorte EUSTAR, en una proporción semejante (56% en nuestra cohorte vs. 60%).<sup>31</sup>

---

---

La débil asociación entre anticuerpos anti-PM-Scl con afección muscular, a diferencia de lo descrito en la literatura, podría explicarse por el número reducido de pacientes que fueron positivos para este anticuerpo.

La asociación entre anticuerpos anti-Ku con afección cardíaca ya había sido descrita en un grupo de pacientes de predominio caucásico,<sup>18</sup> en quienes, a diferencia de nuestra población, se observó asociación del anticuerpo con afección muscular. El hallazgo de asociación con HAP no se ha descrito previamente, es independiente a la afección cardíaca y deberá confirmarse en series más grandes de pacientes.



---

---

## IX. CONCLUSIONES

Este es el primer trabajo en el que se estudia la frecuencia de los anticuerpos específicos para escleroderma descritos recientemente, en una cohorte de pacientes mestizos mexicanos, así como la correlación de los anticuerpos con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Los hallazgos muestran que nuestro grupo étnico comparte características con otros grupos raciales en cuanto a la presencia de determinados autoanticuerpos y la correlación con el daño a órganos blanco; pero al mismo tiempo destacan las particularidades que lo distinguen y que podrían tener implicaciones pronósticas y terapéuticas al identificar aquellos factores modificables.

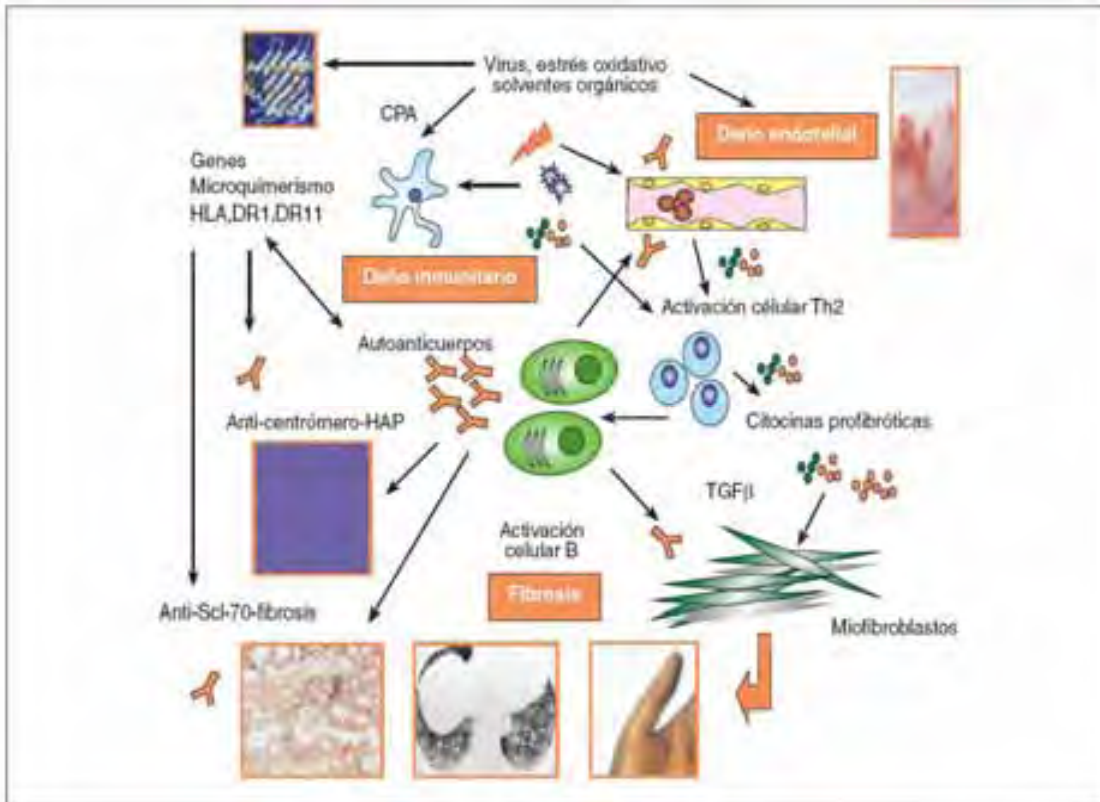
El hecho de encontrar características distintivas en nuestro grupo racial confirma el impacto que tienen los factores genéticos y ambientales en la patogenia y en la expresión clínica de la escleroderma.

La presencia de algunos autoanticuerpos en pacientes con escleroderma se ha asociado a ciertos alelos del complejo principal de histocompatibilidad en estudios previos,<sup>21</sup> por lo que sería interesante analizar la distribución de estos genes con técnicas modernas de alta resolución, en este grupo de individuos y compararlos con otros grupos étnicos, ya que es posible que algunos alelos presentes en otras poblaciones, como la japonesa, también se encuentren asociados a determinados anticuerpos en nuestra población.

## X. ANEXOS

a) Figuras:

Figura 1. Patogenia de la Esclerosis Sistémica.



**CPA:** Células presentadoras de antígeno; **HLA:** Haplotipos del Complejo Principal de Histocompatibilidad; **TGF-β:** Factor transformador de crecimiento beta.  
(Tomada de la Referencia 24).

