



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Esclerodermia según la Clasificación de Denton

Scleroderma according to Denton's classification

Autor/es

María Allué Lacasta

Director/es

Dra. Adela Marín Ballve

Dr. Borja del Carmelo Gracia Tello



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud pública, Área de Inmunología

Junio 2023

ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo
ACA: anticuerpos anticentrómetro
ATA: anticuerpo antitopoisomerasa o anti-pm/scl 70
ACR: american college of rheumatology
ANAs: anticuerpos antinucleares
Anti-RNA-pol III: anticuerpo anti RNA polimerasa III
Anti-U3 RNP: ac anti-fibrilarina
CRE: crisis renal esclerodérmica
CK: creatin-cinasa
DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono
ELISA: enzimoimmunoanálisis
EULAR: European League Against Rheumatism
EUSTAR: European Scleroderma Trials and Research group
EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa
ES: esclerosis sistémica / esclerodermia
ESd: esclerodermia difusa
ESI: esclerodermia limitada
EMG: electromiograma
ENA: anti-antígeno nuclear extraíble
EEII: esfínter esofágico inferior
ERA: antagonistas de los receptores de la endotelina
FE: fracción de eyección
FR: Fenómeno de Raynaud
FVC: capacidad vital forzada
GI: gastrointestinal
GOT: transaminasa glutámico-oxalacética
GPT: glutamato-piruvato transaminasa
HAP: hipertensión arterial pulmonar
HTA: hipertensión arteria
HCU: hospital clínico universitario lozano blesa
NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
IFI: inmunofluorescencia indirecta
IFP: interfalángica proximal
iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
MCF: metacarpo falángicas
MMT: manual muscular testing
PC: presión de enclavamiento
PCA: análogos de las prostaciclina
RESCLE: Registro Español de pacientes con Esclerodermia
TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución
VEDOSS: Very Early diagnosis Of Systemic Sclerosis

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
ÍNDICE	3
1. RESUMEN y PALABRAS CLAVE	4
2. INTRODUCCIÓN	6
Epidemiología	6
Patogenia	6
Anticuerpos	7
Clínica..	9
Afectación cutánea	9
Afectación pulmonar	10
Afectación cardíaca	11
Afectación muscular.....	12
Afectación gastrointestinal	12
Afectación renal	13
Referentes previos y clasificaciones	13
Referentes previos:	13
Clasificaciones	13
Sensibilidad y especificidad de las clasificaciones	16
Subtipos no cutáneos.....	16
PROPUESTA DE LA CLASIFICACIÓN DE DENTON	17
3. OBJETIVOS	18
Justificación del estudio	18
Hipótesis	18
Objetivos.....	18
4. MATERIAL Y MÉTODO	19
Selección de cohortes.....	19
Criterios de inclusión y exclusión.	19
Análisis inmunológicos	19
Características de la enfermedad.....	19
Asociaciones de autoanticuerpos.....	20
Análisis estadístico.....	21
5. RESULTADOS	22
Descripción de la cohorte:.....	22
Supervivencia y autoanticuerpos	24
Incidencia de patología orgánica según los autoanticuerpos	25
Características de la cohorte general según la clasificación de Denton	26
Incidencia de patología orgánica en los nuevos subgrupos.....	29
Incidencia de patología orgánica en los subgrupos con preesclerodermia y sine esclerodermia	37
Características de la serie de RESCLE y Denton.....	40
6. DISCUSIÓN	41
7. CONCLUSIONES	46
8. CONFLICTO DE INTERESES	46
9. BIBLIOGRAFÍA	47
10. ANEXO	51

1. RESUMEN y PALABRAS CLAVE

La **ES (esclerosis sistémica)** es una enfermedad autoinmune de origen desconocido y de curso crónico con una incidencia y prevalencia bajas; oscilando entre 7-489/millón y 0,6-122/millón respectivamente, pero con alta morbimortalidad.

OBJETIVO: Describir la cohorte de pacientes con ES del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) de Zaragoza y extrapolarla a la serie española y a la usada en el artículo de Denton de 2020. Valorar la utilidad de la nueva clasificación en nuestra cohorte para conocer su aportación pronóstica.

MÉTODOS: En una cohorte de sujetos con ES se determinan las características clínicas, el subconjunto cutáneo, el tiempo de aparición de enfermedad, la complicación orgánica y los anticuerpos (Ac) específicos. Se utilizó el análisis de supervivencia para evaluar el efecto de los autoanticuerpos sobre la enfermedad orgánica y la muerte.

RESULTADOS: El estudio incluyó a 82 sujetos con ES. Se pudo extrapolar a la serie RESCLE (Registro Español de pacientes con Esclerodermia) 2014 y a la serie de Denton publicada en 2020. Los pacientes con anticuerpos anticentrómero (ACA) y ES limitada (Esl) (n=36) tuvieron baja incidencia de patología orgánica (<25%). Aquellos con anticuerpo antitopoisomerasa (ATA) y ESl (n= 2) solo asociaron patología gastrointestinal (50%). La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) se asoció a pacientes con ES difusa (ESd); 100% con ATA y ESd (n=3) y 71,4% con otros Ac y ESd (n=7). Un solo paciente de la cohorte desarrolló crisis renal esclerodérmica (CRE), con Ac Anti-RNA pol III (n=4). Los sujetos con otros Ac y ESl (n=8) desarrollaron arritmias en un 37,5%. La patología gastrointestinal (GI) tuvo altas tasas de incidencia, independientemente del Ac o de la afectación cutánea. Los sujetos con preesclerodermia (n=10) tuvieron una supervivencia del 100%. Los sine esclerodermia tuvieron un 11,11% de afectación cardiaca y un fallecimiento; sugiriendo la importancia de incluirlos en la clasificación para un diagnóstico y un tratamiento temprano. Fallecieron 19 pacientes. La mayor tasa de mortalidad se observó en los pacientes con otros Ac y ESd (71,42%) y aquellos con Ac ACA y ESl (27. %).

CONCLUSIÓN: Sí que se ha observado el valor predictivo de los anticuerpos y de la afectación cutánea en la cohorte estudiada, teniendo en cuenta la limitación de la clasificación por la exclusión de 21 pacientes de la cohorte general debido a la falta de afectación cutánea o positividad de un Ac específico.

Palabras clave: Esclerodermia, Denton, anticuerpos, clasificaciones, manifestación cutánea.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Systemic sclerosis is an autoimmune disease of unknown origin and chronic course with a low incidence and prevalence, ranging from 7-489/million and 0.6-122/million respectively, but with high morbidity and mortality.

OBJECTIVE: To describe the Zaragoza HCU cohort of patients with ES and extrapolate it to the Spanish series and to the one used in the 2020 Denton article. To assess the usefulness of the new classification in our cohort to determine its prognostic contribution.

METHODS: Clinical characteristics, skin subset, time to disease onset, organ complication and specific antibodies are determined in a cohort of subjects with ES. Survival analysis was used to assess the effect of autoantibodies on organ disease and death.

RESULTS: The study included 82 subjects with ES. Extrapolation to the RESCLE 2014 and Denton series published in 2020 was carried out.

Patients with ACA and ES (n=36) had low incidence of organ pathology (<25%). Those with ATA and ES (n=2) had only associated gastrointestinal pathology (50%). EPID was associated with patients with ESd; 100% with ATA and ESd (n=3) and 71.4% with other Ac and ESd (n=7). Only one patient in the cohort developed CRE, with Ac Anti-RNA pol III (n=4). Subjects with other Ac and ES (n=8) developed arrhythmias in 37.5%. Gastrointestinal pathology had high incidence rates, regardless of Ac or skin involvement.

Nineteen patients died. The highest mortality rate was observed in patients with other Ac and ESd (71.42%) and those with Ac ACA and ES (27. %).

Subjects with pre-scleroderma (n=10) had 100% survival. Those with sine-scleroderma had 11.11% cardiac involvement and one death, suggesting the importance of including them in the classification for early diagnosis and treatment.

CONCLUSION: The predictive value of antibodies and skin involvement has been observed in the cohort studied, considering the limitation of the classification due to the exclusion of 21 patients from the general cohort due to lack of skin involvement or specific Ac positivity.

Key words: Scleroderma, Denton, antibodies, classifications, cutaneous manifestation.

2. INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad autoinmune y sistémica de origen desconocido y de curso crónico que afecta al tejido conectivo. Produce fibrosis y cambios degenerativos de la piel. Además, como enfermedad sistémica afecta a otros órganos entre ellos pulmón; EPID e hipertensión arterial pulmonar (HAP); corazón y aparato digestivo, entre otros.

Igual que otras enfermedades autoinmunes, la respuesta inmune aumentada produce anticuerpos, los cuales son fundamentales en el diagnóstico, clasificación y estratificación del riesgo de la enfermedad (1).

Epidemiología

Tiene baja incidencia y prevalencia en la población, pero tiene una importante morbimortalidad. En un estudio que recogió 32 artículos desde 1969-2006, se observó que la prevalencia de ES osciló entre 7/millones y 489/millones y su incidencia de 0,6/millones a 122/millones, variando mucho según el área geográfica o etnia estudiada y afecta sobre todo a las mujeres de edad media (2).

La supervivencia de estos pacientes ha mejorado considerablemente en los últimos años debido a la aparición de nuevos tratamientos, sobre todo los relacionados con la crisis renal esclerodérmica, la cual era la principal causa de muerte de estos pacientes. Actualmente las causas de muerte más frecuentes son la enfermedad pulmonar difusa y la hipertensión arterial pulmonar.

Patogenia

La ES se caracteriza por tres procesos patogénicos. Produce una **vasculopatía** que afecta a todas las capas de pequeños vasos y capilares. Lo más común es la disfunción endotelial y la producción de una hiperplasia fibrótica de la capa íntima de los vasos (3). La **fibrosis** se produce por una sobreproducción de colágeno que conlleva a su acumulación en la matriz extracelular dependiente de las citoquinas (4). Por último, tiene un papel importante la **inmunidad**, ya que tanto la innata como la adquirida se encuentran alteradas. Se cree que los mastocitos y las células Natural Killer tienen papel en la patogenia de la enfermedad, así como el interferón (aumento de su expresión) (5).

Anticuerpos

Como enfermedad autoinmune, los pacientes con ES presentan autoanticuerpos, en concreto, ANAs (anticuerpos antinucleares) que van dirigidos contra diferentes estructuras del núcleo de la célula.

Métodos de detección

Patrón IFI ANA	Anticuerpo
Moteado grueso	- ACA
Moteado fino	- ATA - Anti-U1 RNP - Anti-Ku
Nucleolar	- Anti-U3 RNP (anti-fibrilarina) - Anti-Th/To - Anti-PM-SCL - Anti-Nor 90
Nucleolar y moteado fino	- Anti-RNA polimerasa III

Tabla 1: patrones IFI según el antígeno (6)

En cuanto a los métodos de detección de los anticuerpos cabe destacar la inmunofluorescencia indirecta (IFI), en la cual los anticuerpos presentan distintos patrones (Véase *Tabla 1:*). Esta técnica es la más sensible, pero tiene cierta limitación por su baja especificidad (6).

El primer paso es confirmar la existencia de ANAs, siendo la IFI la técnica más sensible. Además, se debe complementar con otras técnicas para evitar falsos negativos y poder definir bien el perfil de los anticuerpos. Después de realizar la IFI y detectar los ANA es necesario realizar la prueba de enzimoimmunoanálisis (ELISA) para identificar el subtipo concreto de Ac y así aumentar la especificidad del estudio.

El **immunoblotting** es una técnica analítica usada en biología celular y molecular para identificar proteínas específicas. En este caso se utiliza para identificar algunas especificidades, pero es limitado para otras, siendo útil para los ACA, anti-pm/Scl y frente a antígenos extraíbles del núcleo (Ro, La, RNP, Sm y ATA-I).

Anticuerpos

Se dividen en anticuerpos propios y asociados.

Los **Ac propios** (véase *Tabla 2*) son aquellos que aparecen casi exclusivamente en el contexto de esclerodermia.

Anticuerpo	Frecuencia	Subtipo cutáneo	Afección orgánica
ACA	35% (+F en nuestro medio). Poco específico.	Limitada	HAP tardía
ATA	9,4-42% Muy específicos	<u>ES Difusa</u> Hasta 1/3 en limitada	EPID Fibrosis, CRE
Anti-RNA-pol III	4-15%	<u>ES Difusa</u> rápidamente progresiva	Crisis renal Esclerosis cutánea
Anti-Th/To (Peor pronóstico)	2-5% (muy específicos)	Es limitada	HAP EPID Afectación cardiaca
Anti-U3 RNP	4-10% (+F en Afro américa)	ES difusa / limitada	HAP grave EPI grave

Tabla 2: Anticuerpos en ES (7,8)

Se puede observar además cierta relación de los anticuerpos como factor pronóstico, dependiendo la afectación orgánica de cada uno.

En cuanto a los **anticuerpos asociados**, son aquellos que siendo propios de otras entidades pueden coexistir con los propios de la ES y desencadenar repercusiones clínicas (*Tabla 3*).

Anticuerpo	Frecuencia	Subtipo cutáneo	Afectación orgánica
Anti-U1 RNP	5%	limitada	Edema de manos Fenómeno Raynaud Artritis Miopatía
Anti-Pm-scl 100	2%	limitada	Solapamiento con miositis
AntiRo/antiLa	10-15%	-	Sjögren secundario
Anti-Ku	<5%	limitada	Solapamiento con miositis, LES
Anti-Jo	<5%	-	Solapamiento con miositis
Antifosfolípido	Variable		Aumentan riesgo de HAP Isquemia digital Crisis renal
Anti péptido citrulinado		Difusa	Solapamiento con AR

Tabla 3: Anticuerpos asociados (7,8)

Utilidad

Los anticuerpos son de gran utilidad a la hora de estratificar el riesgo, así como para el diagnóstico de dicha enfermedad. La determinación de los Ac es importante para predecir de forma temprana un posible tratamiento, así como el pronóstico del paciente dependiendo de la afectación orgánica más frecuente (7). Debido a su alta especificidad y a la utilidad en los estudios, se han incluido como criterios en clasificación de EULAR (European League Against Rheumatism) 2013 (8).

Criterio	Subcriterio	puntos
Autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia	ACA (anticentrómero)	3
	Scl-70 (antitopoisomerasa I) (ATA)	3
	Anti-RNA polimerasa III	3

Tabla 4: criterios EULAR; anticuerpos.

CLÍNICA

La ES es una enfermedad muy heterogénea que puede afectar a múltiples órganos con diferente gravedad. A continuación, se desarrollan las manifestaciones y sus principales características en el contexto de la ES.

Afectación cutánea

Es la manifestación más característica y frecuente de la ES. Deriva de la afectación vascular y de la fibrosis por depósitos de colágeno. Según (9), es importante diferenciar la extensión y el grado de afectación de la piel ya que afecta al pronóstico de la enfermedad. Ambos tipos presentan **Fenómeno de Raynaud**. Este se debe a vasoespasmos desencadenados normalmente por el frío que produce cambios de coloración a nivel distal de los dedos. Es el síntoma más precoz; en los pacientes con Esl aparece en el 100% y con Esd 70-80%. Como consecuencia pueden aparecer úlceras. Además, se observa un engrosamiento en los dedos de los pacientes.

En cuanto a la **esclerosis cutánea**, se basa en la induración de la piel y en su evolución se diferencian tres fases, la primera la fase edematosa seguida de una fase esclerótica donde predomina el endurecimiento cutáneo que da lugar a una piel tensa con pérdida de pliegues cutáneos, esclerodactilia y microstomía. Finalmente se produce una fase atrófica, con contracturas de manos y dedos, úlceras, xerodermia, etc.

Otra de las manifestaciones cutáneas son los cambios en la **pigmentación** de la piel, sobre todo en la ES difusa; se produce despigmentación con hiperpigmentación perifolicular en “sal y pimienta”. Las **úlceras cutáneas y las telangiectasias** son más comunes en ES difusa y asocian peor pronóstico.

Afectación pulmonar

En cuanto a la patología pulmonar, la EPID y la HAP son las principales causas de mortalidad de la ES.

La **EPID** actualmente es la causa más frecuente de mortalidad en la ES, de más del 30%. Por ello es importante su temprana detección y tratamiento. Se produce por el acúmulo de colágeno y matriz extracelular en las células de los alveolos, así como por el engrosamiento del intersticio alveolar. Su prevalencia aproxima el 60% diagnosticada en el momento de la clínica con TACAR. Clínicamente pueden ser asintomáticos o presentar disnea rápidamente progresiva.

Los principales factores pronósticos de desarrollar EPID grave son: DLCO <70% (capacidad de difusión del monóxido de carbono) en las pruebas de función respiratoria, extensión >20% de cambios de EPID en la TACAR (tomografía axial computarizada de alta resolución) o el deterioro rápidamente progresivo de la función pulmonar (descenso de 15% de la DLCO o 5-10% de la capacidad vital forzada en los 12 meses previos con empeoramiento clínico). Los pacientes con estas características deberán recibir tratamiento específico (10).

En cuanto al tratamiento de base consiste en evitar tabaco y medidas antirreflujo. En caso de tratamiento farmacológico se usa terapia inmunosupresora no selectiva como primera línea: micofenolato de mofetilo. En otras líneas de tratamiento contamos con: ciclofosfamida, azatioprina como terapia de inducción, Rituximab, Nitedanib. Como última opción está el trasplante de células hematopoyéticas y de pulmón.

La **hipertensión pulmonar (HAP)** viene definida por una presión arterial media de >20 mm Hg medida en reposo mediante un cateterismo cardíaco derecho y asociada a una presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg y unas resistencias vasculares pulmonares >2 unidades Wood (11).

