

# *ASOCIACIONES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE PACIENTES CON ESCLERODERMIA CON Y SIN CALCINOSIS*

*Clinical and immunological associations in  
scleroderma patients with and without  
calcinosis*

AUTOR: Luis Javier LAMUELA CALVO (6º Grado de MEDICINA)

DIRECTOR: Dr Luis SÁEZ COMET (HUMS)

**ÍNDICE DE CONTENIDOS:**

1. Resumen / Abstract	Página 1
2. Introducción	Página 3
3. Objetivos del trabajo	Página 6
4. Material y métodos	
a. Diseño del estudio	Página 7
b. Población y entorno del estudio	Página 7
c. Variables y Observaciones	Página 7
d. Análisis estadístico	Página 8
5. Resultados	
a. Caracterización de la muestra	Página 8
b. Calcinosis frente a no calcinosis	Página 13
6. Discusión	Página 20
7. Conclusiones	Página 25
8. Referencias bibliográficas	Página 25

Estudio original

# ASOCIACIONES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE PACIENTES CON ESCLERODERMIA CON Y SIN CALCINOSIS.

Lamuela Calvo LJ\*, Sáez Comet L\*\*.

\*Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

\*\*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

---

## RESUMEN

*Introducción:* la calcinosis es una complicación frecuente en los pacientes con esclerosis sistémica, pero sus asociaciones clínicas e inmunológicas, así como su influencia sobre la supervivencia, no han sido bien evaluadas.

*Objetivos:* estimar la prevalencia de calcinosis en la esclerodermia y describir diferencias clínicas, inmunológicas y de supervivencia entre sujetos con y sin calcinosis.

*Material y métodos:* se analizaron 103 pacientes en un estudio observacional retrospectivo atendiendo a sus características demográficas, clínicas, anticuerpos en sangre, resultados de pruebas de función orgánica y análisis de la supervivencia.

*Resultados:* la prevalencia de calcinosis fue del 24% en el total del seguimiento. No hubo diferencias significativas en el sexo, edad ni tiempo desde el diagnóstico. Los pacientes con calcinosis presentaron un mayor tiempo de evolución (26,1 años vs 16,9,  $p=0,002$ ), úlceras digitales (58,3% vs 23,1%,  $p=0,001$ ), telangiectasias (87,5% vs 46,2%,  $p<0,001$ ), acroosteolisis (20% vs 0%,  $p=0,009$ ), contracturas articulares (59,1% vs 32,7%,  $p=0,035$ ) esofagitis (50% vs 0%,  $p=0,002$ ), hipomotilidad esofágica (30,4% vs 7,7%,  $p=0,028$ ), disfagia (92,3% vs 17,1%,  $p<0,001$ ), pirosis (61,5% vs 22,2%,  $p=0,016$ ), disnea (73,9% vs 36,4%,  $p=0,001$ ), estertores secos (56,3% vs 19,6%,  $p=0,01$ ), EPID (87,5% vs 34,8%,  $p<0,001$ ), HTP (50% vs 13%,  $p=0,005$ ), patrón NIU al TC (50% vs 14,7%,  $p=0,01$ ) y arteria pulmonar dilatada (27,8% vs 2,9%,  $p=0,015$ ). La FEV<sub>1</sub>, KCO y DLCO fueron menores en los pacientes con calcinosis (todas  $p<0,05$ ), mientras que la PAP sistólica y la FEVI fueron mayores ( $p<0,05$ ). No hubo diferencias significativas en la presencia de anticuerpos excepto en los AAF (52,2% vs 25,4%,  $p=0,018$ ). De los 15 éxitus, 7 correspondieron a pacientes con calcinosis, presentando estos un mayor tiempo de supervivencia en años (32,1 vs 13,4,  $p=0,038$ ).

*Conclusiones:* cuanto más tiempo transcurre de la enfermedad más frecuente es la aparición de calcinosis, asociando con ella manifestaciones cutáneas y osteoarticulares.

Ésta puede considerarse como marcador para el estudio de una mayor afectación orgánica, sobre todo digestiva y respiratoria. Son necesarios estudios futuros prospectivos para refrendar estos hallazgos y establecer relaciones de causalidad, así como un profundo análisis de la supervivencia en este perfil de pacientes.

*Palabras clave:* calcinosis, esclerodermia, esclerosis sistémica, manifestaciones clínicas, anticuerpos, supervivencia.

## ABSTRACT

### ***CLINICAL AND INMUNOLOGICAL ASSOCIATIONS IN SCLERODERMA PATIENTS WITH AND WITHOUT CALCINOSIS***

*Background:* Calcinosis is a frequent complication of systemic sclerosis patients but its clinical and immunological associations, as well as its influence on survival has not been well assessed.

*Objectives:* to estimate the prevalence of calcinosis in scleroderma patients and describe clinical, immunological and survival differences between subjects with and without calcinosis.

*Methods:* 103 patients were analyzed in a retrospective observational study addressing their demographic, clinical, antibodies, organ function test results and survival analysis.

*Results:* calcinosis prevalence was 24% in the total follow-up. There were no significant differences in sex, age or time since diagnosis. Patients with calcinosis had a longer history (16.9 vs 26.1 years, p = 0.002), digital ulcers (58.3% vs 23.1%, p = 0.001), telangiectasia (87.5% vs 46.2%, p <0.001), acroosteolysis (20% vs 0%, p = 0.009), joint contractures (59.1% vs 32.7%, p = 0.035) esophagitis (50% vs 0%, p = 0.002), esophageal hypomotility (30.4% vs 7.7%, p = 0.028), dysphagia (92.3% vs 17.1%, p <0.001), heartburn (61.5% vs 22.2%, p = 0.016), dyspnea (73.9% vs 36.4%, p = 0.001), dry crackles (56.3% vs 19.6%, p = 0.01), ILD (87.5% vs 34 , 8%, p <0.001), pulmonary hypertension (50% vs 13%, p = 0.005), NIU pattern in TC (50% vs 14.7%, p = 0.01) and dilated pulmonary artery (27.8% vs 2.9%, p = 0.015). FEV1, DLCO and KCO were lower in patients with calcinosis (all p <0.05), while systolic PAP and LVEF were higher (p <0.05). There were no significant differences in the presence of antibodies except AAF (52.2% vs 25.4%, p = 0.018). 15 resulted in death, seven were for patients with calcinosis presenting these increased survival time in years (32.1 vs. 13.4, p = 0.038).