**b) Tablas de Resultados:**

**Tabla 1. Características Demográficas.**

Variable	Todos (n=139)	Difusa n=60 (43.1%)	Limitada n= 79 (56.8%)	p
<b>Género</b>	M 130 (93.5)* H 9 (6.5)	M 52 (86.7) H 8 (13.3)	M 78 (98.7) H 1 (1.3)	<b>0.005</b>
<b>Edad (años)</b>	45.3±14.2**	42.7±13.8	47.4±14.3	NS
<b>Edad al inicio (años)</b>	34.5±14.5	34.8±15	34.2±14.1	NS
<b>Tiempo de evolución (años)</b>	10.9±9.5	7.9±6	13.2±11	<b>&lt;0.001</b>
<b>Evolución Raynaud (años)</b>	10.2±9.5	7.5±6	12.3±11.1	<b>0.002</b>

\*N (%)

\*\* Los valores están expresados como media ± desviación estándar.

**Tabla 2. Daño a órganos blanco según Escala de Severidad de Medsger.**

Órgano	Todos (n=139) N (%)	Difusa (n=60) N (%)	Limitada (n=79) N (%)	p
<b>Vascular periférico</b>	126/139* (91)	56/60 (93)	70/79 (89)	NS
<b>Articular</b>	97/139 (70)	45/60 (75)	52/79 (66)	NS
<b>Muscular</b>	27/101 (27)	12/40 (30)	15/61 (24)	NS
<b>Gastrointestinal</b>	70/106 (66)	36/52 (69)	34/54 (63)	NS
<b>Fibrosis Pulmonar</b>	47/114 (41)	26/55 (47)	21/59 (36)	NS
<b>HAP</b>	21/65 (32)	9/30 (30)	12/35 (34)	NS
<b>Corazón</b>	7/61 (11)	5/32 (16)	2/29 (7)	NS
<b>Renal</b>	2/139 (1.4)	0/79	2/79 (2.5)	NS

\* El denominador indica el número de pacientes evaluados para cada órgano.

**Tabla 3. Frecuencia de anticuerpos específicos según subtipo de la enfermedad.**

Anticuerpo	Todos (n=139) N (%)	Difusa (n=60) N (%)	Limitada (n=79) N (%)	p
Anti-centrómero (ACA)	41 (29.5)	12 (20)	29 (36.7)	<b>0.03</b>
Anti-DNA Topo I (Scl-70)	39 (28.1)	27 (45)	12 (15.2)	<b>&lt;0.001</b>
Anti-U1 RNP	15 (10.8)	5 (8.3)	10 (12.7)	NS
Anti-PM-Scl	12 (8.6)	6 (10)	6 (7.6)	NS
Anti-RNA Pol III	2 (1.4)	1 (1.7)	1 (1.3)	NS
Anti-Ku	14 (10.1)	4 (6.7)	10 (12.7)	NS
Otro *	16 (11.5)	5 (8.3)	11 (13.9)	NS

\* Otro= AAN positivos, sin anticuerpo específico de escleroderma identificado.

NOTA: Ningún paciente presentó los siguientes anticuerpos específicos de escleroderma: anti-U3 RNP, anti-U11/U12 RNP y anti-Th/To detectados mediante Western-Blot.

**Tabla 4. Frecuencia de anticuerpos específicos según tiempo de evolución. Comparación de pacientes con escleroderma temprana (≤5 años) vs. tardía (>5 años) de evolución.**

Anticuerpo	Todos (n=139) N (%)	Temprana (n=42) N (%)	Tardía (n=97) N (%)	p
Anti-centrómero (ACA)	41 (29.5)	4 (9.5)	37 (38.1)	<b>0.001</b>
Anti-DNA Topo I (Scl-70)	39 (28.1)	16 (38.1)	23 (23.7)	0.08
Anti-U1 RNP	15 (10.8)	6 (14.3)	9 (9.3)	NS
Anti-PM-Scl	12 (8.6)	5 (11.9)	7 (7.2)	NS
Anti-RNA Pol III	2 (1.4)	0	2 (2.1)	NS
Anti-Ku	14 (10.1)	5 (11.9)	9 (9.3)	NS
Otro*	16 (11.5)	6 (14.3)	10 (10.3)	NS

\* Otro= AAN positivos, sin anticuerpo específico de escleroderma identificado.

**Tabla 5. Correlación de anticuerpos y afección a órganos blanco.**

	ACA	DNA Topo-I	U1-RNP	PM-Scl	Pol-III	Ku	Otro*
Vascular	NS	NS	NS	NS	NS	NS	75%+ vs 93%- ** p= 0.04
Articular	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Muscular	11%+ vs 31%- p= 0.03	NS	NS	44%+ vs 24%- p=0.1	NS	NS	NS
GI	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
FP	23%+ vs 47%- p= 0.01	56%+ vs 33%- p= 0.02	NS	NS	NS	NS	NS
HAP	NS	13%+ vs 34%- p=0.08	NS	NS	NS	75%+ vs 23%- p= 0.05	NS
Corazón	NS	0%+ vs 16%- p=0.07	NS	NS	NS	50%+ vs 7%- p= 0.04	NS
Renal	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

\* Otro= AAN positivos, sin anticuerpo específico de Escleroderma identificado.