Los factores de riesgo de desarrollar HAP son la presencia de ACA y otros anticuerpos como anti-U1-RNP, anti-Th/to y anti-U3-RNP la ES cutánea limitada de larga evolución y la ES cutánea difusa (7). Otros factores de riesgo asociados se basan en las pruebas de función respiratoria, en concreto en la relación de la DLCO con la capacidad vital forzada (FVC); $DLCO/CVF > 1,6$ (12).

CRIBADO DE HAP

La HAP tiene una supervivencia media de 2-3 años (13) si no se trata por lo que es esencial realizar un cribado ya que la clínica es de inicio inespecífico (disnea, astenia, debilidad, presíncope, angina...) y por ello puede pasar desapercibida.

Las herramientas utilizadas se han evaluado principalmente en la ES (13): y son los biomarcadores sanguíneos como el NT-proBNP (porción N-terminal del pro-péptido natriurético

tipo B), electrocardiograma, pruebas de función pulmonar (DLCO, FVC). Su diagnóstico final se realiza mediante cateterismo cardiaco derecho.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en varios escalones según la evaluación inicial de la gravedad (11) (Véase figura 1). Se usan los siguientes fármacos, en combinación o no dependiendo las comorbilidades cardiopulmonares del paciente: bloqueadores de canal del calcio, antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) como el Ambrisentán, inhibidores de la fosfodiesterasa (iPDE5) (sildenafil y Tadalafil) y análogos de las prostaciclina (PCA) (Beraprost, Iloprost, Selexipag).

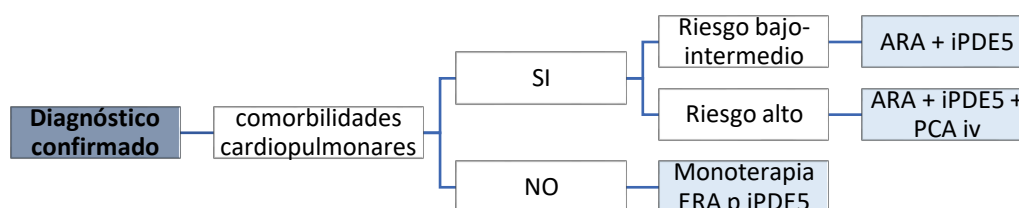


Figura 1. Esquema de tratamiento (14)

En algunos casos refractarios al tratamiento (no mejoría a los tres meses) y que asocian comorbilidades se puede plantear triple terapia con PCA intravenosa o trasplante.

Afectación cardiaca

Es difícil determinar la prevalencia de la afectación cardiaca primaria en la ES por las numerosas manifestaciones además de una clínica silente (astenia, disnea progresiva, dolor torácico). Puede afectar al miocardio, pericardio, sistema de conducción al endocardio y a las válvulas cardíacas (15). Por tanto, Man et al (16) concluyeron que la ES se asocia con un mayor riesgo de presentar infarto de miocardio, infarto cerebral o patología vascular periférica.

La **miocardiopatía** fue la más documentada (70%) seguida de los trastornos de conducción y arritmias (10,5%) (16). La afectación cardiaca es más frecuente y con mayores manifestaciones clínicas en la ES difusa rápidamente progresiva. Hay varios factores de riesgo de padecer dicha afectación, entre ellos la ES difusa, sexo masculino, Ac anti-topoisomerasa I, anti-Ku, anti-RNA-polimerasa III y antiU3-RNP, edad de inicio en >65 años, alteraciones en la capilaroscopia y presencia de miopatía o afectación cutánea rápidamente progresiva. Su presencia condiciona un mal pronóstico por lo que debe tenerse en cuenta en todos los pacientes con ES independientemente del tipo de afectación que presenten.

En cuanto al tratamiento es el correspondiente, se basa en el específico de cada una de las cardiopatías.

Afectación muscular

La afectación muscular se puede presentar de dos maneras; no inflamatoria, es decir, atrofia por el engrosamiento cutáneo y afectación multiorgánica que asocia mal estado del paciente o inflamatoria, menos frecuente y con elevación de la CK, alteraciones en el EMG y patrón inflamatorio en la biopsia (17).

El diagnóstico se puede hacer mediante la medición de enzimas musculares CK (creatin-cinasa), aldolasa, GOT (transaminasa glutámico-oxalacética), GPT (glutamato-piruvato transaminasa) que suelen estar elevadas; EMG (electromiograma) con un patrón miopático de baja amplitud y duración corta; MMT (manual muscular testing) que valora la fuerza de diferentes grupos musculares, disminuida de predominio proximal; resonancia magnética para ver zonas de inflamación y el diagnóstico de confirmación se hace mediante la biopsia muscular.

Para el tratamiento farmacológico nos guiaremos según los datos de gravedad del paciente:

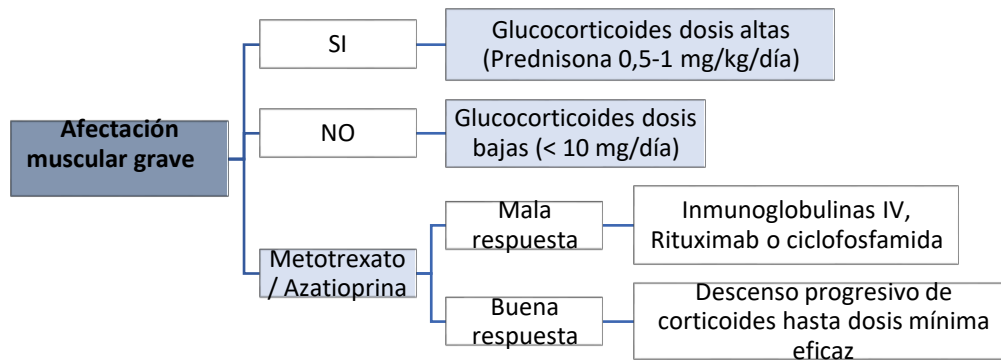


Figura 2. Esquema de tratamiento (18)

Afectación gastrointestinal

Según (19), en varios estudios resulta que estos síntomas pueden preceder en varios años al diagnóstico de ES. Además hasta el 90% de pacientes tienen manifestaciones gastrointestinales. Entre un 79-90% de pacientes desarrollan alteración **esofágica**. Afecta a todos los niveles. En el **tramo superior** se observa microstomía, xerostomía y disfagia orofaríngea.

La afectación del **esófago** se basa en una hipomotilidad esofágica o hipotonía del EEI (esfínter esofágico inferior). Ésta se manifiesta con una disminución en la presión del esfínter esofágico inferior y una alteración en la motilidad de los 2/3 inferiores del esófago. En el 30% se producen síntomas como reflujo gastroesofágico, disfagia y pirosis, siendo el reflujo la principal causa de síntomas (20). Se diagnostica con una manometría esofágica con ausencia de ondas peristálticas e hipotonía del EEI. Para su tratamiento se usan los procinéticos. A nivel del **estómago** se observa enlentecimiento del vaciado gástrico sin causa obstructiva, afecta al 50% de los pacientes (gastroparesia), ectasia vascular (estómago en forma de sandía), anemia ferropénica por

hemorragia crónica de bajo flujo, relacionada con anticuerpos anti-RNA pol II y ES difusa precoz y diarrea que se produce frecuentemente por infecciones, malabsorción. Por último, en el **tramo inferior**, la hipomotilidad produce distensión, dolor abdominal, náuseas y estreñimiento. Hasta un 50-70% de los pacientes tienen hipomotilidad de esfínter anal interno y se produce hasta en un 38% incontinencia fecal.

Afectación renal

Aproximadamente el 50% de los pacientes con ES padecen afectación renal y es un factor de mal pronóstico, aunque en la mayoría de los pacientes evoluciona de manera benigna.

Hay varios tipos de afectación (21) entre ellos la proteinuria no nefrótica, microhematuria, HTA (hipertensión arterial), descenso del filtrado glomerular.

La forma más grave y relevante es la **crisis renal esclerodérmica** que se desarrolla en el 5-20% de pacientes (22). Esta consiste en la presencia de HTA >150/85 y un FG descendido >30% o biopsia renal confirmada. Los principales factores de riesgo de la CRE son: afectación cutánea difusa rápidamente progresiva, anticuerpos anti-RNA pol III, afectación cardíaca y glucocorticoides a dosis >10mg/día. Hasta un 10% de los pacientes con CRE cursan sin HTA

Como se ha detallado anteriormente, antes de la introducción de los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), la CRE era la primera causa de muerte y había una mayor incidencia. Actualmente solo producen un 4% de las muertes (23).

Referentes previos y clasificaciones

Referentes previos:

En **1960** se identificaron por primera vez los anticuerpos de la ES. Cuatro años más tarde, en **1964** fue propuesto el término CREST por Winterbauer, el cuál incluía pacientes con calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, afectación esofágica y telangiectasias. Por último, en **1970** el ACR asocia ACA a las formas CREST y ATA a las formas difusas cutáneas.

Clasificaciones

1. Criterios de clasificación ACR (American College of Rheumatology) 1980

En 1980 se definieron los siguientes criterios para el diagnóstico de ES según el ACR (24): Un criterio mayor que se definía por la presencia de ES proximal (engrosamiento cutáneo proximal de las metacarpofalángicas (MCF)) y tres criterios menores entre ellos la esclerodactilia, cicatrices puntiformes en el pulpejo de los dedos y fibrosis pulmonar bilateral. La presencia del criterio mayor o ≥ 2 menores definían el diagnóstico de ES.

En estos criterios se observaron ciertas limitaciones ya que son datos únicamente clínicos en los que no se contemplan las características inmunológicas o capilaroscópicas, tienen poca sensibilidad para diferenciar ES limitada y ES sine esclerodermia, no se detectan casos de ES leve o en estadios precoces y tienen poco valor pronóstico.

2. Clasificación LeRoy y Medsger 1988.

	ES Limitada	ES Difusa
Raynaud	Años	<1 año
Afectación cutánea	Distal a codos y rodillas Puede afectar a la cara	Proximal y distal a codos y rodillas. Generalizada
Afectación visceral	- HAP tardía - Telangiectasias - Calcinosis	- Gastrointestinal difusa - EPID temprana - CRE
Anti-centrómero	70-80%	Excepcional
Anti-topoisomerasa I	Raro	30%
Capilaroscopia	Megacapilares y escasa pérdida	Pérdida importante

Tabla 5: ES limitada/difusa LeRoy/Medsger 1988.

Debido a las limitaciones que seguía habiendo en las clasificaciones propuestas, en 1988 LeRoy/Medsger (25) proponen clasificar a los pacientes según la extensión cutánea.

En una revisión de Johnson et al (26) de diferentes criterios de clasificación sugeridos por diferentes autores, se concluye que la propuesta de LeRoy (véase *Tabla 5*) era la que más validez tenía, además de ser la más referenciada hasta el momento.

Sin embargo, esta clasificación actualmente se considera incompleta y con ciertas limitaciones ya que no incluye a pacientes con esclerodermia en fases iniciales o pre-esclerodermia (27).

3. Criterios clasificación de la Pre-ES LeRoy/Medsger 2001.

En 2001 se revisa la clasificación propuesta anteriormente y definen la pre-esclerodermia como la ES con fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas (megacapilares y/o pérdida capilar) y/o anticuerpos específicos de ES (28).

Posteriormente se ha indagado más sobre el estudio de la preesclerodermia para poder realizar un diagnóstico más precoz. En 2011 se publicó el proyecto **VEDOSS** (29) (Very Early diagnosis Of Systemic Sclerosis) es un estudio realizado en 38 centros EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research group) dentro y fuera de Europa.

Su objetivo es identificar, a través de una población de riesgo, factores predictivos de la progresión hacia ES. Los resultados del análisis de 516 pacientes con fenómeno Raynaud confirman y destacan la importancia del engrosamiento distal de los dedos como síntoma precoz predisponente a desarrollar ES. Casi el 90% de los pacientes ANA-positivos con FR y con engrosamiento de los dedos previo o actual ya tenían un patrón de ES no conocida y/o autoanticuerpos específicos de ES. Por ello, para conseguir un diagnóstico temprano, a los pacientes que cumplen criterios de pre-esclerodermia se les realiza ecocardiograma, función respiratoria y manometría esofágica.

4. Criterios ACR/EULAR 2013 ES.

Finalmente, en 2013 la ACR/EULAR (8) propone una serie de criterios con unos puntos determinados dependiendo el signo o síntoma que padece el paciente para sumar una puntuación total (véase *Tabla 6*).

Aquellos con ≥ 9 puntos se establece el diagnóstico de esclerodermia.

Criterio	Subcriterio	Puntos
Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende sobrepasando las MCF (criterio suficiente)	-	9
Esclerosis/engrosamiento de los dedos	Edema de manos	2
	Esclerodactilia de los dedos (distal a la MCF, pero proximal a la IFP*)	4
Lesiones en los pulpejos de los dedos	Úlceras digitales (distal a IFP)	2
	Escaras o cicatrices deprimidas (pitting scars)	3
Telangiectasias (máculas redondas)	-	2
Alteraciones en capilaroscopia (dilataciones y/o pérdida capilar)	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o Enfermedad pulmonar intersticial	HAP (hipertensión pulmonar)	2
	EPID	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia	ACA (anti centrómero)	3
	Scl-70 (anti-topoisomerasa I) (ATA)	3
	Anti-RNA polimerasa III	3

*Tabla 6: criterios EULAR para clasificación de ES de 2013*IFP: Interfalángica proximal*

Esta clasificación, por tanto, permite, en comparación con los criterios de 1980, diagnosticar en fases más tempranas y con enfermedad más leve.

Sensibilidad y especificidad de las clasificaciones

Según un estudio de 2013 (8) basado en la clasificación de los criterios de la ES mediante la colaboración del ACR/EULAR se observaron las diferencias entre las clasificaciones propuestas (véase *Tabla 7*).

	Sensibilidad (95% CI*)	Especificidad (95% CI)
ACR 1980	0,75	0,72
Criterios LeRoy/Medsger 2001	0,75	0,78
Criterios ACR/EULAR 2013	0,91	0,92

*Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de las clasificaciones de ES *CI: intervalo de confianza*

En conclusión, los criterios ACR/EULAR 2013 superan a los de 1980 ya que son más específicos y sensibles, clasifican más enfermos con ES y sine esclerodermia, incluyen a aquellos enfermos en fases iniciales de ES y además son sencillos para aplicar en la práctica clínica diaria.

Subtipos no cutáneos

Es importante tener en cuenta a aquellos pacientes con ES que carecen de afectación cutánea. A continuación, se resumen las características principales de cada uno de los subtipos.

La **pre-esclerodermia** se basa en los pacientes con fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y ANAs específicos. La **sine esclerodermia**, ya definida por Le Roy (30) incluye aquellos pacientes con FR o equivalente, ANAs específicos, alteraciones capilares, afectación visceral y sin presencia de esclerosis u otras alteraciones cutáneas. Por último, la ES inicial es aquella que cumple criterios de preesclerodermia con afectación visceral incipiente y con menos de diez años de evolución (véanse las diferencias en la *Tabla 8*).

	Pre-ES	Es inicial	ES sine
FR	Si	Si	Si
Alteraciones capilares	Si	Si	Si
ANAs	Si	Si	Si
Afectación visceral*	No	Incipiente	Si
Hipomotilidad esofágica	No	Si	-
DLCO <70%	No	Si	-

*Tabla 8. Diferencias entre los subtipos no cutáneos. *Afectación visceral: EPI o HAP, afectación cardíaca, CRE. (27)*

PROPUESTA DE LA CLASIFICACIÓN DE DENTON

Subtipo propuesto	Afectación cutánea	Autoanticuerpo	Características
ACA y ES limitada	Limitada	ACA	Bajo riesgo de EPID
			Incidencia HP similar a la global del grupo
ATA y ES limitada	Limitada	ATA	Riesgo de EPID
			No otras complicaciones viscerales
ATA y ES difusa	Difusa	ATA	Alto riesgo de EPID
			Alto riesgo de otras complicaciones viscerales
Anti-RNA polimerasa III	-	Anti-RNA polimerasa III	Riesgo de crisis renal esclerodérmica
			No aumenta el riesgo de otras complicaciones
Anti-U3 RNP	-	Anti-U3-RNP	Riesgo de HAP y afectación cardíaca
Limitada y otros Ac	Limitada		
Difusa y otros Ac	Difusa		Riesgo de EPID, HAP y CRE

Tabla 9: propuesta Denton: combinación anticuerpos y subtipos cutáneos

Como se ha observado, todas las clasificaciones anteriores (véase *Figura 3*) presentaban diferentes limitaciones, por eso se ha seguido investigando otras alternativas. Por lo tanto, en el presente estudio (31), utilizaron una gran cohorte (n=1325) de pacientes con ES para describir las asociaciones entre los autoanticuerpos y los cambios en el grosor de la piel a lo largo del tiempo, la frecuencia y el momento de las complicaciones orgánicas y la supervivencia. Teniendo en cuenta los resultados que obtuvieron se propuso un esquema de clasificación que incorpora tanto los anticuerpos como las enfermedades cutáneas en los criterios de clasificación, resultando 7 subgrupos de clasificación. Además, se resumen las características de las manifestaciones orgánicas en cada uno de los 7 subgrupos (véase *Tabla 9*).