*Conclusions:* the more time passes, the more common is the appearance of calcinosis associated to skin and musculoskeletal manifestations. Calcinosis can be considered as a marker for studying further organ damage, particularly digestive and respiratory disease. Future prospective studies are needed to endorse these findings and establish causal relationships and a thorough analysis of survival in this sort of patients.

*Key words:* calcinosis, systemic sclerosis, scleroderma, clinical manifestations, antibodies, survival.

## INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Sistémica es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una gran variabilidad tanto en la afectación clínica a nivel de piel y órganos internos como en la evolución y el pronóstico. Este trastorno multisistémico tiene lugar por una anormal respuesta inflamatoria, seguida de cambios microvasculares y fibrosis progresiva, que conducen a la induración y engrosamiento de la piel, así como a la afectación orgánica<sup>1,2</sup>.

La máxima prevalencia se da entre los 40 y los 60 años (rara en niños), afectando en mayor proporción a las mujeres que a los hombres<sup>3</sup>. La etiología de la enfermedad continúa sin esclarecerse, considerándose un proceso multifactorial en el que se hallan involucrados componentes genéticos y ambientales tales como el HLA, tóxicos e infecciones<sup>4</sup>.

El espectro clínico de la enfermedad incluye esclerosis cutánea, fenómeno de Raynaud y úlceras digitales, afectación osteomuscular (artromialgias, artritis, osteolisis) y de órganos internos tales como disfunción esofágica y RGE, fibrosis hepática y cardiaca, pericarditis, enfermedad intersticial pulmonar e HTP, crisis renal esclerodérmica y síndrome de Sjögren, entre otros<sup>5</sup>. El diagnóstico se basa en la entrevista clínica, exploración física completa por sistemas, detección de anticuerpos en sangre y una serie de pruebas que aporten información sobre la posible afectación de órganos internos. En la actualidad, los criterios utilizados son los de 2013 ACR/EULAR (Figura 1), alcanzando una sensibilidad del 91% y una especificidad del 92%<sup>6</sup>.

## Criterios de clasificación de SSc de ACR-EULAR, 2013

Ítem	Sub-ítem (s)	Puntos
Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende sobre pasando las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) ( criterio suficiente)	-	9
Esclerosis de dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	"Puffy fingers" "en salchicha" Esclerodactilia (distal MCF y proximal IFP)	2 4
Lesiones en las puntas de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	Úlceras digitales (distal a IFP) "pitting" "mordedura de rata"	2 3
Telangiectasias (máculas redondas, no arañas vasculares )	-	2
Alteraciones capilaroscópicas (Dilatación y/o pérdida capilar)	-	2
Hipertensión Arterial Pulmonar y/o Enfermedad Pulmonar Intersticial (máxima puntuación 2)	Hipertensión Arterial Pulmonar (CCD) Enfermedad Pulmonar Intersticial (Tc, Rx o crepitantes en "velcro")	2 2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con SSc (anticentrómero, anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70), anti-RNA polimerasa III) (máxima puntuación 3)	Anticentrómero Anti-topoisomerasa I Anti-RNA polimerasa III	3
<p style="text-align: center;"><b>La puntuación total se determina sumando las puntuaciones máximas de cada categoría</b>  <b>Pacientes con puntuación <math>\geq 9</math> son clasificados de SSc definida</b></p>		
<b>Criterios de exclusión: 1) Esclerodermia sin esclerodactilia</b> <b>2) Síndromes esclerodermiformes</b>		

Figura 1. Criterios de clasificación de la Esclerosis Sistémica de la ACR/EULAR de 2013.

### *Calcinosis*

Dentro de la gran heterogeneidad clínica de la enfermedad no es infrecuente la aparición de calcinosis. Ésta puede encontrarse limitada a un área relativamente localizada con pequeños depósitos en piel y tejido celular subcutáneo, o puede darse de forma más extendida y profunda en zonas periarticulares (sin afectarlas de forma directa) y áreas de traumas de repetición<sup>7</sup>.

La prevalencia de calcinosis en la Esclerosis Sistémica se encuentra en torno al 25%<sup>8</sup>. La edad media de aparición está estimada por los estudios en unos 54 años, estando el tiempo de aparición medio desde el diagnóstico de la enfermedad en torno a los 7,5-10 años<sup>9</sup>. Sin embargo, estos datos varían enormemente según las series y los subtipos clínicos.

Se pueden clasificar las calcificaciones de tejidos blandos en 5 variantes en función de su mecanismo de formación: metastásica, tumoral, idiopática, distrófica y calcifilaxis. De todas ellas, la distrófica es la que tiene lugar en la ES, originada por calcificación de dichos tejidos, pero con un metabolismo fosfocalcico normal<sup>2</sup>. Se sabe que están implicados la hipoxia tisular, el envejecimiento celular y cierta predisposición genética, provocando una activación macrofágica y desequilibrio entre diversos mediadores que provocan un aumento del ingreso de calcio a las células y la formación de cristales de hidroxiapatita cálcica<sup>7</sup>.

Clínicamente, las zonas de mayor alteración son aquellas que sufren microtraumas de repetición, tales como los antebrazos, codos, yemas de los dedos, articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, siendo las manos los lugares de máxima afección<sup>10</sup> (Figura 2).



Figura 2. Imágenes de calcinosis clínica a la inspección (arriba) y radiológica (abajo).

La acumulación de material calcinótico puede provocar atrofia y contracturas musculares que conllevan un importante deterioro de su capacidad funcional, así como episodios recurrentes de inflamación local<sup>2</sup>. Es importante destacar que la severidad de la calcinosis no está en relación con la de la enfermedad subyacente<sup>9</sup>.

La calcinosis aparece en mayor proporción en la forma limitada de la enfermedad<sup>2, 5, 7, 10, 11</sup>, especialmente en relación con el Síndrome CREST (Calcinosis, Raynaud, afectación esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) (25-40% de los casos)<sup>10</sup>. Como asociación importante también se ha demostrado su relación con la presencia de Anticuerpos Anti-Centrómero (ACA) en suero<sup>4, 5, 7</sup>. Otros pocos estudios aislados han intentado demostrar un mayor número de asociaciones, con resultados concluyentes en un escaso número de ocasiones y con necesidad de corroboración por parte de otros estudios.