\*\* Porcentaje de pacientes positivos (+) para el anticuerpo específico comparados con los pacientes sin ese anticuerpo (-).

Contaron con evaluación objetiva: Muscular: 100/139, Gastrointestinal: 99/139, Fibrosis Pulmonar: 112/139, HAP: 60/139, Cardíaco: 60/139.

**Tabla 6. Frecuencias de los autoanticuerpos específicos para escleroderma en distintos grupos étnicos.** <sup>13,22,23,31,41</sup>

	Mestizos <sup>+</sup>	Caucásicos	Japoneses	Afroamericanos	Hispanos en EUA
ACA	29%	32%	16%	4%	18%
Anti-DNA Topo I	28%	13%	28%	16%	19%
Anti-U1 RNP	11%	8-10.5%	8-35%	29%	11%
Anti-PM-Scl	9%	2%	0	0	ND
Anti-RNA Pol III	1.4%	8%	5%	14%	ND
Anti-Ku	10%	2%	3%	8%*	ND
Anti-Th/To	ND	5%	2%	5%	ND
Anti-U3 RNP	ND	4%	4%	17%	7%
Anti-U11/U12 RNP	ND	5%	ND	ND	ND

<sup>+</sup> Nuestra cohorte. \* Información disponible sólo para escleroderma difusa. ND= No disponible.

---

---

**c) Hoja de Recolección de Datos:**

**FORMA DE HISTORIA CLINICA. PRIMERA VEZ. PACIENTES CON ESCLERODERMA**

Registro \_\_\_\_\_ # Protocolo \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Lugar: \_\_\_\_\_  
Hospital/Consulta \_\_\_\_\_  
Clasificación TS \_\_\_\_\_  
Apellidos \_\_\_\_\_ Nombres \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_ Col. \_\_\_\_\_  
Municipio \_\_\_\_\_ Ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_  
CP \_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_  
Sexo (M/F) \_\_\_\_ Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa) \_\_\_\_ Lugar nacimiento \_\_\_\_\_

1º síntoma \_\_\_\_\_ Fecha 1º síntoma (mm/aaaa) \_\_\_\_\_  
Fecha diagnóstico (mm/aaaa) \_\_\_\_\_  
1º diagnóstico INCMyNSZ \_\_\_\_\_ Fecha (dd/mm/aaaa) \_\_\_\_\_

**Encerrar en un círculo:**

- Escleroderma generalizada: 5.1-definitiva, 5.0-probable.
- Subtipo de escleroderma: (0)-sin clasificar, (1) cutánea difusa, (3) cutánea limitada o sine escleroderma
- Sobreposición: LEG, AR, DM/PM, EMTC, SS
- Raynaud: primario, secundario a enfermedad autoinmune
- Miopatía inflamatoria idiopática: polimiositis definitiva, polimiositis probable, dermatomiositis definitiva, dermatomiositis probable, PM asociada con neoplasia, DM asociada con neoplasia, miositis de cuerpos de inclusión, miopatía no clasificada.
- Síndrome de Sjögren: Definitivo, probable
- Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo
- Desconocido -Otro \_\_\_\_\_

---

**Fecha de inicio de involucro por órganos y sistemas**

<b>Órgano</b>	<b>Mes</b>	<b>Año</b>	<b>Observaciones</b>
Vascular periférico (Raynaud)	_____	_____	
Piel	_____	_____	
Articulaciones	_____	_____	
Músculo	_____	_____	
Tracto GI	_____	_____	

Pulmón		
a) Fibrosis	_____	_____
b) HAP 1ª	_____	_____
c) HAP 2ª	_____	_____
Corazón		
a) Insuficiencia cardíaca izq/der	_____	_____
b) Pericarditis	_____	_____
c) Miocarditis	_____	_____
d) Arritmias que requieran tratamiento	_____	_____
Riñón		
a) Crisis renal	_____	_____
b) Otro	_____	_____
Serología	_____	_____
Cáncer	_____	_____

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

Estado civil: (1) Soltero, (2) Casado (nombre cónyuge \_\_\_\_\_), (3)

Divorciado, (5) Viudo

Grupo étnico: (1) Mestizo, (2) Indígena, (3) Caucásico, (4) Negro, (5) Asiático, (6)

Otro

Escolaridad: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Familiar contacto: \_\_\_\_\_ Relación: \_\_\_\_\_

Tel \_\_\_\_\_ Dirección: \_\_\_\_\_

Médico que refiere \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

**HISTORIA**

+ Respuesta positiva	Presente	Previa	Observaciones
----------------------	----------	--------	---------------

0 Respuesta negativa	(hoy o ≤1mes)	(hace >1mes)	
----------------------	---------------	--------------	--

Blanco si se desconoce o no se realizó

\* Requiere un número

**General**

Fatiga 1= leve 3= limita actividades	_____	_____
--------------------------------------	-------	-------

Fiebre 1= 2= 3=	_____	_____
-----------------	-------	-------

Disfonía (por debilidad muscular)	_____	_____
-----------------------------------	-------	-------

Ojos secos	_____	_____
------------	-------	-------

Boca seca	_____	_____
-----------	-------	-------

Síndrome sicca (a juicio del médico)	_____	_____
--------------------------------------	-------	-------