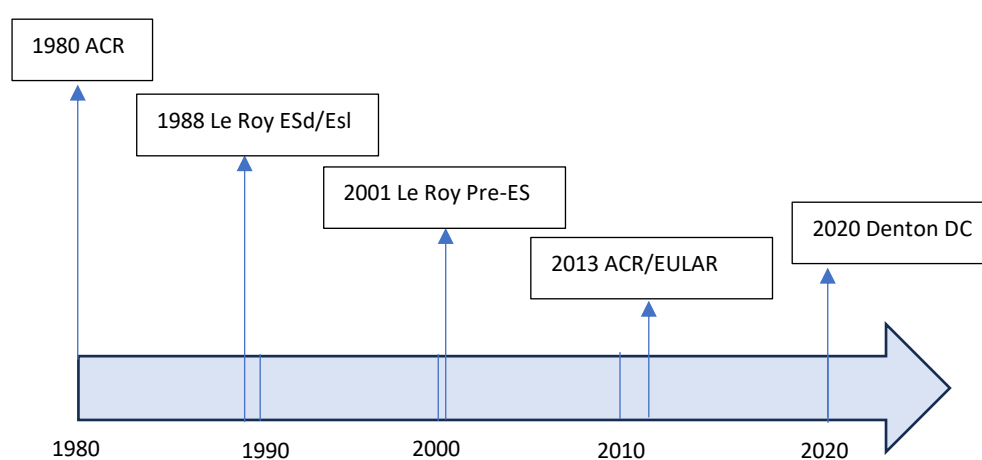


Figura 3. Eje cronológico de las clasificaciones a lo largo del tiempo

3. OBJETIVOS

Justificación del estudio

La esclerodermia es una enfermedad poco prevalente que en ocasiones puede tener una clínica con afectación grave para el paciente. La supervivencia va ligada al control de las manifestaciones clínicas, sobre todo de las complicaciones más frecuentes como es la CRE, EPID y HAP. Hasta ahora se ha clasificado a los pacientes de manera que en ocasiones no había correlación entre la afectación cutánea y las manifestaciones sistémicas y es por eso por lo que se plantea esta nueva clasificación, teniendo en cuenta que, según el perfil serológico los subgrupos sí que difieren más en la gravedad de la enfermedad, es decir, que los anticuerpos específicos combinados con la afectación cutánea y con las complicaciones pueden tener mejor predicción.

El objetivo global es determinar los diferentes perfiles serológicos de la cohorte de pacientes y clasificarlos según la clasificación de Denton para valorar si tiene más validez que las anteriormente expuestas.

Hipótesis

1. La cohorte seleccionada puede ser representativa de la clasificación de Denton.
2. La cohorte seleccionada se puede extrapolar a la cohorte de RESCLE.
3. La nueva clasificación de Denton puede ser útil en nuestra cohorte estudiada para diferenciar el pronóstico de los pacientes

Objetivos

1. Describir una cohorte de enfermos con ES controlada en la Unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas del HCU de Zaragoza.
 2. Describir las asociaciones entre los anticuerpos, presentación clínica, frecuencia y momento de las complicaciones orgánicas; para valorar la eficacia de la clasificación de Denton en nuestra cohorte, cuya clasificación incorpora tanto los anticuerpos como el conjunto de enfermedades cutáneas como criterios.
- Valorar la utilidad de la clasificación de Denton en nuestra cohorte con la finalidad de conocer su aportación pronóstica.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Selección de cohortes

Se ha realizado un estudio retrospectivo monocéntrico de una cohorte de pacientes diagnosticados de ES en seguimiento en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años que cumplen los criterios del ACR/EULAR 2013 y VEDOSS en la cohorte de pacientes diagnosticados de ES en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas del HCU de Zaragoza desde 2010 hasta febrero de 2023. Además, los pacientes incluidos son aquellos que firmaron el consentimiento para el registro de sus datos clínicos y analíticos en el registro español multidisciplinar de esclerodermia (véase anexo II).

Análisis inmunológicos

Se han realizado los análisis inmunológicos necesarios para la detección de los anticuerpos.

Se llevó a cabo en los Laboratorios de los Servicios de Inmunología y Bioquímica perteneciente al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa ISO9000.

Se utilizó el sistema de inmunofluorescencia indirecta de Nova Lite para la detección de anticuerpos IgG ANA. Se valoraron las diluciones de 1/160 a 1/1560.

Para los anticuerpos anticentrómero (ACA), anti-PM/Scl y frente a antígenos extraíbles del núcleo (Ro, La, RNP, Sm y ATA-I) se utilizó la técnica de inmunoblot.

Características de la enfermedad

El inicio de la enfermedad se definió como el momento de la primera aparición de un síntoma de esclerodermia que no es FR referido por el paciente o por el primer médico que lo describe en la historia clínica electrónica.

La **afectación cutánea** se realizó según la clasificación de Leroy en:

- Limitada: si el engrosamiento de la piel era proximal a codos y rodillas,
- Difusa: si la afectación era proximal a codos y rodillas

- ES sine escleroderma: en aquellos pacientes con afectación visceral, pero sin afectación cutánea
- Pre-esclerodermia: si las manifestaciones clínicas fueron FR con capilaroscopia patológica y Ac positivos.

La **afectación cardiovascular** se dividió en la EPID, y la HAP.

- EPID se diagnosticó en pacientes con un TACAR patológico \pm FVC, DLCO disminuidas o si la FVC + DLCO \leq 80%.
- HAP acordé con los criterios de las guías de 2022: PAPm \geq 20 mmHg + resistencias $>$ 2 Unidades Wood + PC (presión de enclavamiento) \leq 15%.

De forma complementaria, la afectación **cardiaca** se definió si el paciente presentaba una de las siguientes patologías en ausencia de otras patologías que lo justificasen:

- Arritmias
- Derrame pericárdico
- Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con fracción de eyección (FE) $<$ 50% en ventrículo izquierdo.

La **crisis renal esclerodérmica** se definió si hipertensión de reciente aparición $>$ 150/85 + descenso del FG $>$ 30% o características confirmadas en la biopsia renal.

Asociaciones de autoanticuerpos

Se realizó en función de anticuerpos **específicos** de la ES, clasificándolos según su presencia y combinación:

- ACAs
- ATAs
- Anti-RNA pol III
- Anti-U3 RNP
- Anti-PM/scl 100
- Los pacientes ANA positivo y ENA (anti-antígeno nuclear extraíble) negativo formaron un grupo independiente, al igual que aquellos con ANA negativos.
- Se aunaron en el grupo de **“otros anticuerpos”** aquellos pacientes que presentaron: anti U1 RNP, anti-Th/To, anti-SL, anti-jo1, anti-Ro, anti-La, anti-XR, anti-PL7, anti-SM, antinuclear RNP antiheterógeno, anti-Ku. Aquellos pacientes que dieron positivo para más de un anticuerpo se incluyeron en el grupo de anticuerpos específicos para la ES.

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de todas y cada una de las variables que forman parte del estudio, mediante la media y desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas que siguieran distribución normal, y mediana y rango intercuartílico si no seguían distribuciones normales, y con frecuencias absolutas y porcentajes si las variables eran cualitativas.

En segundo lugar, se realizó un análisis bivariante entre las variables principales del estudio. Para este análisis se utilizó el estadístico Chi-Cuadrado de Pearson, si las variables independientes eran cualitativas, analizando los residuales de Haberman para determinar entre qué categorías de las variables existía asociación. Para las variables cuantitativas, se utilizaron los estadístico t-Student y ANOVA si las distribuciones eran normales o, U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis si no seguían distribuciones normales. La normalidad de las variables cuantitativas continuas se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk en función del número items analizado.

De forma secuencial y con el objetivo de conocer si existían diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de eventos graves a lo largo del seguimiento del estudio en los diferentes grupos analizados, se realizaron dos técnicas; la gráfica mediante las curvas de Kaplan-Meier y la analítica mediante el test de log Rank, una vez comprobado que se cumplían la condición de riesgos proporcionales.

El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$ y los programas estadísticos empleados fueron Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0 con licencia de la Universidad de Zaragoza.

5. RESULTADOS

Descripción de la cohorte:

Todos los pacientes recogidos cumplieron con los criterios ACR/EULAR 2013 y VEDOSS.

Se excluyeron dos pacientes que no cumplían dichos criterios. Se seleccionaron 82 pacientes y se analizaron las características demográficas, manifestaciones clínicas y serológicas y la supervivencia (véase *Tabla 10*).

En 6 pacientes (7,3%) no se observó **fenómeno de Raynaud** en el transcurso de la enfermedad, y de los pacientes que sí presentaron FR, en 6 de ellos no disponía de información sobre el inicio de éste. La edad de inicio del FR se dio en una media de 46,27 (\pm 17,48) años.

En cuanto al primer **síntoma no FR** los pacientes lo padecían, comparado con el FR, en una media de 8,3 (\pm 13,854) años, siendo en 8 de los pacientes primero el síntoma no FR que el FR.

Se observaron como primeros síntomas no FR la afectación cutánea en 32 pacientes (39%), 17 pacientes (20,7%) debutaron con disnea como primer síntoma no FR y las enfermedades autoinmunes asociadas se observaron en 12 pacientes (14,6%).

Basándonos en el tipo de **afectación cutánea**, 51 pacientes fueron clasificados en ESI (62,2%), 12 ESd (14,6%), 10 pacientes pre-esclerodermia (12,2 %) y 9 pacientes desarrollaron una sine-sclerodermia (11%).

En cuanto a las **complicaciones orgánicas**, 48 pacientes (58,5%) desarrollaron afectación gastrointestinal. Ésta se presentaba en una media de 12,64 (\pm 13,575) años desde el comienzo del primer síntoma no FR. La EPID se observó en 24 pacientes (29,26 %). Se desarrolló en una media de 14,1 (\pm 15,04) años en los pacientes de la cohorte estudiada.

En 62 pacientes se encontraron **autoanticuerpos específicos** de ES y en 20 se observaron “**otros**” anticuerpos. De los anticuerpos específicos, 46 pacientes (56,1%) presentaron Ac ACA, siendo estos los más frecuentes, seguidos de los Ac ATA en 6 pacientes (7,3%) y los Ac anti-RNA pol III, en 4 de ellos (4,9%).

Del total de la muestra analizada, 22 pacientes **fallecieron** debido a las complicaciones orgánicas de la ES y 9 de ellos (11%) por causa neoplásica. Dentro de las neoplasias se observó que 4 pacientes (44,4%) padecían cáncer de pulmón. Además una paciente que falleció por cáncer de mama tenía EPID y dos pacientes fallecieron por fibrosis pulmonar. Por tanto, la causa de fallecimiento por EPID supuso un 31,81%. La HAP como causa de muerte se observó en 3 sujetos (13,63%). La supervivencia media en los pacientes fallecidos fue de 20,05 (SD 15,054) años.

	Cohorte (N=82)	Porcentaie
Fenómeno raynaud		
Total pacientes con FR	76	92,7%
Edad 1º fenómeno raynaud	46,27 ± 17,486	
PRIMER SÍNTOMA no FR		
Mialgias	4	4,9%
Disnea	17	20,7%
EPID	3	3,7%
Enfermedad autoinmune asociada	12	14,6%
Xerostomía-xeroftalmia	9	11%
Afectación gastrointestinal	9	11%
Afectación cutánea	32	39%
Afectación renal	1	1,2%
HAP	1	1,2%
Cefalea	1	1,2%
Afectación articular	8	9,8%
Tiempo (años) FR-1º síntoma no FR	8,3 ± 13,854	
TIPO DE ESCLERODERMIA		
Limitada	51	62,2%
Difusa	12	14,6%
Pre-esclerodermia	10	12,2%
Sine-esclerodermia	9	11,0%
COMPLICACIONES ORGÁNICAS		
EPID	24	29,26%
TACAR patológico	18	22%
DLCO disminuida	19	23,2%
FVC disminuida	15	18%
Tiempo (años) FR-EPID	14,1 ± 15,04	
HAP		
Clásica	12	14,6%
2022	12	14,6%
Tiempo (años) FR-HAP	17,82 ± 17,463	
Afectación cardiaca		
Arritmias	7	8,5%
Derrame pericárdico	2	2,4%
Insuficiencia cardiaca	1	1,2%
Tiempo (años) FR-ICC	17,29 ± 21,6	
Afectación renal		
CRE	2	2,4%
Otra afectación renal	7	8,5%
Tiempo FR-CRE	5,20 ± 7,823	
Enfermedad gastrointestinal	48	58,5%
Tiempo FR-enfermedad gastrointestinal	12,64 ± 13,575	
AUTOANTICUERPOS		
Autoanticuerpos específicos	62	75,6%
ACA	46	56,1%
ATA	6	7,3%
Anti-RNA-polimerasa III	4	4,9%
Anti-U3-RNP	1	1,2%
Anti-sc100	6	7,3%
ANA + γ ENA negativos	8	9,8%
ANA negativos	2	2,4%
Otros anticuerpos		
Anti-Ro	18	21,95%
Otros	20	24,39%
FALLECIMIENTO		
Fallecimientos totales	22	26,8%
Neoplasia (pulmón, mama, páncreas)	9	11%
Cardiaca	6	7,3%
Infeciosa	4	4,9%
Tiempo FR-fallecimiento	20,05 ± 15,054	

Tabla 10. Descripción de la cohorte general

Supervivencia y autoanticuerpos

Supervivencia general

Años	Supervivencia	
	Frecuencia	Porcentaje
General		
5 años	77	93,9%
10 años	70	85,4%
15 años	67	81,7%
20 años	63	76,8%

Tabla 11: estimaciones de supervivencia en la cohorte general a los 5, 10, 15 y 20 años.

La supervivencia global a los 5,10,15 y 20 años desde el inicio de la enfermedad fue del 93,9%, 85,4%, 81,7% y 76,8% respectivamente (véase *Tabla 11*).

Supervivencia según afectación cutánea y autoanticuerpos

Se estudió la supervivencia de los pacientes dependiendo la afectación cutánea y los anticuerpos que presentaban (véase *Tabla 12*).

TIPOS	Supervivencia		TIPOS	Supervivencia	
	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
ES difusa			Anti-U3-RNP		
5 años	9	75%	5 años	1	100%
10 años	6	50%	10 años	1	100%
15 años	6	50%	15 años	1	100%
20 años	6	50%	20 años	1	100%
ES limitada			Anti-PM/Scl 100		
5 años	50	98%	5 años	5	83,3%
10 años	46	90,2%	10 años	2	33,3%
15 años	43	84,3%	15 años	2	33,3%
20 años	39	76,5%	20 años	2	33,3%
ACA			ANA + ENA -		
5 años	43	94%	5 años	7	87,5%
10 años	40	87%	10 años	6	75%
15 años	39	85%	15 años	6	75%
20 años	37	59%	20 años	6	75%
ATA			Otros		
5 años	6	100%	5 años	19	95%
10 años	6	100%	10 años	19	95%
15 años	6	100%	15 años	16	80%
20 años	6	100%	20 años	13	70%
Anti-ARNpol III					
5 años	4	100%			
10 años	4	100%			
15 años	3	75%			
20 años	3	75%			

Tabla 12: Supervivencia según tipo cutáneo de ES y tipos de Ac.

La supervivencia fue menor en pacientes con ES difusa (75%, 50%, 50%, 50% a los 5,10,15,20 años respectivamente) que en aquellos que padecían ES limitada (98%, 90,2%, 84,3%, 76,5% a los 5,10,15 y 20 años respectivamente). En los pacientes con pre-esclerodermia hubo una supervivencia del 100% y en la sine esclerodermia solo un fallecimiento, antes de los 5 años.

Los pacientes con anticuerpos ATA tuvieron el 100% de supervivencia mientras que el grupo con ACA la supervivencia a los 20 años era del 59%. Los pacientes con Anti-pm/Scl100 sobrevivieron el 83,3% a los 5 años y el 33,3% a los 10,15 y 20 años.

Incidencia de patología orgánica según los autoanticuerpos

En el estudio se analizó también la incidencia de las diferentes manifestaciones en función de los anticuerpos a lo largo del tiempo (véase *Tabla 13*)

Subgrupo	EPID		HAP		Cardiaco		CRE/renal		GI	
ACA										
5 años	6	13,04%	2	4,35%	2	4,35%	2	4,35%	15	32,61%
10 años	8	17,39%	6	13,04%	3	6,52%	5	10,87%	24	52,17%
15 años	8	17,39%	6	13,04%	4	8,70%	6	13,04%	25	54,35%
20 años	8	17,39%	6	13,04%	4	8,70%	6	13,04%	27	58,70%
ATA										
5 años	2	33,33%	0		0		0		2	33,33%
10 años	2	33,33%	0		0		0		2	33,33%
15 años	3	50,00%	0		0		0		2	33,33%
20 años	3	50,00%	0		0		0		3	50,0%
Anti-RNA pol III										
5 años	2	50%	0		0		0		1	25%
10 años	2	50%	0		0		0		2	50%
15 años	2	50%	0		0		1	25%	3	75%
20 años	2	50%	0		0		1	25%	3	75%
Anti U3-RNP										
5 años	0		0		0		0		0	
10 años	0		0		0		0		1	100%
15 años	0		0		0		0		1	100%
20 años	0		0		0		0		1	100%
Anti-PM/Scl 100										
5 años	4	66,67%	1	16,7%	1	16,67%	0		2	33,33%
10 años	4	66,67%	3	50,0%	1	16,67%	0		2	33,33%
15 años	4	66,67%	3	50,0%	1	16,67%	0		2	33,33%
20 años	4	66,67%	3	50,0%	1	16,67%	0		2	33,33%
ANA + ENA -										
5 años	2	25,0%	1	12,5%	1	12,5%	0		2	25,0%
10 años	3	37,5%	1	12,5%	2	25,0%	0		3	37,5%
15 años	3	37,5%	1	12,5%	2	25,0%	0		4	50,0%
20 años	3	37,5%	1	12,5%	2	25,0%	0		4	50,0%
Anti-Ro										
5 años	6	33,3%	1	5,5%	0		0		3	15%
10 años	8	44,4%	2	11,1%	0		0		4	20%
15 años	8	44,4%	3	16,6%	2	11,1%	0		4	20%
20 años	8	44,4%	3	16,6%	2	11,1%	0		5	25%
Otros Ac										
5 años	6	23,08%	1	3,85%	0		0		3	15%
10 años	8	30,77%	2	7,69%	0		0		4	20%
15 años	8	30,77%	3	11,54%	2	7,69%	0		5	25%
20 años	8	30,77%	3	11,54%	2	7,69%	0		6	30%

Tabla 13: Principales manifestaciones a lo largo del seguimiento en función de los anticuerpos.