#### *Tratamiento y supervivencia*

La Esclerosis Sistémica es una patología con una gran controversia en lo que a su tratamiento se refiere. Después de numerosos estudios de casos, no hay ningún fármaco ni procedimiento que haya demostrado superioridad respecto al resto. Lo que sí se ha demostrado es una mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia en aquellos abordados de forma agresiva y precoz<sup>3</sup>. Entre las opciones terapéuticas se ha ensayado el uso de diltiazem con resultados muy favorables en algunos casos<sup>9</sup>, pero cuestionados en otros<sup>10</sup>. También han obtenido conclusiones muy dispares aquellos estudios con colchicina, minociclina, warfarina o inmunoglobulinas<sup>2, 8, 9, 10, 12</sup>. Incluso se ha comunicado el caso de un paciente con esclerodermia y calcinosis extensa sobreinfectada con buena respuesta a rituximab<sup>13</sup>. De todos ellos quizás el más aceptado sea la cirugía sobre las lesiones calcinóticas de cara a la recuperación de la función, el tratamiento de úlceras cutáneas y el alivio del dolor. La extirpación de los depósitos cálcicos debe limitarse a los sintomáticos<sup>7, 14, 15</sup>.

En referencia a las tasas de supervivencia, no se llega a un consenso entre diferentes estudios, debido seguramente a la mencionada gran heterogeneidad de la enfermedad. Presenta mayor mortalidad que otras conectivopatías, y las principales causas de muerte son la afectación cardiaca y pulmonar. En las últimas series de casos se le supone una supervivencia a 10 años en torno al 70%, teniendo peor pronóstico los hombres, la forma difusa de la enfermedad y la afectación de órganos internos, y siendo de mejor pronóstico las formas limitadas y la presencia de anticuerpos Anti-Centrómero en sangre<sup>4</sup>.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- Evaluar la prevalencia de Calcinosis en una muestra de sujetos con Esclerosis Sistémica.
- Describir las diferencias clínicas e inmunológicas de pacientes con y sin Calcinosis.
- Comparar las curvas de supervivencia entre personas con Esclerosis Sistémica en función de la presencia o no de Calcinosis.
- Tratar de identificar el “paciente tipo” con Esclerosis Sistémica que desarrolla Calcinosis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño del estudio*

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, unicéntrico.

### *Población y entorno del estudio*

Han sido estudiados 103 pacientes mayores de 18 años diagnosticados de Esclerosis Sistémica entre 1961 y 2013 siguiendo los criterios ACR/EULAR, en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del Hospital Universitario Miguel Servet. Todos los pacientes habían sido incluidos en el Registro Español de Esclerodermia (RESCLE) hasta Febrero de 2016. La obtención de los datos y seguimiento fue llevado a cabo tanto en la consulta especializada de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del servicio de Medicina Interna del HUMS, especialmente en los registros de dicha Unidad y del grupo RESCLE.

33 fueron etiquetados como “No válidos” en el RESCLE por falta de ciertos datos (ya sea en el momento diagnóstico o durante el seguimiento), pero se incluyeron igualmente en el estudio por aportar otras informaciones, y excluidos de los análisis en los que estuvieran incompletos.

Todos los sujetos estudiados aceptaron y firmaron el Consentimiento Informado para su inclusión.

### *Observaciones y variables*

Fueron recogidas variables de tipo demográfico (edad, sexo), clínicas (subtipo y duración de la enfermedad, afectación cutánea, vascular, digestiva, cardiaca, pulmonar, etc.), inmunológicas (ANA, Anti-Centrómero, Anti-Topoisomerasa I, etc.), capilaroscópicas y pronósticas (causa de éxitus, relacionado o no con la esclerodermia), en relación con la presencia o no de calcinosis tanto al inicio como durante el año de seguimiento.

El diagnóstico de calcinosis se llevó a cabo mediante la historia y exploración clínica y en contados casos dudosos mediante la realización de estudios radiológicos. Fueron empleadas diferentes pruebas de cara a mostrar la afectación orgánica según la clínica que presentaban los pacientes: capilaroscopia (Raynaud), fibrogastroskopía, manometría esofágica (digestiva), Pruebas de Función Respiratoria, ecocardiografía (cardiorrespiratoria), etc.

El perfil inmunológico de cada uno se registró mediante la revisión de las historias clínicas y analíticas previas de los pacientes. Estos anticuerpos se realizaron con los kits comerciales de Innova Diagnostics utilizados en la práctica clínica habitual del laboratorio de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, durante los años 2008 y 2016. Se recogieron resultados sobre anticuerpos antinucleares (ANA, inmunofluorescencia indirecta), ANCA, ENA, Ro (ELISA), anti-Ro52, anti-Ro60 (CIA), anti-La, anti-DNA, ACA, anti-RNP, anti-SM, anti-Sc170 (antiTopoisomerasa-1), anti-Jo1, IgG-ACL, IgM-ACL, IgG-AB2, IgM-AB2 (ELISA y CIA), y Anticoagulante Lúpico (técnicas coagulométricas).

#### *Análisis estadístico*

La base de datos fue exportada a SPSS versión 22.0, propiedad de *IBM Statistics* (Armonk, NY). En primer lugar se realizó la caracterización de la muestra global distinguiendo los pacientes por sexo, edad, años de evolución de la enfermedad, factores de riesgo, tipo de esclerosis sistémica, presencia o no de diferentes manifestaciones clínicas, valores obtenidos en distintas pruebas de función orgánica, positividad de los anticuerpos a estudio, y datos de supervivencia.