**Vascular periférico**

Fenómeno de Raynaud	_____	_____
---------------------	-------	-------

Amputación de extremidad superior	_____	_____
-----------------------------------	-------	-------

Amputación de extremidad inferior	_____	_____
-----------------------------------	-------	-------

Trombosis 1. Arterial (localización)	_____	_____
--------------------------------------	-------	-------

2. Venosa (localización)	_____	_____
--------------------------	-------	-------

Síndrome antifosfolípido	_____	_____
--------------------------	-------	-------

---

---

**Piel**

Fotosensibilidad \_\_\_\_\_

**Músculos/articulaciones**

Rigidez matutina (especificar horas) \_\_\_\_\_

Artralgias inflamatorias \_\_\_\_\_

Inflamación articular (localización) \_\_\_\_\_

Síndrome de túnel del carpo \_\_\_\_\_

Mialgias \_\_\_\_\_

Debilidad muscular proximal \_\_\_\_\_

1. Leve, 2. Limita actividades, 3. Incapacitante

Debilidad muscular distal \_\_\_\_\_

**Tracto gastrointestinal**

Disfagia proximal (disfunción de músculos faríngeos) \_\_\_\_\_

Disfagia distal \_\_\_\_\_

Reflujo \_\_\_\_\_

Distensión abdominal postprandial \_\_\_\_\_

Dolor abdominal. 1. Leve, 2. Limita alimentación \_\_\_\_\_

Pseudoobstrucción (juicio clínico de historia) \_\_\_\_\_

Estómago de sandía \_\_\_\_\_

Estenosis esofágica \_\_\_\_\_

Síndrome de absorción intestinal deficiente (juicio \_\_\_\_\_

Clínico de historia) \_\_\_\_\_

Hipomotilidad rectal \_\_\_\_\_

1. Constipación, 2. Incontinencia, 3. Prolapso

Ictericia \_\_\_\_\_

**Pulmón**

Dolor pleurítico \_\_\_\_\_

Disnea 1. Con esfuerzos moderados \_\_\_\_\_

2. Con esfuerzos leves \_\_\_\_\_

3. En reposo \_\_\_\_\_

Hipertensión arterial pulmonar \_\_\_\_\_

1. Primaria (diagnóstico clínico y/o ecocardiograma) \_\_\_\_\_

2. Primaria (cateterismo) \_\_\_\_\_

3. Secundaria a fibrosis pulmonar o cardiopatía (clínico, ecocardiograma y/o cateterismo) \_\_\_\_\_

Uso de oxígeno suplementario \_\_\_\_\_

**Corazón**

Dolor pericárdico \_\_\_\_\_

Insuficiencia cardíaca congestiva \_\_\_\_\_

1. Izquierda o global \_\_\_\_\_

2. Derecha \_\_\_\_\_

Arritmia que requiera tratamiento (especifique) \_\_\_\_\_

**Sistema nervioso**

Accidente vascular cerebral \_\_\_\_\_

1. Isquemia cerebral transitoria \_\_\_\_\_

2. AVC \_\_\_\_\_

Neuropatía del trigémino \_\_\_\_\_



Disfunción eréctil \_\_\_\_\_

### TRATAMIENTO

Nombre del medicamento	Dosis prescrita	Pasado
En esta visita	Dosis máxima	Fechas de inicio-suspensión

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

### EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS

Nombre del medicamento	Efecto adverso	Gravedad	Fecha de suspensión	Dosis al suspenderlo
------------------------	----------------	----------	---------------------	----------------------

1. leve (interrupción)  
2. Suspendido

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

### ANTECEDENTES PERSONALES

Enfermedades	Presente	Pasado (fecha dx)	Observaciones
--------------	----------	----------------------	---------------

Enfermedad tiroidea \_\_\_\_\_

1. Hipo 2. Hiper 3. Bocio eutiroideo 4. Graves

5. Hashimoto 6. Otro \_\_\_\_\_.

Neoplasia maligna

(Localización, estirpe) \_\_\_\_\_

Diálisis (tipo) \_\_\_\_\_

Otras enfermedades

_____
_____
_____

### Antecedentes gineco-obstétricos

Número de embarazos \_\_\_\_\_

1. Partos

a) Término, peso  $\geq 2.5$  kg \_\_\_\_\_

b) Término, peso  $< 2.5$  kg \_\_\_\_\_

c) Prematuro  $< 28$  SDG \_\_\_\_\_

2. Abortos espontáneos \_\_\_\_\_

3. Abortos terapéuticos \_\_\_\_\_

4. Óbitos \_\_\_\_\_

Menarquia (edad) \_\_\_\_\_

Menopausia (edad) \_\_\_\_\_

1. Natural

2. Quirúrgica (especifique procedimiento, razón) \_\_\_\_\_

---

---

**Antecedentes sociales**

Empleo Presente Pasado  
Estado actual \_\_\_\_\_  
1. Trabaja, 2. Retirado, 3. Hogar, 4. Estudiante 5. Incapacidad, 6. Desempleado, 7.  
Otro Ocupación principal (incluye pasado) \_\_\_\_\_  
Exposición a tóxicos \_\_\_\_\_  
0. Ninguno, 1. Solventes, 3. Polvo/silicón,  
4. Otro \_\_\_\_\_  
Tabaquismo (1=si, 0=no) \_\_\_\_\_  
Índice tabáquico \_\_\_\_\_.