En cuanto a la EPID, se diagnosticó en el 66,67% de los pacientes con Ac Anti-RNA pol III (4 pacientes) desde los 5 años de enfermedad. Se observó que pacientes con Ac ATA y anti-RNA pol III afectó hasta el 50% a los 20 años. Los pacientes con Ac ACA presentaron la menor incidencia, 17,39% a los 10,15 y 20 años, permaneciendo estable a lo largo del seguimiento.

La HAP se presentó en mayor proporción en los pacientes con Ac anti-PM/scl100 con una afectación de hasta el 50% a los 20 años seguida de los pacientes con Ac ACA positivo, con una afectación del 13,04% a los 20 años.

Todos los pacientes desarrollaron afectación gastrointestinal a lo largo de los años, siendo frecuente desde el inicio de la enfermedad en todos los subgrupos.

La afectación renal solo se observó en pacientes ACA con afectación de un 13,04% a los 20 años y CRE en un solo paciente del subgrupo con Ac anti-RNA pol III, suponiendo el 25% de este subgrupo.

Características de la cohorte general según la clasificación de Denton

Al realizar la nueva clasificación según Denton, 21 pacientes de nuestra cohorte no se pudieron clasificar, ya que no reunían los Ac o la afectación cutánea necesarios para ninguno de los grupos.

Hubo dos pacientes que no cumplían los requisitos para ser clasificados en ninguno de los grupos propuestos (ACA + ESd). De los otros 19 pacientes de la cohorte, 10 de ellos fueron diagnosticados de pre-esclerodermia y 9 de sine-esclerodermia por lo que, al no disponer de afectación cutánea o anticuerpos específicos, no pudieron ser clasificados según Denton. A pesar de ello, también se estudiaron sus características (véase *Tabla 14*) y la incidencia de las diferentes manifestaciones clínicas a lo largo del tiempo. En los pacientes clasificados de sine esclerodermia, 5 de ellos presentaron ACA positivo, 3 tenían otros anticuerpos y 1 ATA positivo.

	Total	EPID	HAP	Cardiaca	Renal	GI	Fallecimientos
Preesclerodermia	10	0	0	0	0	0	0
Sine esclerodermia	9	1/11,11%	0	1/11,11%	0	6/66,67%	1/ 11,11%

Tabla 14: características pacientes con preesclerodermia y sine esclerodermia de la cohorte.

Se analizaron las principales características de los 61 pacientes restantes, el FR, el primer síntoma no FR, las afectaciones orgánicas más graves y los fallecimientos (véase *Tabla 15*).

Subgrupos	ACA + ESI			ATA + ESI			ATA + ESd			RNA POL III			Anti-U3 RNP			Otros + ESI			Otros + ESd			TOTAL
TOTAL	36			2			3			4			1			8			7			61
Porcentaje	43,9%			2,44%			3,66%			4,88%			1,22%			9,76%			8,54%			
FENÓMENO RAYNAUD																						
FR	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	
	33	91,7%		2	100%	0,68	2	66,7%	0,07	4	100,0%	0,56	1	100,0%	0,77	8	100,0%	0,4	6	85,7%	0,47	56
PRIMER SÍNTOMA NO FENÓMENO RAYNAUD																						
	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	
Mialgias	0		0,7	0		0,75	0		0,64	0		0,82	0		0,82	1	12,5%	0,29	0		0,56	1
Disnea	6	16,7%	0,42	1	50,0%	0,30	0		0,37	1	25,0%	0,82	0		0,61	2	25,0%	0,75	3	42,9%	0,07	13
EPID	1	2,8%	0,71	0		0,78	0		0,73	0		0,69	0		0,85	1	12,5%	0,16	0		0,62	2
EA asociada	9	25,0%	0,019	0		0,55	0		0,47	0		0,40	0		0,68	1	12,5%	0,86	1	14,3%	0,89	11
Xerostomía	5	13,9%	0,46	0		0,62	0		0,54	0		0,47	0		0,72	1	12,5%	0,89	2	28,6%	0,072	8
Gastrointestinal	5	13,9%	0,46	0		0,62	1	33,3%	0,21	1	25,0%	0,35	0		0,72	0		0,30	1	14,3%	0,65	8
Afectación cutánea	13	36,1%	0,63	2	100%	0,07	1	33,3%	0,83	2	50,0%	0,64	0		0,42	2	25,0%	0,39	1	14,3%	0,26	21
Afectación renal	1	2,8%	0,26	0		0,87	0		0,85	0		0,82	0		0,91	0		0,74	0		0,78	1
Cefalea	0		0,37	0		0,87	1	33,3%	0,001	0		0,82	0		0,91	0		0,74	0		0,78	1
Afectación articular	3	8,3%	0,70	0		0,64	0		0,56	0		0,50	0		0,74	2	25,0%	0,13	1	14,3%	0,56	6
AFECTACIÓN ORGÁNICA																						
	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	
EPID	8	22,2%	0,22	1	50%		3	100%	0	2	50%	0,15	0			2	25%	0,81	5	71,4%	0	21
TACAR patológico	7	19,4%	0,628	0			2	66,7%	0,057	2	50,0%	0,165	0		0,594	2	25,0%	0,826	4	57%	0,007	17
DLCO disminuida	6	16,7%	0,217	1	50%		3	100,0%	0,001	2	50,0%	0,190	0		0,581	2	25,0%	0,897	3	43%	0,111	17
FVC disminuida	6	16,7%	0,736	1	50%		2	66,7%	0,020	1	25,0%	0,722	0		0,634	1	12,5%	0,656	3	43%	0,039	14
HAP																						
Clásica	6	16,7%	0,645	0		0,553	0		0,465	0		0,396	0		0,677	2	25,0%	0,383	2	29%	0,185	10
2022	6	16,7%	0,645	0		0,553	0		0,465	0		0,396	0		0,677	2	25,0%	0,383	2	29%	0,185	10
Afectación cardiaca	4	11,1%														3	37,5%		1	14%		8
Arritmias	3	8,3%	0,954	0		0,662	0		0,590	0		0,531	0		0,759	3	37,5%	0,002	0		0,434	6
Derrame pericárdico	1	2,8%	0,860	0		0,821	0		0,780	0		0,746	0		0,874	0		0,638	1	14%	0,020	2
Insuficiencia cardiaca	0		0,373	0		0,784	0		0,845	0		0,820	0		0,911	0		0,741	0		0,776	0
Afectación renal	7	19,4%								2	50,0%											9
CRE	1	2,8%	0,880	0		0,821	0		0,780	1	25,0%	0,003	0		0,874	0		0,638	0		0,776	2
Otra afectación renal	6	16,7%	0,020	0		0,662	0		0,590	1	25,0%	0,227	0		0,759	0		0,363	0		0,472	7
Gastrointestinal	26	72,2%	0,026	1	50%	0,804	2	66,7%	0,771	3	75,0%	0,490	1	100%	0,390	5	62,5%	0,811	3	43%	0,679	41
FALLECIMIENTO																						
	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	Total	%	p	
Muertes	10	27,8%	0,860	0		0,386	0		0,285	1	25%	0,930	0		0,54	3	37,5%	0,470	5	71,42%	0,001	19

Tabla 15: características de la cohorte general según la clasificación de Denton

Todos los pacientes presentaron FR excepto 5 de ellos, 3 del subgrupo con Ac ACA y ESI, 1 con Ac ATA y ESd y 1 paciente con otros Ac y ESd. Del total de los pacientes estudiados, 36 presentaban **ACA y ESI** (43,9%).

En cuanto al **primer síntoma no FR**, 13 de ellos (36,1%) presentaron afectación cutánea, 6 (16,7%) pacientes disnea, 3 (8,3%) afectación articular y 9 (25%) enfermedad autoinmune asociada, siendo esta última estadísticamente significativa ($p=0,019$).

Se observó **EPID** en 8 (22,2%) pacientes, 6 pacientes (16,7%) desarrollaron HAP, 4 (11,1%) tuvieron afectación cardíaca y 6 pacientes (16,7%) afectación renal (no CRE) siendo este último dato estadísticamente significativo ($p=0,02$). Por último, 26 pacientes (72,2%) desarrollaron afectación gastrointestinal encontrando resultados estadísticamente significativos ($p=0,026$).

Se clasificaron 2 pacientes en el subgrupo de **Ac ATA con ES limitada** (2,44%) y se observó que ambos tuvieron afectación cutánea como primer síntoma no FR. Uno de ellos (50%) desarrolló enfermedad gastrointestinal, sin alcanzar resultados estadísticamente significativos ($p=0,804$). Los pacientes con **Ac ATA y ESd** representaron el 3,66% de la cohorte (3 pacientes del total). Se observó cefalea como primer síntoma no FR en uno de los pacientes, siendo el único de la cohorte total y estadísticamente significativo ($p=0,001$). En cuanto a la afectación visceral, se observó que dos de ellos presentaban enfermedad gastrointestinal (66,7%). Tres pacientes desarrollaron EPID (100%) a lo largo de la enfermedad, encontrando resultados estadísticamente significativos ($p=0,001$).

En el subgrupo de pacientes con **Ac anti-RNA pol III** se clasificaron 4 pacientes (4,88%). Dos de ellos tuvieron afectación cutánea como primer síntoma no FR, otro paciente desarrolló disnea y otro afectación gastrointestinal, sin encontrar resultados estadísticamente significativos ($p=0,64$; $p=0,82$; $p=0,35$ respectivamente). Dos pacientes desarrollaron EPID (50%) y 3 pacientes (75%) afectación gastrointestinal. Uno de los pacientes desarrolló CRE (25%), encontrándose diferencias significativas ($p=0,003$).

En el estudio solo se encontró un paciente con **Ac anti-U3 RNP** (1,22%). Este paciente debutó como primer síntoma no FR con HAP. Como complicaciones orgánicas desarrolló afectación gastrointestinal.

Fueron 8 (9,756%) los pacientes con **otros Ac y ESI**. Como primer síntoma no FR se observó que la disnea, la afectación cutánea y la afectación articular las desarrollaron en un 25% cada una de ellas (2 pacientes). La patología cardíaca se observó en 3 pacientes de este subgrupo (37,5%) y todos la desarrollaron en forma de arritmias siendo este dato estadísticamente significativo

(p=0,002). Hubo 7 pacientes (8,54%) con **otros Ac y ESd**. Se observó en 3 de ellos (42,9%) disnea como primer síntoma no FR. Un 71,4% de los pacientes de este subgrupo, 5 pacientes, desarrollaron EPID, siendo estadísticamente significativo este resultado (p=0,002). Se observó HAP en 2 pacientes (28,6%) y afectación cardiaca en forma de derrame pericárdico en un paciente del subgrupo (14%) siendo este último dato estadísticamente significativo (p=0,02). Del total de la cohorte analizada **fallecieron** 19 pacientes (23,17%). Ninguno de ellos pertenecía al grupo de pacientes con Ac ATA y ESI, Ac ATA y ESd o con Ac anti-U3 RNP. En el subgrupo de pacientes con Ac ACA y ESI fallecieron 10 pacientes, es decir, un 27,8% de este grupo. Falleció un paciente con Ac Anti-RNA polimerasa III y 3 con otros Ac y ESI. Sí que fue estadísticamente significativo los resultados obtenidos en los pacientes con otros Ac y ESd (p=0,001) de los cuales fallecieron 5, es decir, un 71% de los pacientes de este subgrupo.

Incidencia de patología orgánica en los nuevos subgrupos

Subgrupo	EPID		HAP		Cardiaco		Renal		GI	
ACA + L										
5 años	6	16,67%	1	2,78%	1	2,78%	2	5,56%	12	33,33%
10 años	9	25,00%	5	13,89%	2	5,56%	5	13,89%	21	58,33%
15 años	9	25,00%	5	13,89%	3	8,33%	6	16,67%	22	61,11%
20 años	9	25,00%	6	16,67%	3	8,33%	6	16,67%	24	66,67%
ATA + L										
5 años	0		0		0		0		1	50%
10 años	0		0		0		0		1	50%
15 años	0		0		0		0		1	50%
20 años	0		0		0		0		1	50%
ATA + D										
5 años	2	66,67%	0		0		0		1	33,33%
10 años	2	66,67%	0		0		0		1	33,33%
15 años	3	100%	0		0		0		1	33,33%
20 años	3	100%	0		0		0		2	66,67%
Anti-RNA pol III										
5 años	2	50%	0		0		0		1	25%
10 años	2	50%	0		0		0		2	50%
15 años	2	50%	0		0		1	25%	3	75%
20 años	2	50%	0		0		1	25%	3	75%
Anti U3-RNP										
5 años	0		0		0		0		0	
10 años	0		0		0		0		1	100%
15 años	0		0		0		0		1	100%
20 años	0		0		0		0		1	100%
Otros + L										
5 años	1	12,50%	0		1	12,50%	0		3	37,50%
10 años	1	12,50%	1	12,50%	2	25,00%	0		3	37,50%
15 años	1	12,50%	2	25,00%	3	37,50%	0		4	50,00%
20 años	1	12,50%	2	25,00%	3	37,50%	0		4	50,00%
Otros + D										
5 años	4	57,14%	1	14,29%	1	14%	0		1	14,29%
10 años	5	71,43%	2	28,57%	1	14%	0		2	28,57%
15 años	5	71,43%	2	28,57%	1	14%	0		2	28,57%
20 años	5	71,43%	2	28,57%	1	14%	0		2	28,57%

Tabla 16: Manifestaciones orgánicas dentro de cada nuevo subgrupo de anticuerpos de pacientes con ES en diferentes momentos después del inicio de la enfermedad

Se estudió la incidencia de las distintas manifestaciones más graves de la ES (EPID, HAP, afectación cardiaca, renal y gastrointestinal) (véase *Tabla 16*) en la cohorte de pacientes dependiendo el subgrupo de Ac y afectación cutánea al que pertenecían. Se estudiaron las incidencias a lo largo del tiempo, hasta los 20 años de evolución.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

La EPID se presentó en 6 de los 7 subgrupos propuestos. El paciente con el Ac **anti U3-RNP** no desarrolló dicha patología. En el subgrupo de pacientes con **ATA+ESI** un paciente (50%) desarrolló EPID a los 24 años desde el inicio de la enfermedad, por ello no se observa en la gráfica (véase figura 4), ya que el seguimiento realizado fue a 20 años.

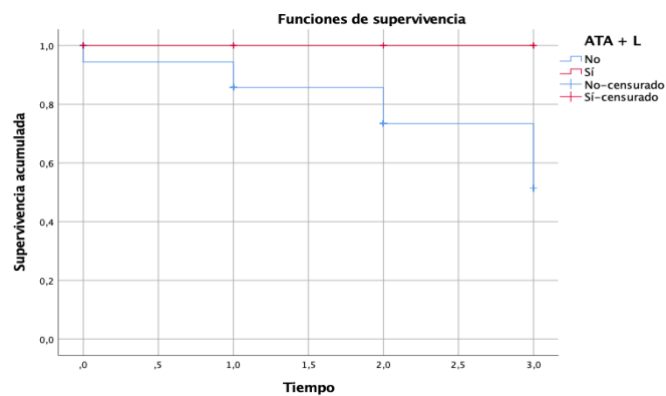


Figura 4. Incidencia de los pacientes con ATA y ESI en desarrollar EPID a lo largo del tiempo.

En los pacientes con **Ac ACA y ESI** la incidencia de EPID fue menor al resto de la población analizada (véase figura 5). A los 20 años desarrollaron enfermedad un total de 9 pacientes (25%).

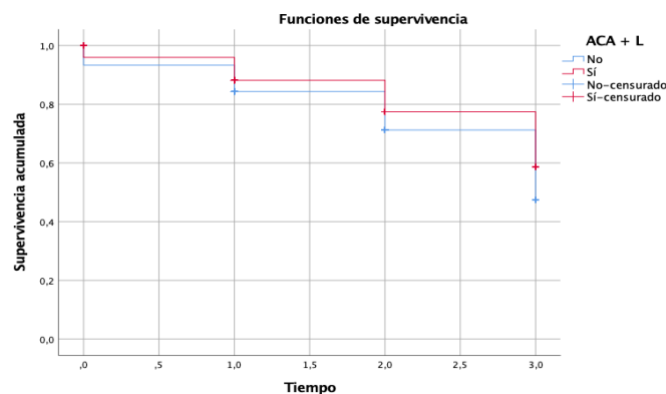


Figura 5. Incidencia de los pacientes con ACA y ESI en desarrollar EPID a lo largo del tiempo.

En el resto de los pacientes, se observó un aumento de la incidencia de EPID respecto al resto de pacientes de otros subgrupos a lo largo del seguimiento. (véanse figuras 6,7,8 y 9). En el subgrupo con Ac ATA y ESd, dos de ellos (66,7%) desarrollaron EPID a los 5 años, y la totalidad de ellos a los 15 años desde el inicio de la enfermedad (p=0,001).

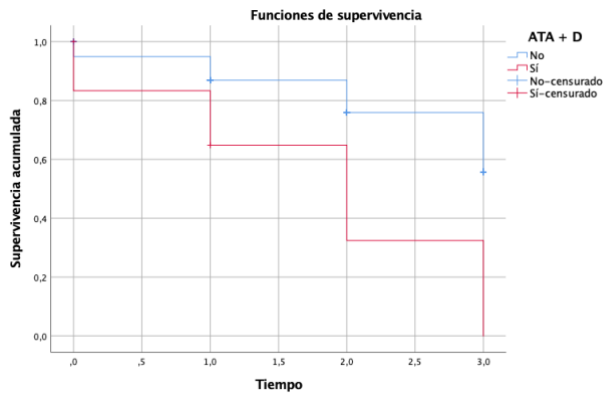


Figura 6. Incidencia de los pacientes con ATA y ESD en desarrollar EPID a lo largo del tiempo.