Una vez caracterizada la muestra se han buscado diferencias estadísticas entre el subgrupo de pacientes que presentaron calcinosis en algún momento y el de aquellos que no la presentaron mediante un análisis univariante. Para el contraste de hipótesis se ha fijado una  $p=0,05$  (IC95%) de significación estadística en las diferentes pruebas empleadas. En variables cualitativas se han comparado proporciones entre las muestras utilizando el estadístico Chi-Cuadrado (o el test exacto de Fisher si más del 20% de las casillas eran menores de 5 de frecuencia teórica). Para variables cuantitativas se ha usado la  $U$  de Mann-Whitney para datos independientes y la prueba de Wilcoxon para variables apareadas. No se han desarrollado pruebas paramétricas como la  $t$  de Student dado que el tamaño de la muestra de los pacientes “Con calcinosis” era menor de 30, impidiendo su uso, y por ello no ha sido necesario realizar test de bondad de ajuste como el Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de las distribuciones.

Por último, para el análisis de la supervivencia se compararon la de los pacientes con y sin calcinosis mediante el test de Log-Rank y las curvas de Kaplan-Meier.

## **RESULTADOS**

### *Caracterización de la muestra*

El total de pacientes incluidos para el estudio fue de 103. En la muestra global hubo una notable mayor afectación de las mujeres respecto a los hombres (7:1). La edad media de los sujetos del estudio fue de  $65,1 +/- 16,04$  años (rango: 26-97), muy similar entre sexos (Figura 3), siendo los años de evolución media de  $19,1 +/- 11,2$  años (rango: 4-59) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de  $12,5 +/- 8,3$  años (rango: 4-54). Al diagnóstico la media en años fue de  $52,6 +/- 15,1$  años (rango: 20-87).

La enfermedad se inició con mucha mayor frecuencia en Enero (35,3% de los casos) respecto a los otros meses, siendo el siguiente Junio con un 12,6%. El 65,3% no presentaban HTA por el 34,7% que sí que lo hizo. En cuanto al hábito tabáquico, el 54,1% de los pacientes eran no fumadores, el 25,7% exfumadores y el 20,3% eran fumadores activos.

Siguiendo la clasificación de Leroy y Medsger, la forma limitada de la enfermedad fue la más prevalente (63,4%), seguida de la difusa (20,8%), la pre-esclerodermia (13,9%) y la *sin*-esclerodermia (2%). Durante el seguimiento hubo pocas variaciones de dichas formas (apenas algunos cambios de la forma pre-esclerodérmica a limitada y un caso de aquélla a difusa).

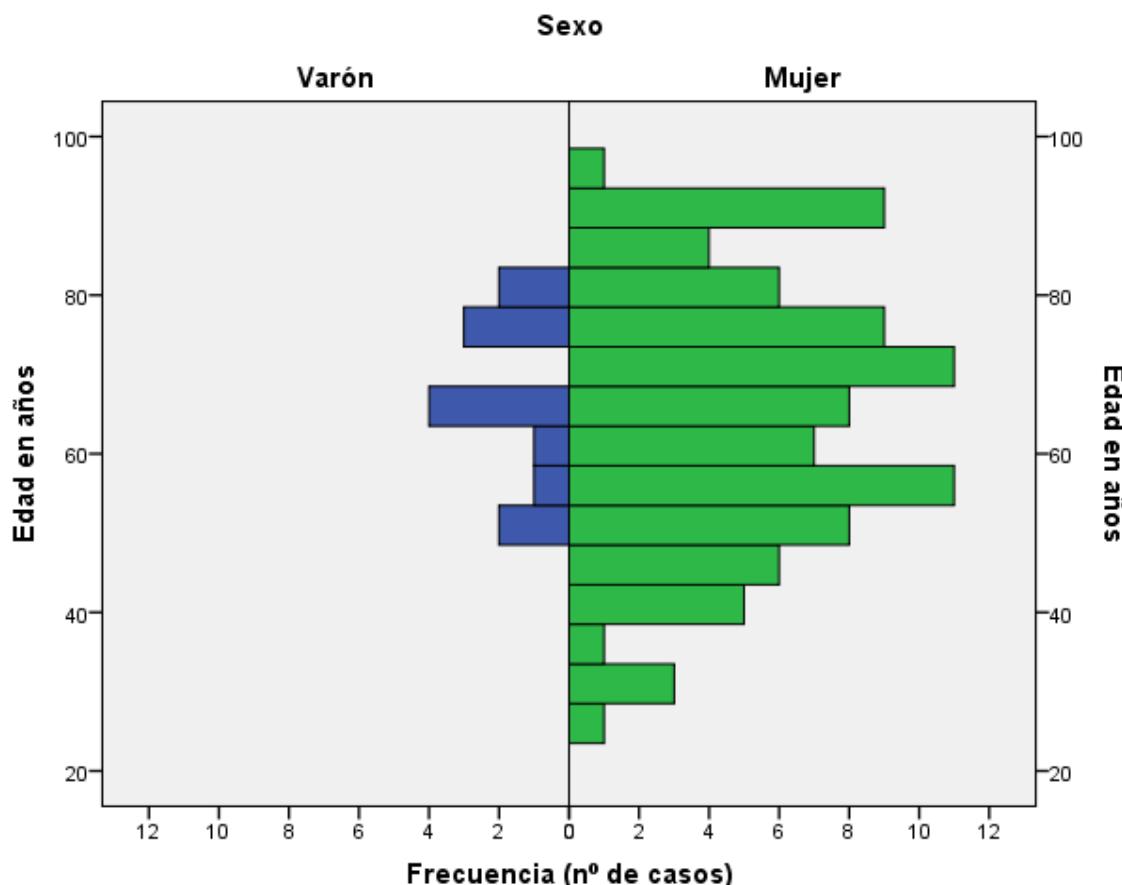


Figura 3. Distribución de la muestra en función de la edad y sexo.

Como era de esperar, el fenómeno de Raynaud se encontró en el 96,1% de los pacientes, siendo la manifestación inicial más frecuente (88,9% de los casos) muy por delante de la esclerosis cutánea, los “puffy hands” u otros, ninguno de los cuales superaba el 5%. Se observaron telangiectasias en el 55,9% de las personas, así como úlceras digitales en el 31,4%. La calcinosis al diagnóstico se presentó en el 15% de los pacientes (15 de 100), mientras que durante el seguimiento se objetivó en 9 sujetos más (24%).