**ANTECEDENTES FAMILIARES** Número de familiares afectados \_\_\_\_\_  
Especificar miembro de la familia y enfermedades

**Enfermedades de tejido conectivo Otras enfermedades autoinmunes**

Escleroderma _____	Vasculitis _____
Esclerosis múltiple _____	Enfermedad tiroidea _____
LEG _____	AR _____
Miastenia gravis _____	Diabetes mellitus tipo 1 _____
EMTC _____	Sjögren _____
Anemia _____	Espondiloartropatía _____
perniciosa _____	Raynaud primario _____
Miositis _____	Enfermedad inflamatoria intestinal _____
Anemia hemolítica/PTI _____	Otras _____

**EXPLORACIÓN FÍSICA**

	Presente	Pasado	Observaciones
<b>Signos vitales</b>			
Peso (kg) _____ Talla _____			
Presión arterial sistólica _____			
Diastólica _____			
Pulso _____			

**Cabeza y cuello**

Prueba de Shirmer (+ si <10 mm/5min bilateral) _____	_____
Crecimiento de glándulas salivares _____	_____
Glositis o xerostomía _____	_____
Crecimiento tiroideo _____	_____

**Cardiopulmonar**

Estertores bibasales tipo velcro _____	_____
Frote pleural _____	_____
P2 aumentado en intensidad _____	_____
Frote pericárdico _____	_____
Arritmia _____	_____

---

---

**Músculos/articulaciones**

Debilidad muscular proximal \_\_\_\_\_

1. Leve, 2. Moderada, 3. Grave

Atrofia músculos proximales (localización) \_\_\_\_\_

Artritis (localización) \_\_\_\_\_

Contracturas (localización) \_\_\_\_\_

**Fuerza muscular**

Registrar el número correspondiente en cada grupo muscular (0. Sin contracción ni movimiento, 1. Contracción, 2. Movimiento al eliminar gravedad, 3. Movimiento en contra de la gravedad, 4. Movimiento contra resistencia moderada, 5. Fuerza normal)

Derecho	Grupo muscular	Izquierdo	Observaciones
_____	Cuello: extensor/flexor	_____	
_____	Deltoides	_____	
_____	Bíceps	_____	
_____	Extensor de carpo	_____	
_____	Flexor de pierna	_____	
_____	Psoas	_____	
_____	Cuadríceps	_____	
_____	Tibial anterior (dorsiflexión)	_____	

**Distancia dedo-palma (cm)** (Distancia en flexión desde punta de 3º dedo hasta pliegue palmar medio)

	Derecha	Izquierda
Flexión	_____	_____
Extensión	_____	_____

**Apertura oral máxima, interlabial (cm)** \_\_\_\_\_**Frotes tendinosos**

E=extensor, F=flexor, A=anterior, P=posterior

Derecho			Izquierdo		
0	1	Hombro	0	1	
0	1	Codo	0	1	
0	E F	Carpo	0	E F	
0	E F	Dedos	0	E F	
0	1	Rodilla	0	1	
0	A P	Tobillo	0	A P	

**Piel**

	Presente	Pasado	Observaciones
Dedos en salchicha	_____	_____	
Manos de mecánico	_____	_____	
Edema periorbital por DM	_____	_____	
Eritema en heliotropo	_____	_____	
Eritema de Gottron	_____	_____	
Pápulas de Gottron	_____	_____	
Eritema en V de cuello o tronco	_____	_____	

Exantema vasculítico \_\_\_\_\_  
 1. Leucocitoclástico/púrpura palpable \_\_\_\_\_  
 2. Urticarial \_\_\_\_\_  
 Livedo reticularis \_\_\_\_\_  
 Paniculitis \_\_\_\_\_

**Cambios cutáneos por escleroderma. Puntaje de Rodnan modificado.**

0. Normal, 1. Engrosamiento leve, 2. Engrosamiento marcado pero se puede hacer pliegue con dificultad, 3. Engrosamiento impide hacer pliegue.

Encerrar en un círculo el número que corresponda al área más afectada de cada zona evaluada.

<b>Derecho</b>		<b>Izquierdo</b>	
Dedos	0 1 2 3	Dedos	0 1 2 3
Mano	0 1 2 3	Mano	0 1 2 3
Antebrazo	0 1 2 3	Antebrazo	0 1 2 3
Brazo	0 1 2 3	Brazo	0 1 2 3
		Cara	0 1 2 3
		Tórax anterior	0 1 2 3
		Abdomen	0 1 2 3
Muslo	0 1 2 3	Muslo	0 1 2 3
Pierna	0 1 2 3	Pierna	0 1 2 3
Pie	0 1 2 3	Pie	0 1 2 3
Total.	_____		