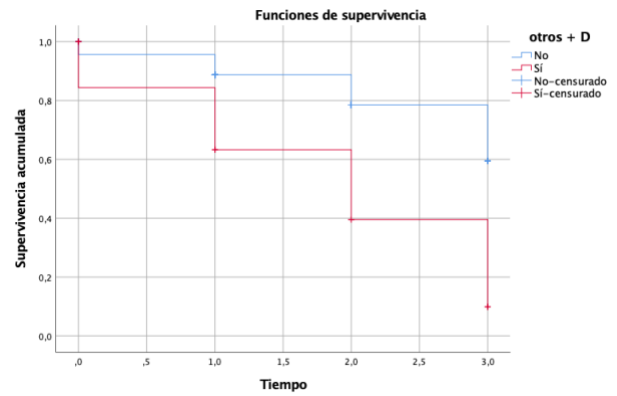


Figura 7. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESD en desarrollar EPID a lo largo del tiempo.

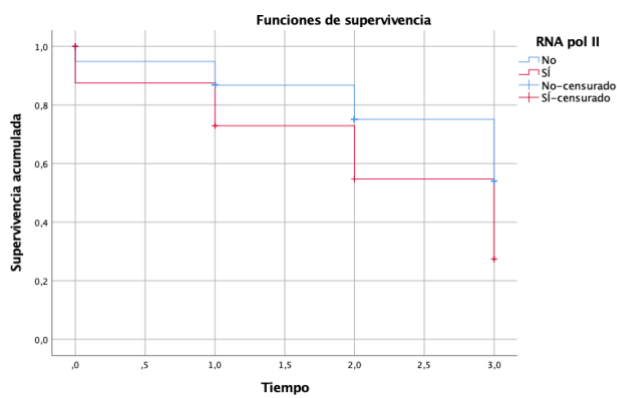


Figura 8. Incidencia de los pacientes con Ac Anti-RNA pol-III en desarrollar EPID a lo largo del tiempo.

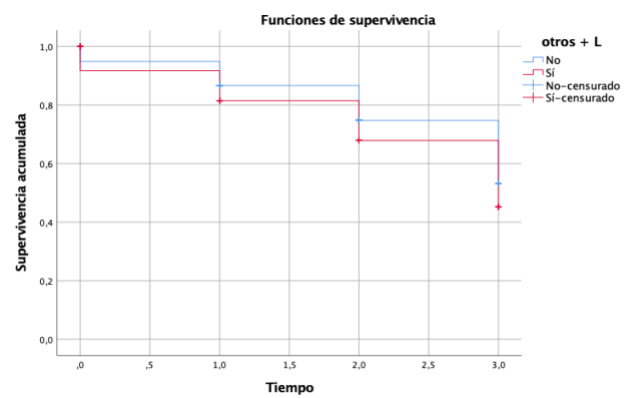


Figura 9. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESI en desarrollar EPID a lo largo del tiempo.

En el subgrupo de **otros Ac y ESD**, 4 pacientes (57,14%) desarrollaron EPID a los 5 años, y 5 (71,43%) a los 10,15 y 20 años, siendo estadísticamente significativo ($p=0,04$)

Por último, se observó la aparición de EPID en dos pacientes (50%) con **Ac anti-RNA pol III**, ambos a los 5 años desde el inicio de la enfermedad ($p=0,001$).

En los pacientes con **otros Ac y ESI también** hubo un aumento de la incidencia con el paso del tiempo. Un paciente desarrolló EPID a los 5 años desde el inicio de la enfermedad, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

HIPERTENSIÓN PULMONAR:

La HAP se observó en tres subgrupos de pacientes: ACA y ESI, otros Ac y Esl y otros Ac y ESd. En el resto de los pacientes (pacientes con Ac ATA y ESI, ATA y ESd, Ac anti-RNA pol III), presentaron una menor incidencia de HTAP (véanse figuras 2,3,4 y 5 en el anexo).

En el subgrupo de pacientes con **ACA y ESI**, 1 paciente (2,78%) desarrolló la enfermedad a los 5 años, y a lo largo del tiempo aumento la incidencia, siendo del 13,89% (5 pacientes) a los 10 y 15 años y 16,67% (6 pacientes) a los 20 años. A lo largo del tiempo los pacientes con ACA y ESI presentaron mayor incidencia de HTAP que el resto de subgrupos, aunque sin obtener resultados estadísticamente significativos (véase figura 10)

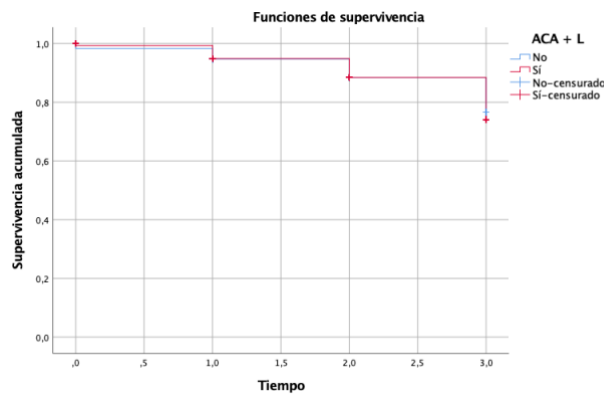


Figura 10. Incidencia de los pacientes con ACA y ESI en desarrollar HAP a lo largo del tiempo.

En los pacientes con **otros Ac y ESI** también aumento la incidencia durante el seguimiento (véase figura 11). Un paciente desarrolló la enfermedad a los 5 años, a los 10 años la habían desarrollado dos de ellos y a los 15 años 3 pacientes (37,5%), es decir, todos los pacientes que desarrollaron HAP en este grupo (3 pacientes), la desarrollaron antes de los 20 años de evolución de la enfermedad.

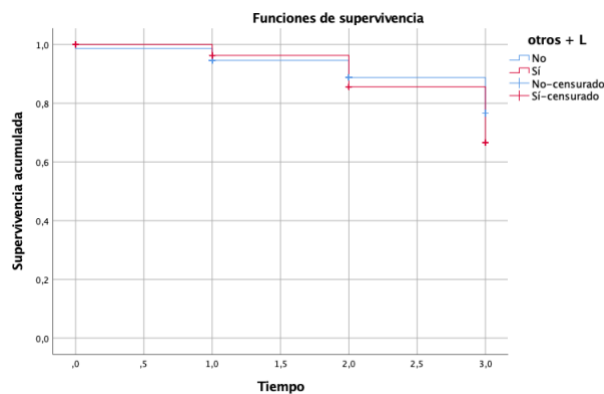


Figura 11. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESI en desarrollar HAP a lo largo del tiempo.

Finalmente, en los pacientes con **otros Ac y ESd**, sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.001$). Desde el inicio de la enfermedad presentaron mayor riesgo de desarrollar HAP que el resto de subgrupos (véase figura 12). Uno de los pacientes desarrolló la enfermedad antes de los 5 años, y a los 10,15 y 20 años, 2 pacientes (28,6%) habían desarrollado HAP.

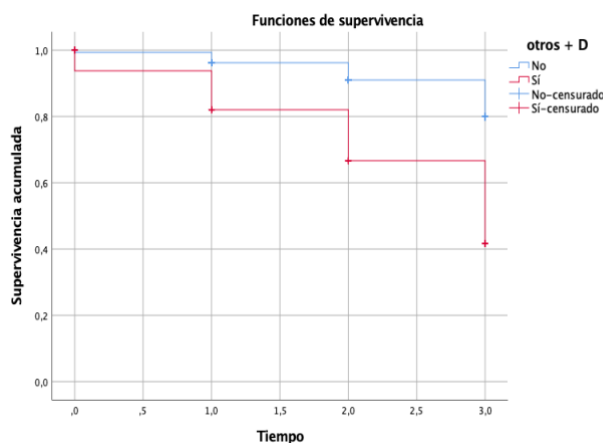


Figura 12. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESl en desarrollar HAP a lo largo del tiempo.

AFEATACIÓN CARDIACA

En cuanto a la afectación cardiaca, se objetivó en los subgrupos con Ac ACA y ESl, con otros Ac y Esl y con otros Ac y ESd.

En los pacientes con **Ac ACA y ESl** la incidencia aumentó, pero sin diferencias respecto al resto de subgrupos (véase figura 13). Un total de 4 pacientes (11,1%) desarrollaron afectación cardíaca, 1 paciente (2,78%) a los 5 años, 2 (5,56%) a los 10 y 3 (8,33%) a los 15 y 20 años. El último paciente desarrolló la enfermedad por encima del tiempo de seguimiento.

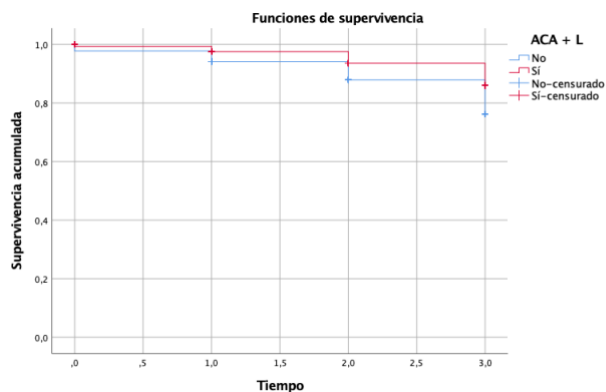


Figura 13. Incidencia de los pacientes con Ac ACA y Esl en desarrollar enfermedad cardiaca a lo largo del tiempo.

En el subgrupo de pacientes con **otros Ac y ESl** desarrollaron 3 de ellos (25%) enfermedad cardiaca (en concreto, arritmias) ($p=0,001$). Uno de los pacientes desarrolló la enfermedad a los 5 años (12,5%), dos pacientes a los 10 años (25%) y los 3 pacientes desarrollaron la afectación antes de los 15 años.

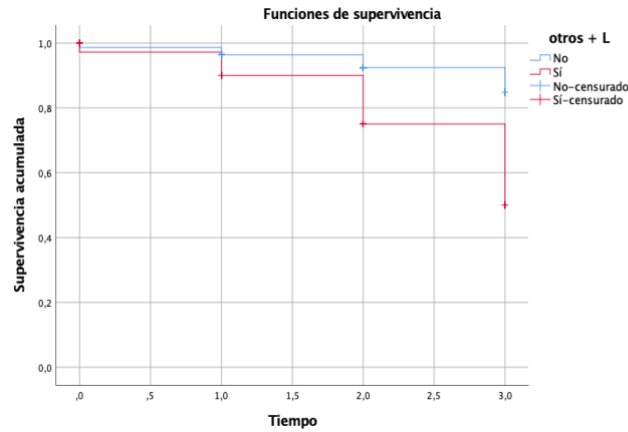


Figura 14. Incidencia de los pacientes con otros Ac y Esl en desarrollar enfermedad cardiaca a lo largo del tiempo.

Un paciente con **otros Ac y Esd** (14%) desarrolló enfermedad cardiaca a los 5 años, siendo estadísticamente significativo ($p=0,001$). La incidencia aumentó desde el inicio del seguimiento (véase figura 9).

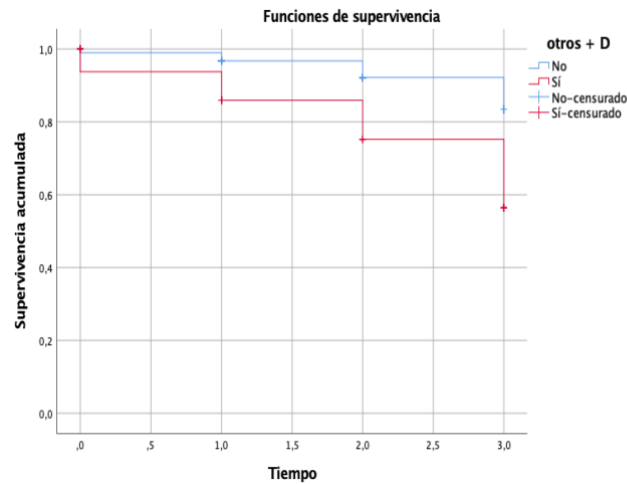


Figura 15. Incidencia de los pacientes con otros Ac y Esd en desarrollar enfermedad cardiaca a lo largo del tiempo.

En el resto de los pacientes no hubo afectación cardiaca (véase anexo figuras 6,7,8 y 9).

AFECCIÓN RENAL

En los pacientes que presentaron Ac **ACA y ESI y Ac anti-RNA pol III**, se observó un aumento de la incidencia de afectación renal a lo largo de los años (véanse figuras 16 y 17), siendo estadísticamente significativo únicamente en el subgrupo de pacientes con **ACA y ESI** ($p=0,001$). Dos de estos pacientes (5,56%) presentaron afectación renal a los 5 años, y 6 (16,67%) a los 15 y 20 años. En el grupo con Ac **anti-RNA pol III** un paciente desarrolló enfermedad (25%) a los 10 años.

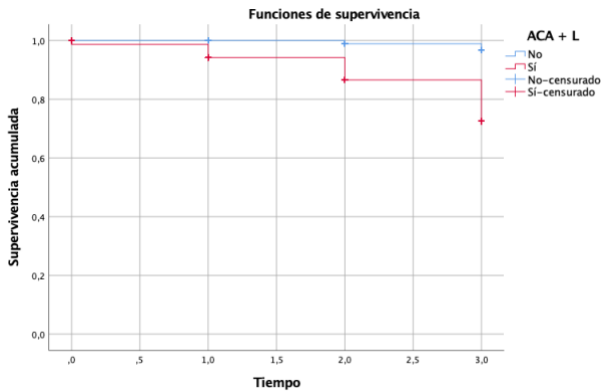


Figura 16. Incidencia de los pacientes con Ac ACA y ESI en desarrollar enfermedad renal a lo largo del tiempo.

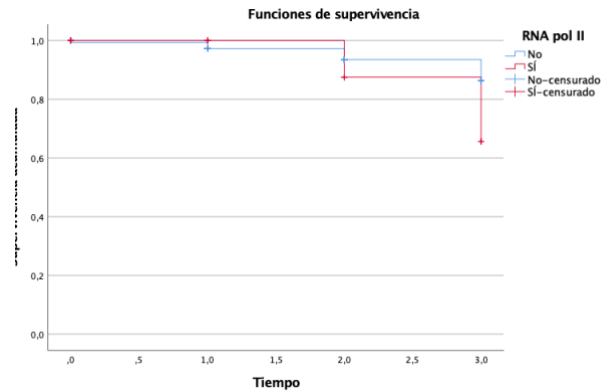


Figura 17. Incidencia de los pacientes con Ac RNA pol III en desarrollar enfermedad renal a lo largo del tiempo.

AFECCIÓN GASTROINTESTINAL

La afectación gastrointestinal se observó en todos los grupos de pacientes, además de que en todos los pacientes hubo un aumento en la incidencia a lo largo del paso de los años (véase figura 18, 19 y figuras 14, 15, 16, 17 y 19 del anexo).

En el subgrupo de pacientes con **otros Ac y ESd** (véase figura 18) la incidencia fue menor que el resto que no pertenecían a este subgrupo, aunque sin resultados estadísticamente significativos. A los 20 años, un total de 2 pacientes (28,57%) de este grupo desarrollaron afectación GI, siendo el menor porcentaje de todos los subgrupos.

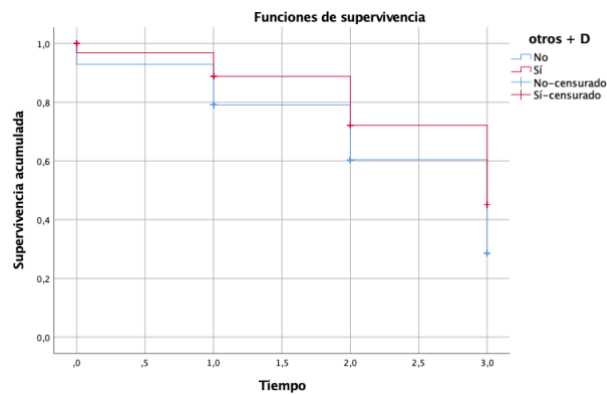


Figura 18. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESd en desarrollar enfermedad gastrointestinal a lo largo del tiempo.

Si que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) en los pacientes con Ac **ACA y ESI** (figura 19). Doce de estos pacientes (33,3%) desarrollaron enfermedad gastrointestinal a los 5 años del inicio de la ES, llegando a desarrollarla un 66,67%, 24 pacientes, a los 20 años.

El único paciente de la cohorte con Ac **anti-U3 RNP** desarrolló manifestaciones GI a los 10 años.

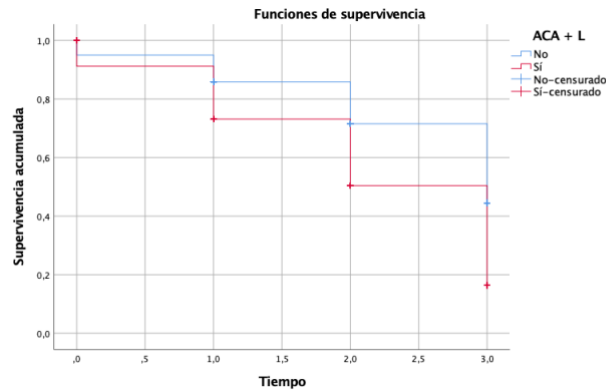


Figura 19. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESd en desarrollar enfermedad gastrointestinal a lo largo del tiempo.

FALLECIMIENTOS

Fallecieron un total de 19 pacientes de la cohorte estudiada según la clasificación de Denton.

De los pacientes con Ac **anti-U3 RNP, Ac ATA y ESd o Ac ATA con ESI** no falleció ninguno (Véase anexo figuras 20,21,22).

En el resto de los subgrupos, sí que hubo fallecimientos, y se observó un aumento de la incidencia con el paso del tiempo de la enfermedad, siendo mayor en los últimos años (véanse figuras 20,21,22 y 23).