En cuanto a la afectación osteomuscular, estuvo presente en un 45,1% de los casos. Un 52,2% de los sujetos presentaron artralgias durante el estudio. También una proporción importante sufrieron contracturas articulares (37,5%). Fueron poco frecuentes la artritis (10,3%), miopatía (8,8%), roces tendinosos (4,4%) y acroosteolisis (4,4%). En el seguimiento no hubo variaciones relevantes al respecto de estos resultados.

En lo que a sintomatología digestiva se refiere, estuvo presente en un porcentaje muy elevado de personas (90%), fundamentada en la aparición de clínica esofágica en el 50% de los casos, destacando sobre todo la disfagia (37,5%). Menos frecuente fue la presencia de pirosis (32,7%), clínica gástrica (17,3%), intestinal (9,6%) y malabsorción (un caso por hipomotilidad y otro por sobrecrecimiento, frente a los 34 estudiados que no tuvieron).

Un 41,2% presentó alguna afección digestiva objetivable. Mediante pruebas complementarias se demostró esofagitis en algún grado en el 21,5% de los sujetos (n=6), esófago de Barrett en un 3,6%, y en un 14,3% se vieron ectasias vasculares gástricas.

Se realizaron 5 manometrías esofágicas, resultando 2 normales y 3 compatibles con la enfermedad, y algunos esofagogramas (9 normales, 11 hipomotilidad, y un caso de RGE); también fueron realizados tránsitos intestinales, de los cuales 10 fueron normales y en 5 se objetivó disminución de la motilidad. Se encontraron sólo 5 casos con afectación hepática (5,9%): 4 padecieron Hepatitis Autoinmune y el restante Cirrosis Biliar Primaria.

Como afección respiratoria, de los sujetos que presentaron disnea (n=38), un 31,58% era de grado I, un 47,36% de grado II, un 18,42% era de grado III, y solo un 2,63% fueron de grado IV. Durante el seguimiento este número de pacientes se mantuvo similar (n=37).

Aparte de la disnea, lo más frecuente fue la presencia de EPID (48,4%), dejando atrás a otros como los estertores secos (29%), la HTAP (22,6%) o la tos (9,7%). El 79,2% de las radiografías de tórax fueron normales, apareciendo en un 16,9% un patrón intersticial y en un 3,9% otros hallazgos inespecíficos. Al TC torácico, la extensión del patrón intersticial fue de menor del 20% en el 32,7% de los casos, en el 5,8% fue mayor del 20%, y en el resto no objetivó dicha imagen. Otros patrones como los de vidrio esmerilado (24,1%), reticular (14,3%), patrón en panal (7,7%) o la presencia de bronquiectasias (30,8%) fueron poco frecuentes. Dentro de las EPID, un 26,9% fueron etiquetados como Neumonía Intersticial Usual (NIU), mientras que sólo dos pacientes lo hicieron de Neumonía Intersticial No Específica (NINE) (3,9%). La dilatación de la arteria pulmonar se vio en 4 casos (7,7%). Respecto a la evolución de dichos patrones, no hubo variaciones destacables durante el periodo de seguimiento.

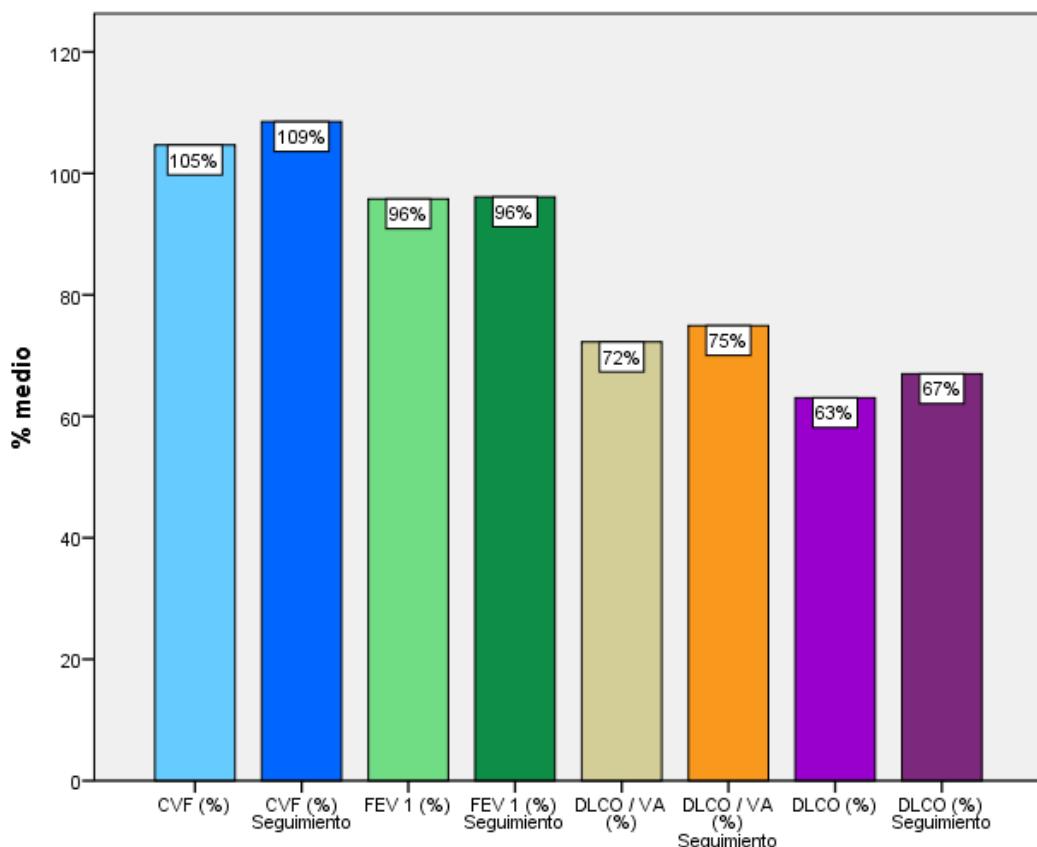


Figura 4. Resultados de las pruebas de función respiratoria al inicio y durante el seguimiento (en porcentaje).