<b>Vascular periférico</b>	Presente	Pasado	Observaciones
Capilaroscopia anormal	_____	_____	
Cicatrices en pulpejos	_____	_____	
Úlceras en la punta de los dedos	_____	_____	
Gangrena en la punta de los dedos	_____	_____	
Úlceras no isquémicas en dedos (IFP, MCF, codo)	_____	_____	
Úlceras en extremidades inferiores	_____	_____	
Amputaciones de dedos (1. Isquemia, 2. Infección, 3. Ambas)	_____	_____	
Calcinosis. Localización	_____	_____	
Telangiectasias. Localización	_____	_____	

**Evaluación de actividad de la enfermedad.**

(0. Inactiva, 1. Activa, 2. Indeterminado) \_\_\_\_\_

**LABORATORIO**

	Resultado más anormal		Observaciones
	Presente	Pasado	
Hemoglobina (mg/dl)	_____	_____	
Hematocrito (%)	_____	_____	
Leucocitos (x1000/ml)	_____	_____	
Plaquetas (x1000/ml)	_____	_____	
VSG (mm/hr)	_____	_____	
Creatinina sérica (mg/dl)	_____	_____	
CPK total. Normal _____	_____	_____	

AST. Normal \_\_\_\_\_  
 ALT. Normal \_\_\_\_\_  
 DHL. Normal \_\_\_\_\_  
 Aldolasa. Normal \_\_\_\_\_  
 Fosfatasa alcalina. Normal \_\_\_\_\_  
 Albúmina (mg/dl) \_\_\_\_\_  
 Globulinas (mg/dl) \_\_\_\_\_  
 TSH. Normal \_\_\_\_\_  
 C3. Normal \_\_\_\_\_  
 C4. Normal \_\_\_\_\_  
 ANA (título) \_\_\_\_\_  
 ANA (patrón) \_\_\_\_\_  
 FR \_\_\_\_\_

**Anticuerpos**

Anti-U1 RNP \_\_\_\_\_  
 Anti-Sm \_\_\_\_\_  
 Anti-SSA \_\_\_\_\_  
 Anti-SSB \_\_\_\_\_  
 Anti-centrómero \_\_\_\_\_  
 Anti-topoisomerasa I \_\_\_\_\_  
 Anti-PM-Scl \_\_\_\_\_  
 Anti-cardiolipinas IgG \_\_\_\_\_  
 Anti-cardiolipinas IgM \_\_\_\_\_  
 Anti-β2 glicoproteína IgG \_\_\_\_\_  
 Anti-β2 glicoproteína IgM \_\_\_\_\_  
 Anticoagulante lúpico \_\_\_\_\_  
 Anti-tiroideos (especificar. \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_  
 Anti-mitocondria \_\_\_\_\_  
 Anti-DNA. Método \_\_\_\_\_  
 Anti-músculo liso \_\_\_\_\_

**Riñón**

Eritrocituria (#/campo de alta resolución) \_\_\_\_\_  
 Proteinuria (0-4+) \_\_\_\_\_  
 Orina de 24 hrs:  
 Proteínas totales (gm) \_\_\_\_\_  
 Depuración de creatinina (ml/min) \_\_\_\_\_

**Otros resultados de laboratorio (estudio y fecha)**

\_\_\_\_\_

**BIOPSIAS**

Fecha \_\_\_\_\_ Tejido y sitio de biopsia \_\_\_\_\_ Número de patología \_\_\_\_\_  
 Descripción del resultado \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_ Tejido y sitio de biopsia \_\_\_\_\_ Número de patología \_\_\_\_\_  
 Descripción del resultado \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_ Tejido y sitio de biopsia \_\_\_\_\_ Número de patología \_\_\_\_\_  
 Descripción del resultado \_\_\_\_\_

---

---

**ESTUDIOS DE GABINETE**

	Presente	Pasado	Observaciones
<b>Electromiografía</b>	_____	_____	
0. Normal, 1. Miopatía no inflamatoria,			
2. Miopatía inflamatoria			
<b>Radiografías de articulaciones</b>			
Resorción distal de falanges	_____	_____	
Calcificaciones subcutáneas	_____	_____	
1. Circunscritas, puntuales			
2. Depósitos difusos grandes (universal)			
Localización	_____		
Anormalidades de articulaciones de dedos	_____	_____	
1. Disminución de espacio articular			
2. Erosiones óseas			
Necrosis avascular. Localización.	_____	_____	
<b>Tracto gastrointestinal</b>			
<b>Serie esófago-gastro-duodenal.</b>			
0. Normal, 1. Hipomotilidad, 2. Aperistalsis			
Esófago proximal	_____	_____	
Esófago distal	_____	_____	
Motilidad duodenal	_____	_____	
Dilatación duodenal	_____	_____	
Motilidad de intestino delgado	_____	_____	
Floculaciones u otras anomalías (0.No, 1.Sí)	_____	_____	
Especificar	_____		
Endoscopía. 0. Normal. 1. Hipomotilidad	_____	_____	
Divertículos de boca ancha en colon (0. No, 1. Sí)	_____	_____	
Estómago en sandía (0. No, 1. Sí)	_____	_____	
<b>Manometría esofágica</b>	_____	_____	
(0.Normal, 1.Hipomotilidad, 2.Aperistalsis)			
Esófago proximal	_____	_____	
Esófago distal	_____	_____	
<b>Pulmón</b>			
<b>Espirometría</b>	Fecha	_____	_____
Altura		_____	_____
FVC (ml)		_____	_____
% predicho de FVC		_____	_____
FEV-1 (ml/1seg)		_____	_____
FEV-1 (%)		_____	_____
FEV-1/FVC (%)		_____	_____
FEF 25-75 (ml/seg)		_____	_____
% predicho de FEF		_____	_____
FRC (ml/seg)		_____	_____
% predicho de FRC		_____	_____
Capacidad de difusión CO		_____	_____
% predicho de DLCO		_____	_____
pO2 en ambiente		_____	_____