Solo se encontraron resultados estadísticamente significativos ($p=0,001$) en los pacientes con **otros Ac y ESd**, donde se observó un riesgo mayor de fallecer en los pacientes que pertenecían a este grupo, comparado con el resto de los subgrupos (véase figura 20).

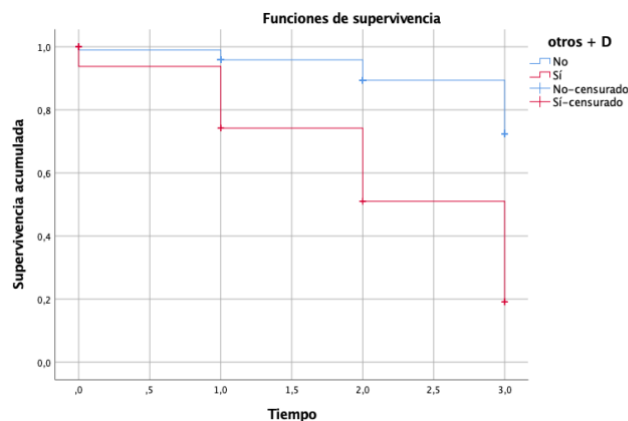


Figura 20. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESd en fallecer a lo largo del tiempo.

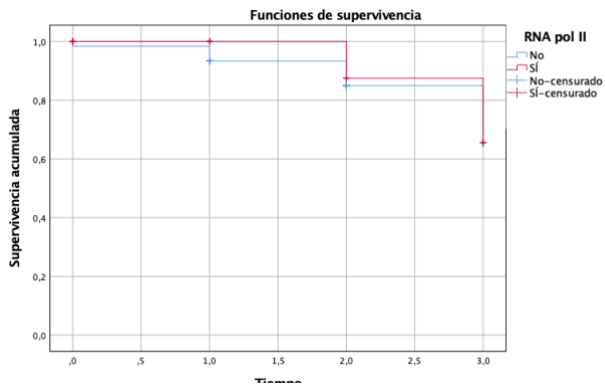


Figura 21. Incidencia de los pacientes con RNA pol III en fallecer a lo largo del tiempo.

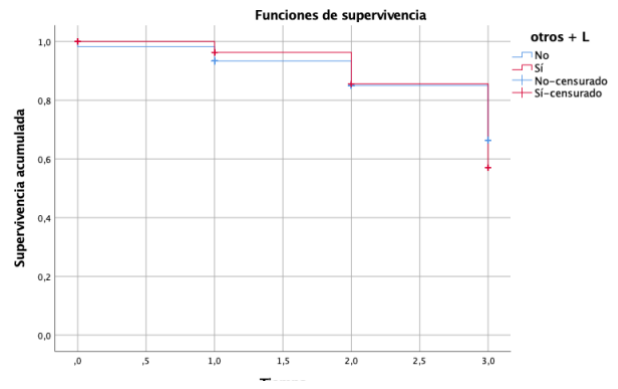


Figura 22. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESI en fallecer a lo largo del tiempo.

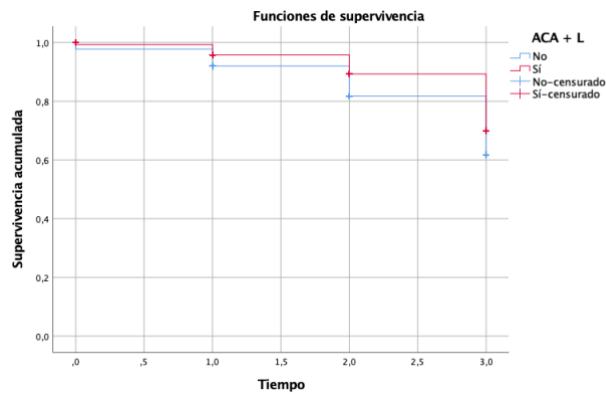


Figura 23. Incidencia de los pacientes con Ac ACA y ESI en fallecer a lo largo del tiempo.

Incidencia de patología orgánica en los subgrupos con preesclerodermia y sine esclerodermia

Los pacientes con **preesclerodermia** no tuvieron ninguna afectación orgánica, ya que es una de las características que los define para pertenecer a dicho grupo, la ausencia de patología visceral.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

Un paciente con sine esclerodermia desarrolló EPID a lo largo de los años (11,11%), en concreto a los 19 años desde el inicio de la enfermedad ($p=0,002$), véase figura 25.

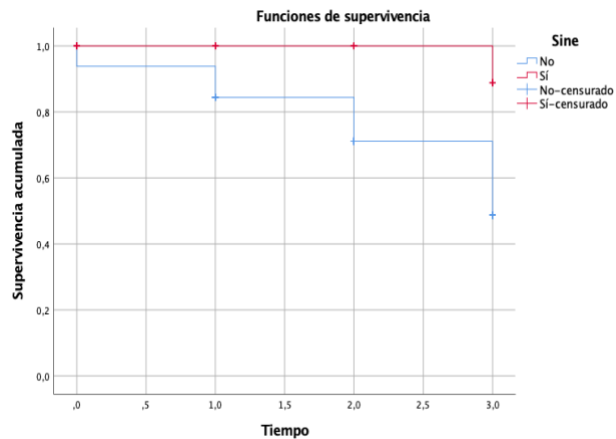


Figura 25. Incidencia de los pacientes con sine-ES en desarrollar EPID a lo largo del tiempo

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los pacientes clasificados como sine esclerodermia tuvieron menor incidencia que aquellos que pertenecían a los otros grupos (véase figura 26).

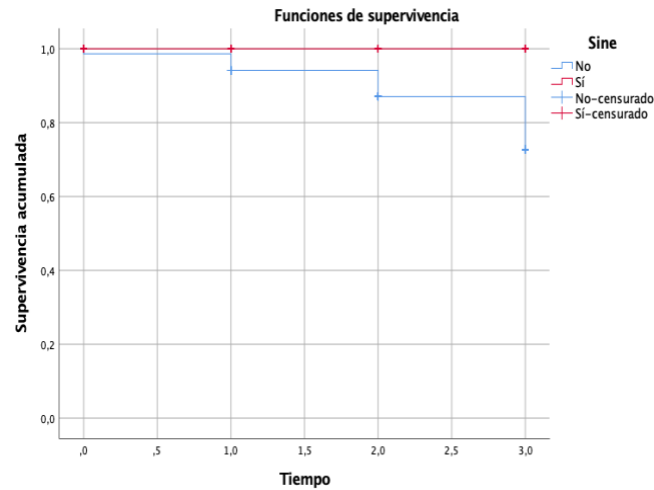


Figura 26. Incidencia de los pacientes con sine esclerodermia en desarrollar HAP a lo largo del tiempo.

AFECTACIÓN CARDIACA

En los pacientes con sine esclerodermia sí que se observó un aumento con el paso del tiempo comparado con los pacientes que no pertenecían a ese grupo (véase figura 27). Un paciente (11,11%) con sine esclerodermia y Ac ACA desarrolló enfermedad cardiaca a los 5 años, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

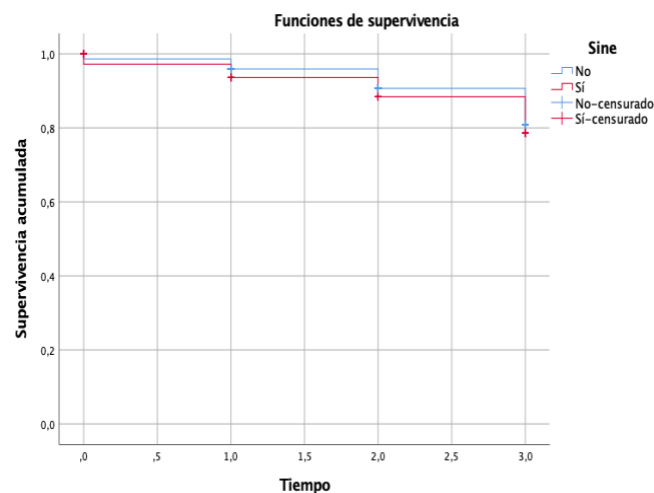


Figura 27. Incidencia de los pacientes con sine esclerodermia en desarrollar afectación cardiaca a lo largo del tiempo.

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

En cuanto a la afectación gastrointestinal, se observó afectación en 6 pacientes con sine esclerodermia, un 66,67% (véase *Tabla 14*). En cuanto a la incidencia a lo largo del tiempo, se observó un aumento progresivo del riesgo de padecer afectación gastrointestinal en estos pacientes (figura 28), sin encontrar resultados estadísticamente significativos.

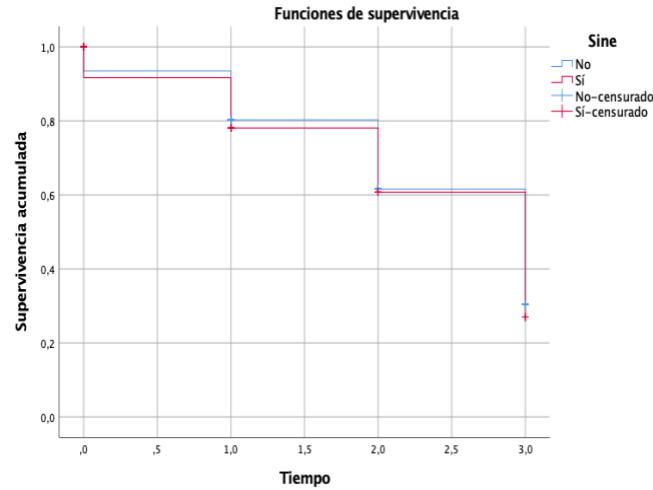


Figura 28. Incidencia de los pacientes con sine ES en desarrollar afectación GI a lo largo del tiempo.

AFECTACIÓN RENAL

En ningún paciente con sine esclerodermia se observó patología renal.

FALLECIMIENTOS

Entre los pacientes con preesclerodermia, no se observó ningún fallecimiento, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0,007$). En los pacientes con sine esclerodermia se recogió un fallecimiento en el estudio de la cohorte.

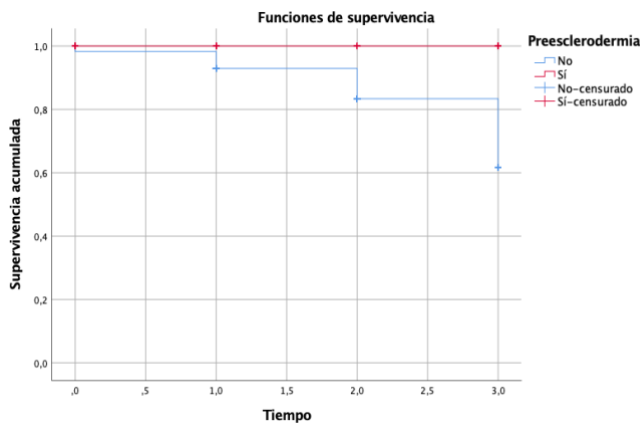


Figura 29. Incidencia de los pacientes con preesclerodermia fallecer a lo largo del tiempo.

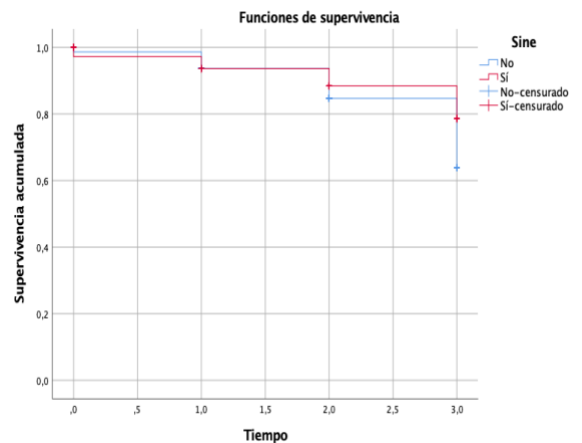


Figura 30. Incidencia de los pacientes con sine esclerodermia en fallecer a lo largo del tiempo.

Características de la serie de RESCLE y Denton.

Por último, se detallaron las características más relevantes de la cohorte estudiada y los resultados publicados en la serie RESCLE en el año 2014 (32) y en el artículo de Denton de 2022 (31) con el objetivo de ver si nuestra cohorte seleccionada puede extrapolarse a la población nacional y a la serie del estudio con el que se va a comparar posteriormente (véase *Tabla 17*).

	Serie RESCLE. 2014		Serie HCU 2023		Serie DENTON 2022	
N total	1037		82		1325	
Muertes totales	151	14,6%	22	26,8%	441	33,3%
FR	977	93,2 %	76	92,7%	1315	99,2%
Afectación GI	607	65,9%	48	58,5%	-	-
EPID	499	50,8%	25,	31,3%	520	39,3%
HAP	167	18,9%	12	14,6%	172	13%
Ac ACA	398	43,6%	46	56,1%	391	29,5%

Tabla 17. comparación de la cohorte estudiada con la cohorte RESCLE (32) y la de Denton (31).

6. DISCUSIÓN

En nuestra cohorte estudiada hay un 8% de pacientes de los que falta información sobre la presencia del **FR**, siendo de un 0,8% en el estudio de Denton (31) y de un 6,8% en la serie de RESCLE (32).

En primer lugar, las observaciones en la población general sugieren una alta incidencia de pacientes con **ACA** positivos (51,6%) siendo similar al de la serie RESCLE 2014; 43,6% (32) siendo sin embargo de un 29,5% en la cohorte de Denton (31). A pesar de las diferencias, en las tres muestras es el anticuerpo más frecuente en los pacientes con ES.

Se ha observado **HAP** en un 14,6% (12 pacientes) siendo del 18,9% en la serie RESCLE. 25 pacientes de nuestra cohorte, 31,3%, han desarrollado **EPID**, frente a un 50,8% en la serie RESCLE. Por tanto, en nuestro estudio se ha observado menor incidencia de patología pulmonar en la cohorte general que en la cohorte nacional. Por el contrario, los resultados obtenidos han sido muy similares a los obtenidos en el otro estudio (31), con un 39,3% de pacientes con EPID y 13% con HAP.

En cuanto a los **fallecimientos** hay pequeñas diferencias entre las tasas en las tres muestras (RESCLE, nuestro estudio, artículo DENTON); 14,6%, 26,8% y 33,3% respectivamente.

Por lo tanto, estos resultados sugieren cierto parecido entre nuestra cohorte, la cohorte nacional de RESCLE y la cohorte de Denton.

En base al artículo publicado por Denton (31), se han estudiado a los pacientes siguiendo el esquema de clasificación propuesto y se han llevado a cabo criterios de inclusión y de diagnóstico similares en ambos estudios.

Atendiendo a las características de la enfermedad, en su mayoría se han utilizado los mismos criterios de diagnóstico y de clasificación. Los criterios para clasificar en ES limitada y difusa, EPID, afectación cardiaca y la afectación renal o CRE, también han sido los mismos.

Cabe destacar que la HAP en el estudio de Denton se define como una presión arterial pulmonar media de ≥ 25 mmHg en reposo, con una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar de ≤ 15 mm Hg en el cateterismo. Sin embargo, en nuestra cohorte se han diagnosticado los pacientes siguiendo las guías actuales de 2022, explicadas anteriormente.

Además, se ha estudiado la patología gastrointestinal en nuestros pacientes, observando una alta incidencia en todos los grupos.

La clasificación que depende de la positividad de los anticuerpos ha sido la misma.

Centrándonos en el efecto de los autoanticuerpos y de la afectación cutánea en el momento de desarrollar complicaciones orgánicas y en el pronóstico de la enfermedad se observan resultados similares y algunos aspectos diferentes entre nuestra cohorte y otros estudios.

Los **primeros síntomas no FR** se han utilizado para fijar el inicio de la enfermedad de los pacientes de ambas cohortes (31). En nuestro estudio vemos que la afectación cutánea puede ser un síntoma inicial en muchos de los pacientes, independientemente del grupo al que pertenezcan. Las enfermedades autoinmunes asociadas han sido muy frecuentes en los pacientes con **ACA y ESI**, teniendo en cuenta que algunos de estos pacientes también eran positivos para otros anticuerpos.

La incidencia de **HAP** en el grupo **ACA con ESI** (25% a los 20 años) fue mayor al valor medio en la cohorte de ES general (14,6%), siendo los valores similares en el estudio de Denton (31).

Cabe destacar que los pacientes con **ACA positivos y ESI** asociaron cualquiera de las complicaciones orgánicas, aunque las tasas fueron relativamente bajas en todas ellas, similar a los resultados del estudio a comparar (31), <25%, excepto en la patología gastrointestinal (66,67%).

La positividad de **ATA** se asoció con un alto riesgo de desarrollar EPID clínicamente significativa, al igual que en otros estudios (31,34). Además, se han observado diferencias entre los subgrupos cutáneos, siendo claramente mayor en los pacientes con esclerodermia difusa; **otros Ac y ESd** (71,43% a los 20 años) **ATA y ESd** (100% a los 20 años) (véase tabla 16). Esta última combinación de anticuerpos y afectación cutánea ha resultado cierta también en otros estudios (34).

Sin embargo, en los resultados de Denton (31), no se observan diferencias dependiendo de la afectación cutánea. Si que se observó en ambos que el pronóstico a largo plazo fue notablemente diferente, con una mejor supervivencia en los pacientes con **ESI** y menor riesgo de complicaciones en otros órganos.

El paciente de nuestra cohorte con **anti-U3 RNP +** solo desarrolló patología gastrointestinal sin ser estos resultados estadísticamente significativos. Se le diagnosticó de ES hace 20 años y asocia afectación cutánea limitada y síndrome de Sjögren. Ciertamente es que en otros estudios realizados (31,34) los pacientes con positividad en este anticuerpo tienen un peor pronóstico de enfermedad debido a alta incidencia de clínica tanto pulmonar, como cardíaca o renal.