Los resultados de las pruebas de función respiratoria mostraron una CVF media de 2,94 +/- 0,76 litros (104,66 +/- 17,55%) (Figura 4). Para el resto de pruebas en porcentaje el FEV<sub>1</sub> fue de 95,79 +/- 18,36%, la DLCO de 63,05 +/- 30,06%, y el DLCO ajustado por la VA (DLCO/VA = KCO) fue del 72,24 +/- 19,79%. Durante el seguimiento, dichos valores se incrementaron en todas las variables: el CVF fue de 3,07 +/- 0,68 litros (+0,13 litros), CVF% de 108,5 +/- 22,57% (+3,84%), el FEV<sub>1</sub> de 96,12 +/- 20,82% (+0,33%), la DLCO de 67 +/- 18,73% (+3,95%) y la KCO de 74,94 +/- 22,5% (+2,71%).

Un reducido número de sujetos tuvieron alguna manifestación cardiaca (18,4%). Entre las patologías que presentaron en el estudio estuvieron la pericarditis (8,6% de los casos), cardiopatía isquémica (8,5%) o alguna alteración de la conducción (n=1).

A la mayoría de personas le fue realizado como mínimo un ecocardiograma, obteniendo que el 21,1% presentaban disfunción diastólica del VI (todos ellos de grado I), un 5,6% HVI, derrame pericárdico un 8,3%, o dilatación de cavidades derechas un 11,3%. Respecto a la patología valvular, un 18,1% presentó una IM leve, 1,4% moderada y ninguna de intensidad grave, mientras que en lo que a las IT respecta en un 75% de los sujetos se objetivó una afectación leve (en la mayoría de casos asintomática), un 8,3% moderada y sólo un caso fue grave. Durante el seguimiento tampoco hubo variaciones en dichas afecciones.

Se midieron la PAP sistólica, la FEVI y el TAPSE (éste último sólo a 4 sujetos). La PAP sistólica media fue de 31,16 +/- 12,34 mmHg al inicio y de 34,11 +/- 16,1 mmHg posteriormente (+2,95). La FEVI pasó de 63,71 +/- 7,78% de media a 64,66 +/- 6,64% (+0,95%), mientras que el TAPSE disminuyó de 18 +/- 4,32 a 12,27 +/- 9,59 (-5,78)\*<sup>1</sup>.

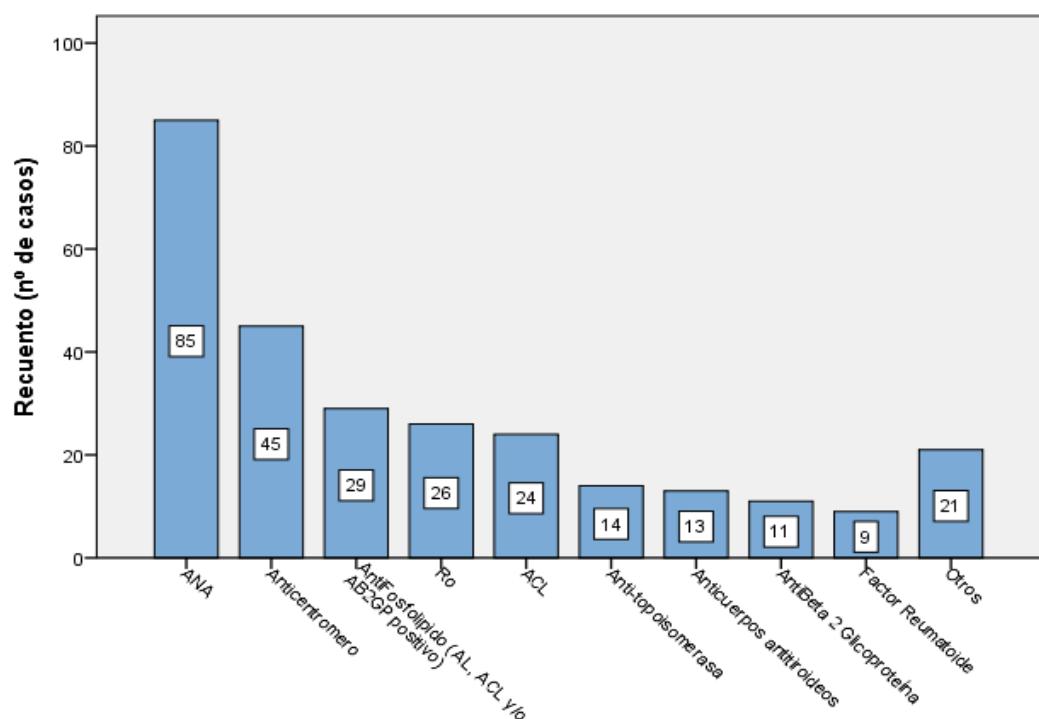
Al 91,26% le fue realizada al menos una capilaroscopia, en los cuales un 5,3% fueron normales, un 61,7% presentó un patrón activo (caracterizado por la presencia de megacapilares y hemorragias), un 31,9% un patrón lento (con el predominio de pérdida vascular), y un 1,1% algún otro resultado, no mostrándose diferencias significativas entre ambos patrones principales.

Solamente dos pacientes (2% del total) presentaron patología renal, de los cuales uno fue una Crisis Renal Esclerodérmica, que posteriormente evolucionó hacia Insuficiencia renal (Cr = 2.0). El Sistema Nervioso Periférico se afectó en un 8% de los casos, apareció patología tiroidea en un 21% (19,7% hipotiroidismo vs 1,3% hipertiroidismo), y Síndrome Seco en el 36,3% de los sujetos. Hubo 6 pacientes que presentaron neoplasias conocidas (5,82%): 5 fueron adenocarcinomas (mama -x3-, pulmón u origen desconocido) y uno fue hematológico.

Los ANA (Figura 5) fueron positivos en el 83,3% de los pacientes, con un alto porcentaje de patrón moteado (45,3%) a la IFI, seguido del centromérico (26,7%), el homogéneo y el nucleolar (15,1% y 11,6%, respectivamente), y mucho menor el mixto nucleolar/moteado (1,2%). Respecto a los títulos de los mismos, los más frecuentes fueron el 1/160 (35,7%) y el 1/320 (26,2%).

---

\*<sup>1</sup>Los hallazgos de la TAPSE se corresponden con alteraciones funcionales del ventrículo derecho, si bien no son muy valorables debido a su bajo número de realizaciones, sólo 4, en 3 de los cuales ya tenían una HTP severa conocida.