---

---

**Radiografía/TAC tórax alta resolución**

Engrosamiento pleural \_\_\_\_\_  
Derrame pleural \_\_\_\_\_  
Fibrosis pulmonar bibasal \_\_\_\_\_  
Fibrosis pulmonar difusa \_\_\_\_\_  
Alveolitis \_\_\_\_\_  
Derrame pericárdico \_\_\_\_\_

**Corazón**

**Electrocardiograma**

Defecto en conducción \_\_\_\_\_  
1. Bloqueo de rama derecha, 2. Bloqueo de rama izquierda, 3. Bloqueo de hemifascículo anterior  
4. Otros (bloqueo interventricular, bloqueo AV 1º, 2º ó 3º grado), 5. 4 con 1, 2 ó 3.  
Arritmia atrial (especificar \_\_\_\_\_)  
Arritmia ventricular (especificar \_\_\_\_\_)

**Ecocardiograma**

Derrame pericárdico \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Incremento de PAP (>40mmHg reposo) \_\_\_\_\_  
Presión sistólica de arteria pulmonar o VD \_\_\_\_\_  
Fracción de expulsión VI \_\_\_\_\_

**Cateterismo cardíaco**

1. Enfermedad coronaria (Especificar \_\_\_\_\_)  
2. Anormalidad valvular (Especificar \_\_\_\_\_)  
3. Hipertensión arterial pulmonar (PAP media \_\_\_\_\_)  
4. Otra \_\_\_\_\_

**Estudios adicionales**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**IMPRESIÓN**

1. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_  
4. \_\_\_\_\_  
5. \_\_\_\_\_

**PLAN**

1. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_  
4. \_\_\_\_\_  
5. \_\_\_\_\_

**d) Escala de Severidad de Medsger<sup>29</sup>:**

Sistema	0 (Normal)	1 (Leve)	2 (Moderado)	3 (Severo)	4 (Terminal)
<b>1. General</b>	↓ Peso < 5% Hto 37% Hb 12.3	↓ Peso 5-9 Kg Hto 33-36.9% Hb 11-12.2	↓ Peso 10-14.9 Kg Hto 29-32.9% Hb 9.7-10.9	↓ Peso 15-19.9 Kg Hto 25-28.9% Hb 8.3-9.6	↓ Peso > 20 Kg Hto < 25% Hb < 8.3
<b>2. Vascular periférico</b>	Ø Raynaud o sin requerir vasodilatador	Raynaud requiere vasodilatador	Cicatrices puntiformes	Úlceras en pulpejos	Gangrena digital
<b>3. Piel</b>	TSS 0	TSS 1-14	TSS 15-29	TSS 30-39	TSS >40
<b>4. Articular/Tendón</b>	FTP 0-0.09 cm	FTP 1-1.9 cm	FTP 2-3.9 cm	FTP 4-4.9 cm	FTP > 5 cm
<b>5. Muscular</b>	Fuerza proximal normal	Debilidad proximal leve	Debilidad proximal moderada	Debilidad proximal severa	Requiere ayuda para deambular
<b>6. Tracto GI</b>	Esofagograma y tránsito intestinal normal	↑ Persitalsis esofágica distal; tránsito intestinal anormal	Requiere antibióticos para sobrepoblación bacteriana	Malabsorción, pseudo-obstrucción	Requiere hiperalimentación
<b>7. Pulmón</b>	DLCO >80% CVF >80% Ø Fibrosis en Rx PAS < 35	DLCO 70-79% CVF 70-79 Estertores basales Fibrosis en Rx PAS 35-49	DLCO 50-69% CVF 50-69% PAS 50-64	DLCO <50% CVF <50% PAS >65	Requiere O <sub>2</sub>
<b>8. Corazón</b>	EKG normal FEVI >50%	EKG defecto en conducción FEVI 45-49%	Arritmia FEVI 40-44%	Arritmia requiere Tx FEVI <40%	ICC FEVI <30%
<b>9. Riñón</b>	Ø Hx SRC Cr <1.3	Hx SRC Cr <1.6	Hx SRC Cr 1.7-2.9	Hx SRC Cr >3	Hx SRC Requiere diálisis