En cuanto a aquellos con anticuerpo **anti-RNA pol III** se observa el mayor riesgo de padecer CRE, confirmado con otros artículos (7 y 31). Uno de cuatro pacientes desarrolló una CRE a los 10 años siendo estadísticamente significativo. Cabe destacar que los pacientes con **ACA y ESI** sufrieron afectación renal en un 16,7%, siendo del 0% en el resto de los subgrupos.

En cuanto a los sujetos **anti-pm/scl 100 +** parecían tener una supervivencia alta en los primeros años de la enfermedad, disminuyendo notablemente en el transcurso de la enfermedad (véase tabla 11), volviéndose menor que en los otros subgrupos; observando estas características en ambas poblaciones, tanto en la muestra del HCU como en la del estudio de Denton (31).

La **afectación cardíaca** es la menos frecuente en el total de la población 9,7%, similar a las incidencias en otros estudios (35,31). Además, teniendo en cuenta la nueva clasificación propuesta se ha observado que es más frecuente en pacientes con **otros anticuerpos**, independientemente de la afectación cutánea, observando los mismos resultados en el estudio de Denton (31). Se observan 6 fallecimientos por causa cardíaca en los resultados obtenidos en la población general de nuestra cohorte. Estos resultados sugieren una alta mortalidad en pacientes con afectación cardíaca ya que supone una mortalidad de un 75% dentro de los pacientes con esta patología. Esto se confirma en otros estudios (35) en el que se observa que las manifestaciones clínicas varían entre el 5 y el 16%; pero en los estudios de necropsia, es del 33-77,5%, confirmando que es una causa importante de morbimortalidad.

Se ha demostrado que no hay diferencias en el desarrollo de **patología gastrointestinal** dependiendo del anticuerpo, la manifestación cutánea o del tiempo de enfermedad, ya que se observa en todos los subgrupos propuestos y con alta incidencia desde el inicio de la enfermedad. La alta incidencia de patología gastrointestinal se observa en varios estudios (36), al igual que en nuestra serie, pero con poca repercusión en la mortalidad de los pacientes.

Centrándonos en la **supervivencia** a lo largo de la enfermedad en la cohorte completa del estudio de Denton fue del 91,8 %, 82,2 %, 67,5 % y 53,8 a los 5, 10, 15 y 20 respectivamente. Los primeros años hubo una supervivencia similar en ambos estudios, aunque a los 20 años fue mayor en nuestra cohorte estudiada (véase tabla 10). Los pacientes con ESD tuvieron menor supervivencia que los que tenían ESI en ambas poblaciones.

En cuanto a las tasas de **mortalidad**, en los pacientes con **otros anticuerpos y ESD** se han observado tasas muy altas; 71,42%, lo cual sugiere que esta combinación de anticuerpos y esta manifestación cutánea supone un mayor riesgo de mortalidad que en el resto de la población estudiada, siendo además este resultado significativo. Además cabe destacar la alta prevalencia

de fallecimientos por EPID en nuestra cohorte, suponiendo un 31,81% y siendo por ello la principal causa de muerte. Estos resultados también afirman la relación entre la ESd y la EPID. Además, el riesgo de muerte se observa desde el inicio de la enfermedad, por lo que habría que plantearse un manejo más activo en estos pacientes desde el inicio de la enfermedad. Comparando con los pacientes del estudio de Denton (31) aquellos con ATA y ESd son los que menos supervivencia tenían. Cabe destacar la presencia de ESd en ambas series.

En el resto de pacientes de nuestra cohorte, los fallecimientos se han producido de una forma más tardía, aunque cabe destacar a los pacientes con **otros anticuerpos y ESI**, con un alto porcentaje de mortalidad (37,5%).

En nuestro estudio también se han incluido a pacientes con **preesclerodermia** y **sine esclerodermia** y se compara la muestra con un estudio nacional de 2015 (33). De la cohorte general, 1632 pacientes, 36 tenían preesclerodermia y 111 esclerodermia inicial, es decir, un 9% de pacientes de la cohorte tenían preesclerodermia/esclerodermia inicial. En nuestra cohorte hay 10 pacientes con preesclerodermia, suponiendo un 12,1% de la población estudiada. Estos resultados sugieren que ambas poblaciones son similares.

Cierto es que, a la hora de obtener los resultados, en los pacientes con preesclerodermia no se observa afectación orgánica, y el pronóstico de enfermedad es mejor que en el resto, por lo que, a la hora de estratificar el riesgo de la enfermedad, este diagnóstico no sería un dato de alarma para el evaluador. Además, observado también en otros artículos (27), se debe considerar este tipo de ES para conseguir un diagnóstico temprano y así poder seguir la evolución individualizada de cada paciente, observando cuáles pueden beneficiarse de un tratamiento y cuáles no.

Por tanto, a esta clasificación se podría añadir ambos grupos ya que, el diagnóstico de preesclerodermia es un dato que permitiría tanto al paciente como al médico una menor preocupación, lo que podría suponer un menor número de pruebas.

Al contrario ocurre en los pacientes con **sine esclerodermia**, los cuales no se han incluido en la clasificación de Denton. Se trata de pacientes que no tienen complicaciones cutáneas, pero sí que se observa un riesgo de afectación orgánica. Estos pacientes son positivos para diferentes anticuerpos, siendo ACA, ATA y otros anticuerpos los que se han observado en nuestros pacientes en la cohorte y por eso no se han podido clasificar, ya que no son ni ESd ni ESI. En el caso de nuestro estudio se ha observado clínica cardiaca (11,11%) así como gastrointestinal (66,67%). Estos resultados se observan también en otros estudios (27), aunque siendo la afectación cardiaca la más frecuente en los pacientes con sine ES (49,3%) y la gastrointestinal

algo menos, 33,3%. También se observa afectación pulmonar en forma de EPID en otras series (27, 37).

Todos estos datos sugieren que los pacientes con Sine ES merecen un seguimiento y un estudio de las patologías orgánicas al igual que el resto de los subgrupos propuestos, incluso una mayor conciencia de este subtipo para un posible diagnóstico y tratamiento temprano.

Por otro lado, es cierto que la clasificación propuesta permite una estratificación más precisa que la división simple de ESd y ESI. En este caso combina el riesgo de afectación orgánica según la afectación cutánea, y según el anticuerpo; siendo además sencilla para la práctica clínica diaria.

Finalmente, en nuestro estudio ha habido varias limitaciones, en primer lugar, se excluyeron del estudio dos pacientes que no cumplían con los criterios ACR/EULAR 2013 y VEDOSS.

En cuanto a los diagnósticos, no se pudo realizar TACAR a todos los pacientes con EPID, ya que algunas de las imágenes fueron anteriores al almacenamiento electrónico. Por ello, en los criterios diagnósticos de esta enfermedad se añade una función respiratoria disminuida, ya que en los pacientes con la función pulmonar conservada y asintomáticos se puede suponer ausencia de enfermedad.

Por otro lado, hay un solo paciente con anticuerpo anti U3-RNP, lo que puede explicar que no haya concordancias con otros estudios por disponer de una *n* menor.

La mayor limitación ha surgido a la hora de combinar la especificidad de los anticuerpos y el compromiso cutáneo. De la cohorte general de pacientes diagnosticados con ES de la que partíamos, 82 pacientes, 21 de ellos se excluyen a la hora de clasificarlos según la clasificación de Denton. Esto se debe a que en la elección de pacientes de nuestro estudio también se incluyeron a los pacientes con preesclerodermia y sine esclerodermia, y en el estudio a comparar no se incluyeron. Estos pacientes fueron estudiados a parte para poder comparar los resultados y poder observar si es recomendable incluirlos en la clasificación.

Dos pacientes de la cohorte total no pudieron clasificarse. Uno de ellos tenía Ac ACA y Esd, por lo que no coincidía en ninguno de los subgrupos propuestos. El otro paciente no se pudo conocer la afectación cutánea por falta de historia clínica.

Por último cabe destacar que no se ha encontrado en la literatura ninguna otra cohorte que se haya comparado con la serie de Denton 2020.

7. CONCLUSIONES

- La cohorte estudiada puede extrapolarse a la cohorte nacional ya que sus características estudiadas son similares.
- La cohorte estudiada puede extrapolarse a la estudiada en el artículo de Denton ya que sus características estudiadas son similares.
- Los hallazgos del estudio resaltan la importancia de los autoanticuerpos combinados con el tipo de afectación cutánea para valorar la morbimortalidad de los pacientes con ES.
- La clasificación reúne ventajas como puede ser su fácil uso en la práctica clínica diaria y el uso de los anticuerpos como factor predictivo del riesgo de mortalidad o de desarrollar una determinada manifestación orgánica. Destacar las limitaciones a la hora de incluir pacientes que tienen riesgo de afectación orgánica y de mortalidad, como son aquellos con sine esclerodermia. Estos pacientes no tienen afectación cutánea y, en nuestro caso, no se han podido clasificar en los subgrupos propuestos solo con anticuerpos (Anti-RNA pol III y los anti-U3) por no coincidir sus anticuerpos con estos.

8. CONFLICTO DE INTERESES

En este trabajo no interfiere ningún conflicto de intereses; ni personal ni económico.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): J Rheumatol 1988 Feb;15(2):202-5 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361530/>)
2. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2008 Feb;37(4):223-35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.05.003. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17692364.
3. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):13S-24S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.029. PMID: 15194174.
4. de Winter, P., Leoni, P., & Abraham, D. (2008). Connective tissue growth factor: structure-function relationships of a mosaic, multifunctional protein. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 26(2), 80–91. <https://doi.org/10.1080/08977190802025602>
5. Duan, H., Fleming, J., Pritchard, D. K., Amon, L. M., Xue, J., Arnett, H. A., Chen, G., Breen, P., Buckner, J. H., Molitor, J. A., Elkou, K. B., & Schwartz, S. M. (2008). Combined analysis of monocyte and lymphocyte messenger RNA expression with serum protein profiles in patients with scleroderma. *Arthritis and rheumatism*, 58(5), 1465–1474. <https://doi.org/10.1002/art.23451>
6. Hamaguchi Y, Takehara K. Autoanticuerpos antinucleares en la esclerosis sistémica: Noticias y perspectivas. J Scleroderma Relat Disord. 2018 Oct;3(3):201-213. doi: 10.1177/2397198318783930. Epub 2018 10 de julio PMID: 35382013; PMCID: PMC8922602.
7. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. Clin Rev Allergy Immunol. 2020 Feb;58(1):40-51. doi: 10.1007/s12016-018-8718-8. PMID: 30607749.
8. Van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R. P., Medsger, T. A., Jr, Carreira, P. E., Riemekasten, G., Clements, P. J., Denton, C. P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D. E., Gabrielli, A., Mayes, M. D., van Laar, J. M., Seibold, J. R., ... Pope, J. E. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(11), 1747–1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
9. Aspe Unanue L, González Hermosa MR, Gardeazabal García J. Scleroderma (systemic sclerosis). Piel. 2010;25(5):252–66. DOI: 10.1016/j.piel.2010.01.004

10. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC. Epub 2008 Mar 27. PMID: 18369202.
11. GUIAS DE 2022 HAP: Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Apr 17;44(15):1312. PMID: 36017548.
12. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):516-22. doi: 10.1002/art.10775. PMID: 12571862.
13. Kiely, D. G., Lawrie, A., & Humbert, M. (2019). Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology*, 21(Suppl K), K9–K20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz204>
14. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Espanola de Cardiologia*, 69 (2), 177e1-177e62. doi:10.1016/j.recesp.2016.01.002
15. Lambova, S. (2014). Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World journal of cardiology*, 6(9), 993.
16. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, Simms RW, Choi HK. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1188-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202007. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22904260; PMCID: PMC4386728.
17. Clements PJ, Furst DE, Champion DS, Bohan A, Harris R, Levy J, Paulus HE. Enfermedad muscular en la esclerosis sistémica progresiva: consideraciones diagnósticas y terapéuticas. *Arthritis Rheum*. 1978 enero-febrero;21(1):62-71. doi: 10.1002/art.1780210111. PMID: 623695.
18. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560. Epub 2018 Sep 17. PMID: 29781586.
19. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998 Sep;27(3):563-94. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70021-2. PMID: 9891698.

20. Orringer MB, Dabich L, Zarafonitis CJ, Sloan H. Gastroesophageal reflux in esophageal scleroderma: diagnosis and implications. *Ann Thorac Surg.* 1976 Aug;22(2):120-30. doi: 10.1016/s0003-4975(10)63972-0. PMID: 9916.
21. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Nov;24(6):669-76. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283588dcf. PMID: 22955019; PMCID: PMC4048657
22. Steen V. Scleroderma renal crisis. *Indian J Med Sci.* 2007 Feb;61(2):71-2. PMID: 17259685.
23. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Müller-Ladner U, Distler O, Iannone F, Pellerito R, Pileckyte M, Miniati I, Ananieva L, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20551155.
24. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980 May;23(5):581-90. doi: 10.1002/art.1780230510. PMID: 7378088.
25. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5. PMID: 3361530.
26. Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol.* 2007 Sep;34(9):1855-63. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17696271.
27. Simeón-Aznar, C. P., Tolosa-Vilella, C., Gabarró-Juliá, L., Campillo-Grau, M., Guillen Del Castillo, A., & Fonollosa-Pla, V. (2014). Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: similarities and differences. *Clin Exp Rheumatol*, 32(6 Suppl 86), 33-40.
28. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573-6. PMID: 11469464.
29. Avouac J, Franssen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, Miniati I, Turner IH, et al; EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):476-81. doi: 10.1136/ard.2010.136929. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21081523.

30. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):444-51. doi: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<444::AID-ANR27>3.0.CO;2-G. PMID: 10693887.

31. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, Ong VH, Denton CP. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Mar;72(3):465-476. doi: 10.1002/art.41153. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31682743

32. Rubio Gracia J, Roldán MR, Tello BG, Ferrer ET, Boldova Aguar R, De Escalante Yanguela B, et al. Revista Clínica Española IF-011-ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON ESCLERODERMIA. ¿EXISTEN DIFERENCIAS CON LA COHORTE DEL RESCLE?. Disponible en: <https://www.revclinesp.es>

33. Trapiella Martínez L, Caminal Montero L, Fonseca Aizpuru E, Tolosa Vilella C, Ríos Blanco J, Salas XP, et al. Revista Clínica Española IF-135-ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON PREESCLERODERMIA Y ESCLERODERMIA INICIAL DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESCLERODERMIA (RESCLE). Disponible en: <https://www.revclinesp.es>

34. Almaabdi K, Ahmad Z, Johnson SR. Advanced Autoantibody Testing in Systemic Sclerosis. Vol. 13 (5) , *Diagnostics.* MDPI; 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13050851

35. Silveira-Torre Luis H. Afección cardíaca en la esclerosis sistémica. Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF. México. DOI: 177.099

36. Snyder, Diana L. MD1; Crowell, Michael D. PhD1; Kahn, Allon MD1; Griffing, W. Leroy MD2; Umar, Sarah MD1; Ramírez, Francisco C. MD1. Prevalencia del esófago de Barrett en mujeres pacientes con esclerodermia. *The American Journal of Gastroenterology* 116(3):p 517-521, marzo de 2021. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000001109

37. Toya SP, Tzelepis GE. The many faces of scleroderma sine scleroderma: A literature review focusing on cardiopulmonary complications. Vol. 29, *Rheumatology International.* 2009. p. 861–8.

10. ANEXO

Incidencia de EPID:

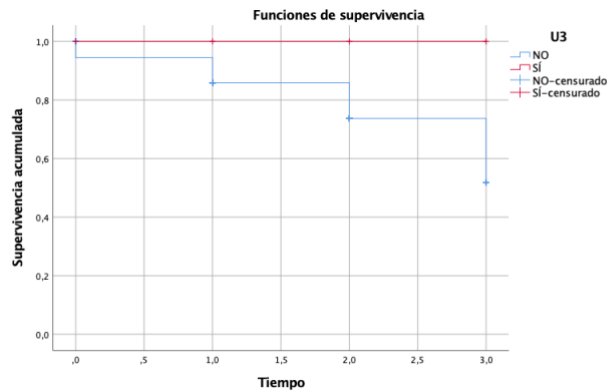


Figura 1. Incidencia de los pacientes con Ac AntiU3-RNP en desarrollar EPID a lo largo del tiempo

Incidencia de la HAP:

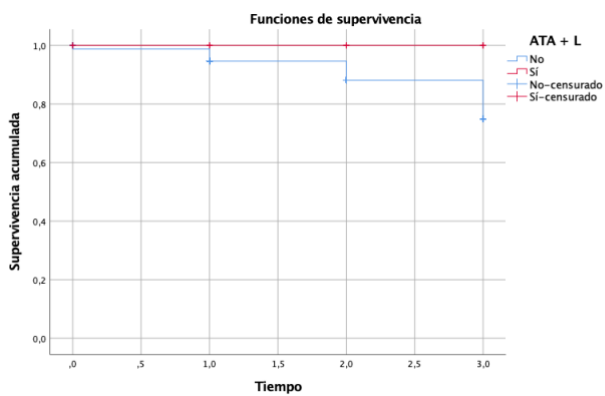


Figura 2. Incidencia de los pacientes con Ac ATA y ESI en desarrollar HAP a lo largo del tiempo.

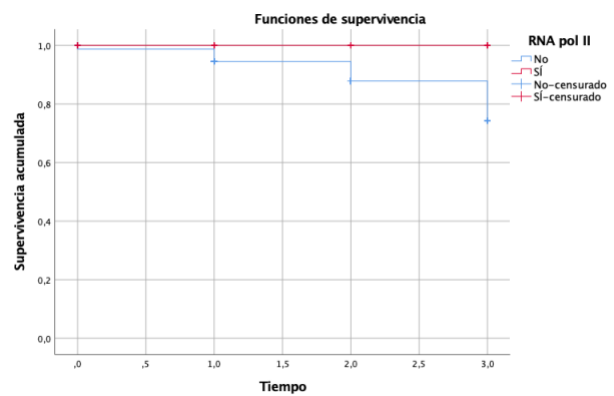


Figura 3. Incidencia de los pacientes con Ac Anti-RNA pol-III en desarrollar HAP a lo largo del tiempo.