**Figura 5. Presencia de anticuerpos (en número absoluto de casos).**

No hubo grandes diferencias entre la presencia o no de ACA (54,2% positivos) o AAF (33,3%), estos últimos sobre todo en base a los anti-Cardiolipina (20,7% IgM positivos, 5,7% IgG, 1,1% IgG e IgM, siendo negativo en un 72,4%), ya que el Anticoagulante Lúpico y los anti-Beta-2-GP sólo lo fueron en el 20% y en el 16,2%, respectivamente.

El resto de anticuerpos se presentó en un número limitado de casos, siendo positivos los anti-Ro en el 27,1%, anti-Tiroideos en el 26%, Factor Reumatoide en un 16,1%, anti-Topoisomerasa I en el 14,7%. Ya muy infrecuente fue la positividad en los anti-PmSCL (8,3%), AMA (6%), anti-RNP (5,2%), anti-Sm (3,1%) y anti-La (1%, n=1).

Dentro de los anti-Tiroideos, de los 12 casos que hubo de hipo o hipertiroidismo, en 6 de ellos fueron positivos, mientras que sólo en un 17,9% de los que no presentaban patología tiroidea estuvieron presentes ( $p=0,041$ ). Mención aparte requieren los anti-CCP, de los cuales un 20% fueron positivos, pero sólo se realizó su determinación en 5 ocasiones (un positivo), y los anti-RNA pol III, con 17 negativos de otros tantos realizados.

15 pacientes han fallecido del estudio, lo que se corresponde con un 14,6% de los sujetos de la muestra. Las causas de dichos éxitus fueron muy variadas, estando presente algún tipo de afección cardiaca, pulmonar o digestiva en el 78,5% de los casos. De todas ellas, en 9 (60%) dicha muerte se etiquetó como relacionada con la propia enfermedad, mientras que en 5 de los casos no tuvo ninguna relación aparente y en un caso se desconoce la causa del éxodo. La media global de supervivencia fue de 22,13 años (IC95% 13,01-31,26) desde el inicio de la enfermedad.

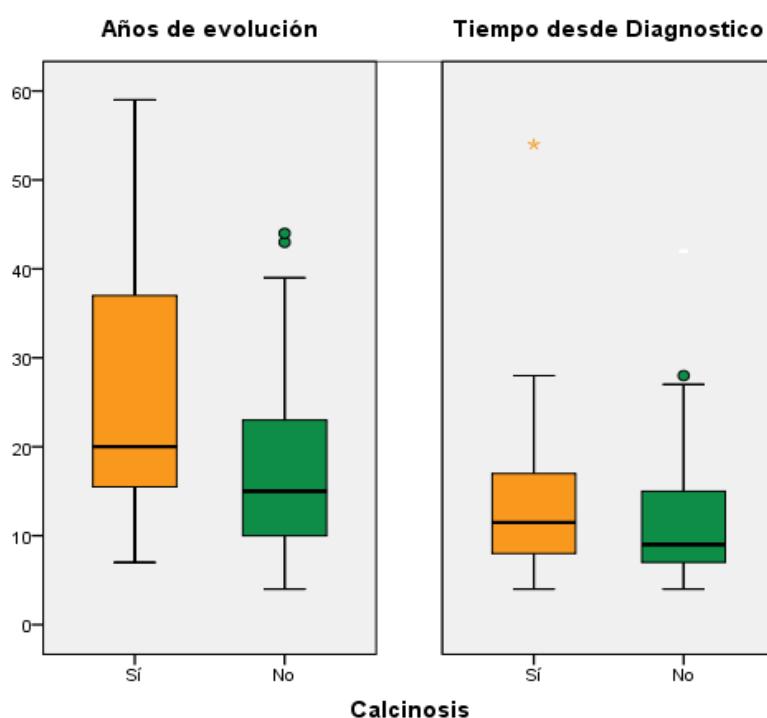
### **Calcinosis frente a no calcinosis**

Si comparamos las poblaciones que presentaron calcinosis en algún momento del estudio (ya sea al inicio de mismo o durante el seguimiento) frente a las que no, no existen diferencias significativas en cuanto al sexo ni a la edad de los sujetos, ni en la edad media al diagnóstico ( $p>0,05$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1. Características demográficas**

	CON CALCINOSIS	SIN CALCINOSIS	P	OR
Edad media (en años)	65,04	65,05	0,972	
Sexo				0,97 (0,24-3,86)
Hombres	12,50%	12,80%		
Mujeres	87,50%	87,20%	0,967	
<b>Años de evolución media</b>	26,08	16,94	<b>0,002</b>	
Tº medio desde Dx (en años)	14,25	11,92	0,233	
Hábito tabáquico				
Fumadores	18,20%	21,20%		
Exfumadores	27,30%	25%		0,951
No fumadores	54,50%	53,80%		

Sí que las hay si nos atenemos a los años desde el inicio de la enfermedad, siendo más frecuente la aparición de calcinosis en aquellos pacientes de más años de evolución: en los pacientes con calcinosis fueron de 26,08 años de media mientras que los que no la tenían era de 16,94 años ( $p=0,002$ ) (Figura 6). En el tiempo transcurrido desde el diagnóstico no las hubo (14,25 años vs 11,92 años,  $p=0,233$ ), como tampoco en cuanto al mes de inicio de la enfermedad, siendo Enero en porcentajes similares en ambos grupos ( $p=0,554$ ).