**TSS**= Índice de engrosamiento cutáneo;

**FTP**= Distancia en flexión de la punta del 3º dedo a la palma de la mano;

**DLCO**= Capacidad de difusión de monóxido de carbono;

**CVF**= Capacidad Vital Forzada;

**PAS**= Presión sistólica de la arteria pulmonar;

**EKG**= Electrocardiograma;

**FEVI**= Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo;

**ICC**= Insuficiencia cardiaca congestiva;

**SRC**= Crisis renal por escleroderma.



---

---

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mayes M, Reveille J. Epidemiology, Demographics, and Genetics in *Systemic Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins, second edition. USA, 2004, 1-15.
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *NEJM* 2009; 360 (19): 1989-2003.
3. Steen V. The Many Faces of Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 1-15.
4. Benedek T, Rodnan G. The Early History and Nomenclature of Scleroderma and of its differentiation from Sclerema Neonatorum and Scleroedema. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12 (1): 52-65.
5. 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(5): 581-590.
6. Medsger TA Jr. Classification, Prognosis in *Systemic Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins, second edition. USA, 2004, 17-28.
7. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-1576.
8. Denton Ch, Black CM. Scleroderma-Clinical and Pathological Advances. *Best Pract & Res Clin Rheumatol* 2004; 18(3): 271-290.
9. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in Systemic Sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (Suppl 2): S2.
10. Kissin EY, Korn JH. Fibrosis in Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 351-369.
11. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis and Fibrosing Syndromes: Clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 723-732.

- 
12. Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in Scleroderma: The origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 778-784.
  13. Steen V. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
  14. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA Jr. Anti-U3 RNP Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4): 1112-1118.
  15. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA Jr. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48:203-209.
  16. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1 RNP antibodies in patients with Systemic Sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 383-387.
  17. Fertig N, Rodríguez-Reyna T, Kuwana M, Medsger TA Jr, et al. Anti-U11/U12 RNP Antibodies in Systemic Sclerosis: A New Serologic Marker Associated with Pulmonary Fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(7):958-965.
  18. Williams J, Lucas M, et al. Anti-Ku Antibody in patients with Systemic Sclerosis: Comparison of Clinical Features Associated with Anti-U1 RNP, Anti-U3 RNP, and Anti-PM-Scl Antibodies. *Arthritis Rheum* 2005 (52); Suppl. S590-S591.
  19. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, Incidence, Survival, and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large US Population. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8): 2246-2255.
  20. Vargas-Alarcón G, Granados-Arriola J, Alarcón-Segovia D. Estudios inmunogenéticos en Escleroderma. *Rev Mex Reumat* 1993; 8(2): 112-116.
  21. Vargas-Alarcón G, Granados J, Ibañez de Kasep J, Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D. Association of HLA-DR5 (DR11) with Systemic Sclerosis (Scleroderma) in Mexican patients. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 11-16.

- 
- 
22. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T, Medsger TA Jr. Racial differences in the distribution of Systemic Sclerosis-Related serum Antinuclear Antibodies. *Arthritis Rheum* 1994; 37(6): 902-906.
  23. Reveille, JD, Fischbach M, McNearney T, et al. For the GENISOS Study Group. Systemic Sclerosis in 3 US Ethnic Groups: A Comparison of Clinical, Sociodemographic, Serologic and Immunogenetic Determinants. *Semin Arthritis Reum* 2001; 30(5): 332-346.
  24. Ibáñez G. Esclerosis Sistémica (Escleroderma). *Rev Mex Reumat* 2003; 18(2): 123-132.
  25. Rojas-Serrano J, Codina-Velásquez H, Medrano-Ramírez G, et al. Menor incidencia de daño grave en órganos diana en pacientes Mexicanos con Esclerosis Sistémica con afección cutánea difusa. *Rheumatol Clin* 2008; 4(1): 3-7.
  26. Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S, et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for Systemic Sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 901-903.
  27. Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 29): S39-S41.
  28. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen V, et al. A Disease Severity Scale for Systemic Sclerosis: Development and Testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2159-2167.
  29. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 29): S60-S64.
  30. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for Mixed Connective Tissue Disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; 16: 328-334.
  31. Walker UA, Tyndall A, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in Systemic Sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research Group Database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-763.

- 
- 
32. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in Scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 80-93.
  33. Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: Clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmunity Reviews*, 6 (2007): 432-437.
  34. Mahler M, Greidinger EL, et al. Serological and Clinical Characterization of Anti-dsDNA and Anti-PM/Scl Double positive patients. *Ann NY Acad Sci*, 1109 (2007): 311-321.
  35. Mahler M, Fritzler MJ. The changing landscape of the clinical value of the PM/Scl autoantibody system. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 106.
  36. Kuwana M, Kaburaki J, et al. Autoantibody reactive with three classes of RNA Polymerases in sera from patients with Systemic Sclerosis. *J Clin Invest* 1993 (91): 1399-1404.
  37. Okano Y, Steen V, Medsger TA Jr. Autoantibody Reactive with RNA Polymerase III in Systemic Sclerosis. *Ann Intern Med* 1996; 119 (10): 1005-1013.
  38. Parker JC, Burlingame TT, et al. Anti-RNA Polymerase III antibodies in patients with Systemic Sclerosis detected by indirect immunofluorescence and ELISA. *Rheumatology* 2008; 47:976-979.
  39. Cavazzanal, Ceribelli A, et al. Prevalence and clinical associations of Anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2008 (17): 727-732.
  40. Rozman B, et al. Prevalence and clinical associations of Anti-Ku antibodies in patients with Systemic Sclerosis: A European EUSTAR-initiated Multi-Centre Case-Control Study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1282-1286.
  41. Kuwana M, Kaburaki J, et al. Clinical and prognostic associations based on serum Antinuclear Antibodies in Japanese patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (1): 75-83.