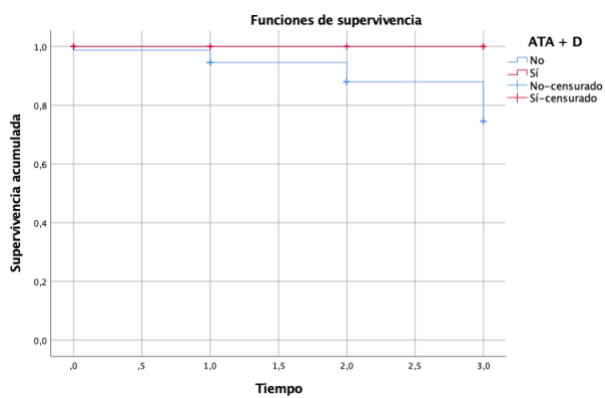


Figura 4. Incidencia de los pacientes con Ac ATA y Esd en desarrollar HAP a lo largo del tiempo.

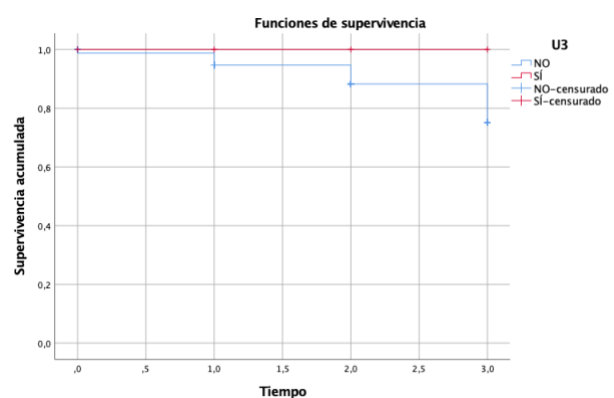


Figura 5. Incidencia de los pacientes con Ac AntiU3-RNP en desarrollar HAP a lo largo del tiempo.

Incidencia de la afectación cardiaca:

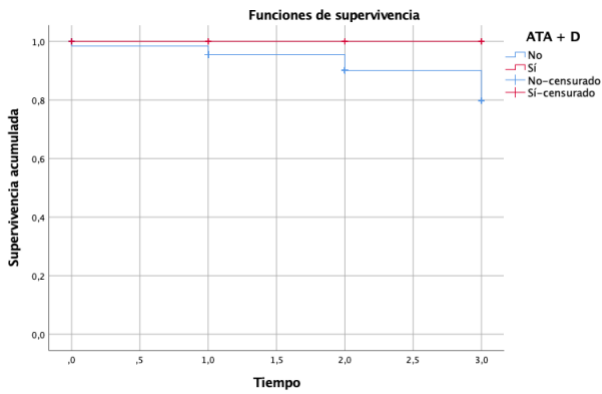


Figura 6. Incidencia de los pacientes con Ac ATA y ESd en desarrollar afectación cardiaca a lo largo del tiempo.

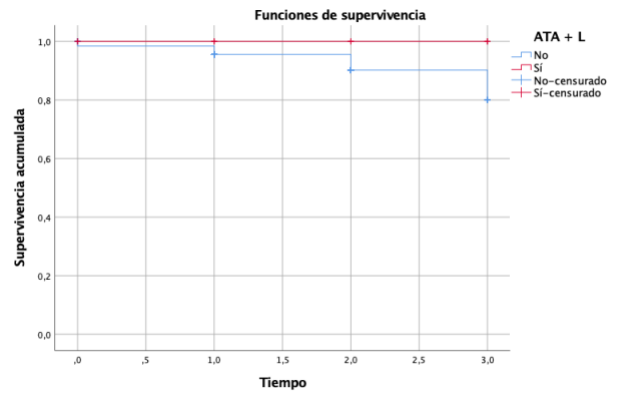


Figura 7. Incidencia de los pacientes con Ac ATA y ESI en desarrollar afectación cardiaca a lo largo del tiempo.

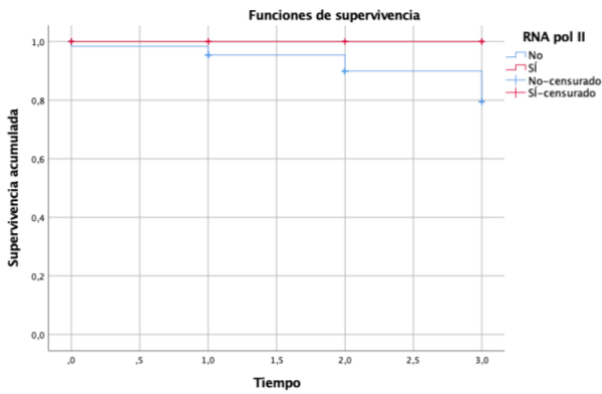


Figura 8. Incidencia de los pacientes con Ac Anti-RNA pol-III en desarrollar afectación cardiaca a lo largo del tiempo.

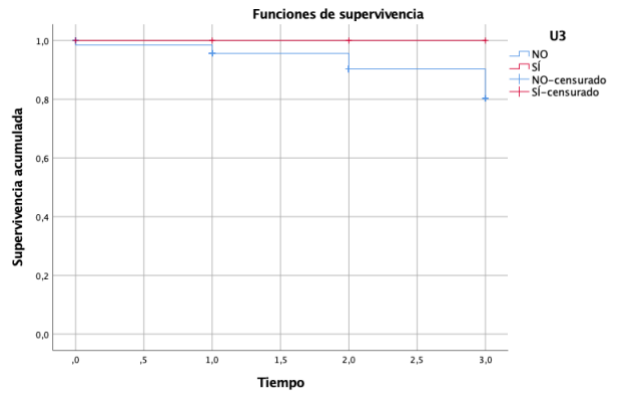


Figura 9. Incidencia de los pacientes con Ac Anti-U3RNP en desarrollar afectación cardiaca a lo largo del tiempo.

Incidencia de afectación RENAL

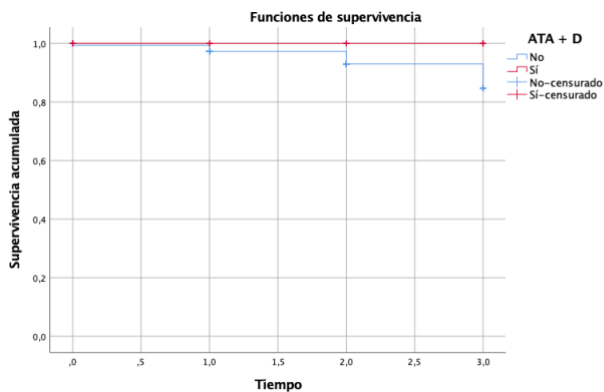


Figura 10. Incidencia de los pacientes con ATA y ESd en desarrollar afectación renal a lo largo del tiempo.

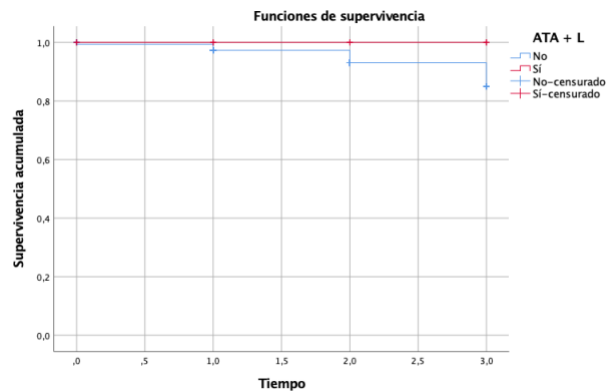


Figura 11. Incidencia de los pacientes con ATA y ESI en desarrollar afectación renal a lo largo del tiempo.

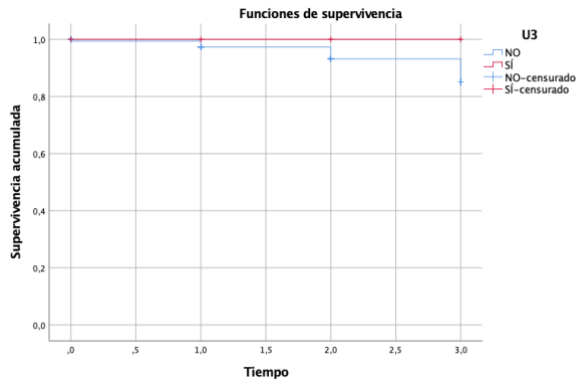


Figura 12. Incidencia de los pacientes con Ac Anti U3-RNP en desarrollar afectación renal a lo largo del tiempo.

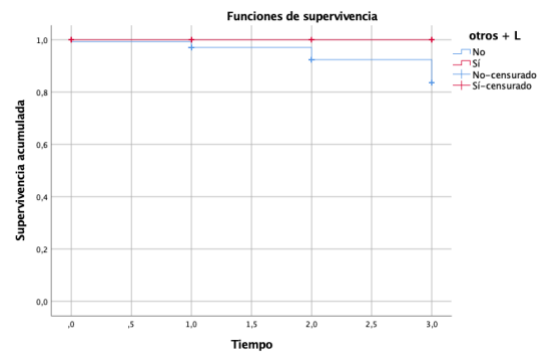


Figura 13. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESI en desarrollar afectación renal a lo largo del tiempo.

incidencia de la afectación GI:

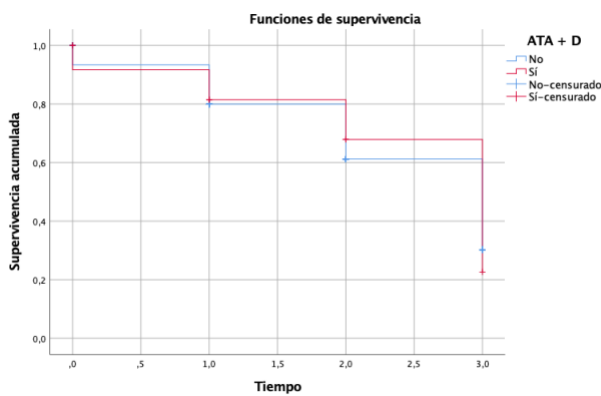


Figura 14. Incidencia de los pacientes con ACA y ESD en desarrollar afectación GI a lo largo del tiempo.

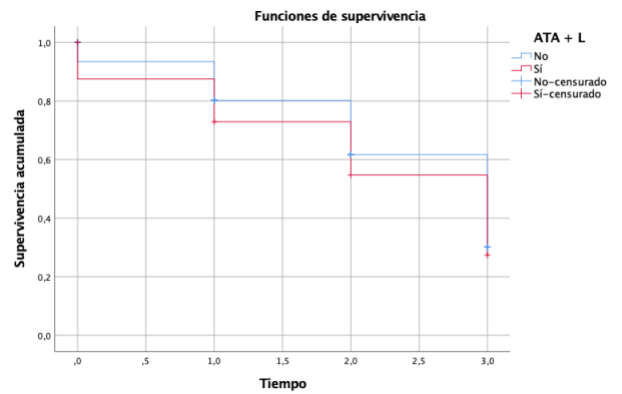


Figura 15. Incidencia de los pacientes con ATA y ESI en desarrollar afectación GI a lo largo del tiempo.

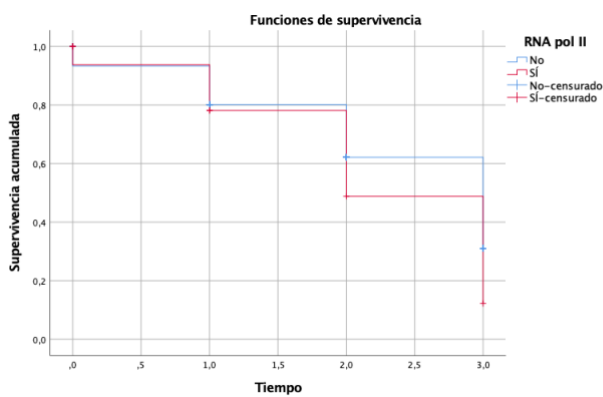


Figura 16. Incidencia de los pacientes con Ac Anti RNA pol III en desarrollar afectación GI a lo largo del tiempo.

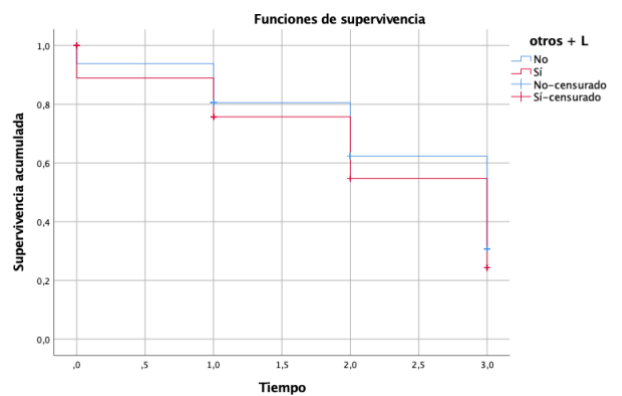


Figura 17. Incidencia de los pacientes con otros Ac y ESI en desarrollar afectación GI a lo largo del tiempo.

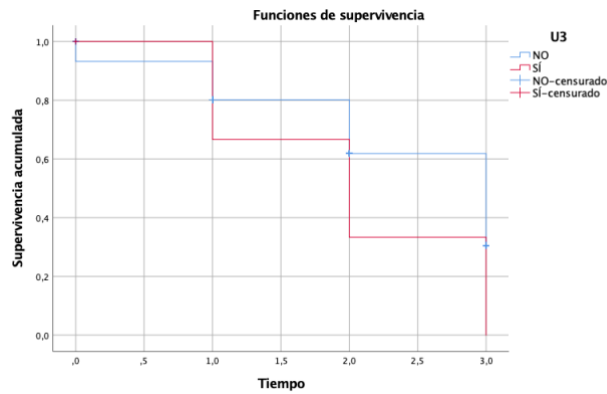


Figura 19. Incidencia de los pacientes con Ac anti U3-RNP en desarrollar afectación GI a lo largo del tiempo.

FALLECIMIENTOS

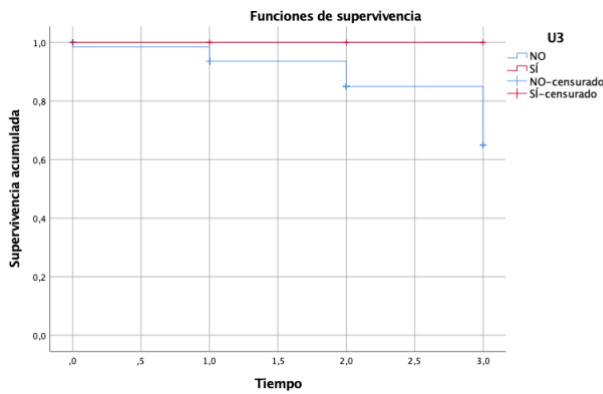


Figura 20. Incidencia de los pacientes con Ac antiU3RNP en fallecer a lo largo del tiempo.

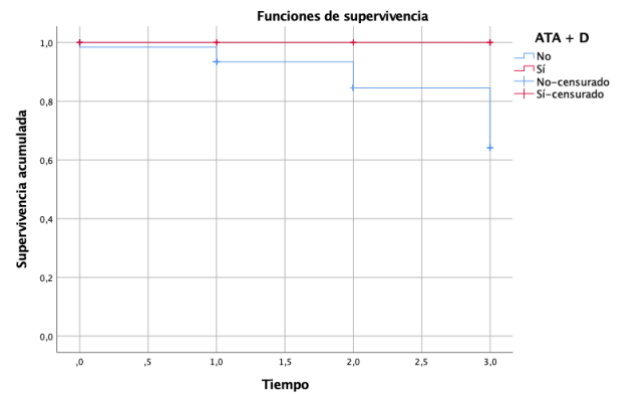


Figura 21. Incidencia de los pacientes con ATA y ESd en fallecer a lo largo del tiempo.

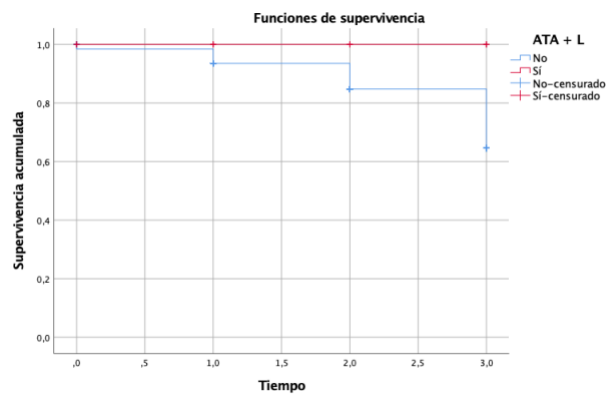


Figura 20. Incidencia de los pacientes con ATA y ESI en fallecer a lo largo del tiempo.

AFECTACIÓN RENAL EN PREESCLERODERMIA Y SINE

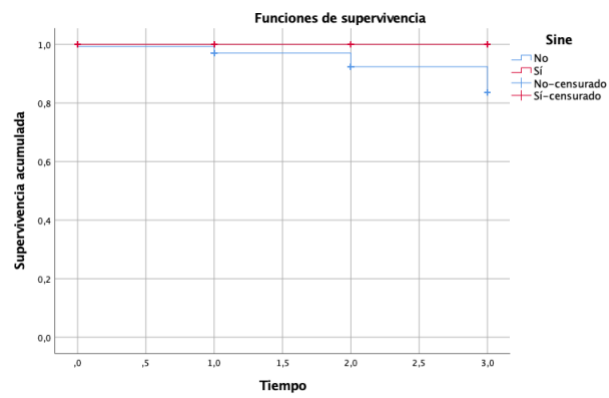


Figura 21. Incidencia de los pacientes con ATA y ESI en fallecer a lo largo del tiempo.