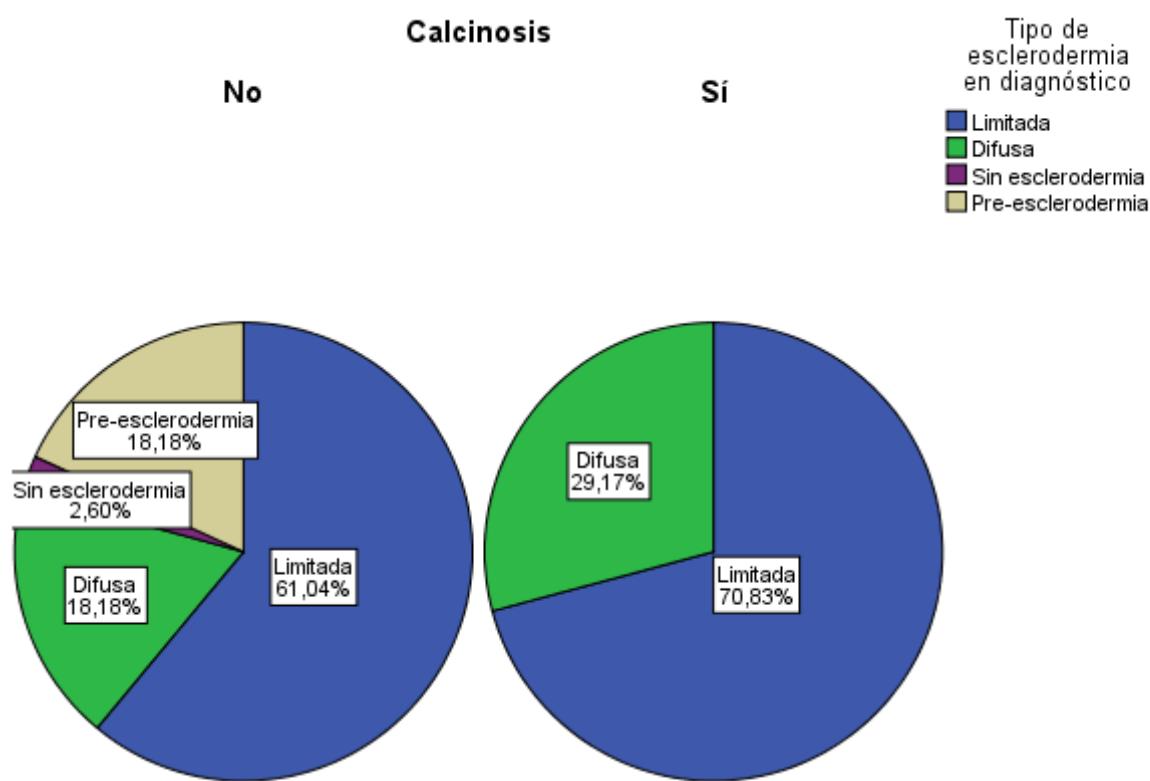


**Figura 6. Tiempo de evolución y desde el diagnóstico de los pacientes con y sin calcinosis (en años)**

No se vieron diferencias significativas entre los grupos respecto a la HTA ( $p=0,989$ ) o al tabaquismo ( $p=NS$ ) que sugieran relación con la aparición de lesiones calcinóticas.

#### **Manifestaciones clínicas**

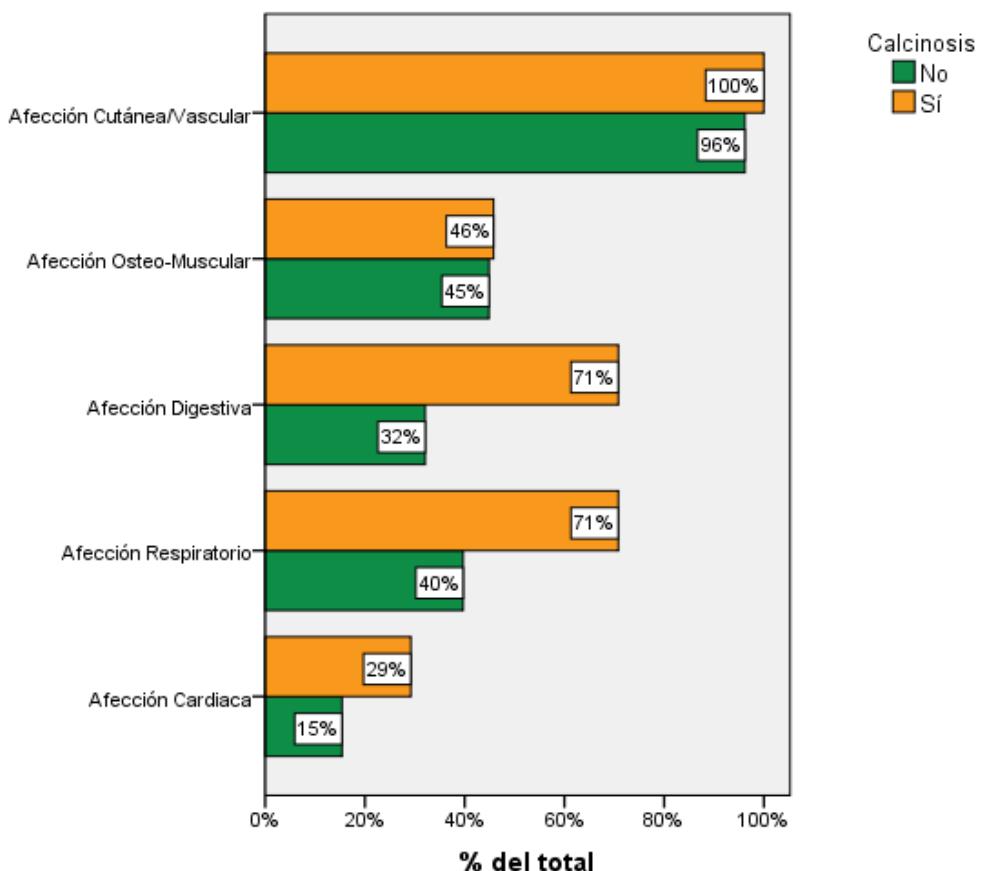
Los pacientes con calcinosis presentaban unas tasas similares de esclerodermia limitada (70,8% vs 61%) y difusa (29,2% vs 18,2%) al diagnóstico frente a los que no la tenían ( $p=0,550$ ), pero ninguno de los sujetos con calcinosis presentaba la forma de pre-esclerodermia que sí aparecía los otros (Figura 7). Este resultado fue paralelo al tipo de esclerodermia en el seguimiento, donde tampoco hubo significación entre las dos primeras ( $p=0,541$ ), pero sí en la pre-esclerodermia.



**Figura 7. Tipo de esclerosis sistémica al diagnóstico y al final del seguimiento en los pacientes sin y con calcinosis (en porcentaje).**

Los resultados obtenidos en cuanto a las manifestaciones clínicas están recogidos en la Figura 8 y en la Tabla 2.

No se encontraron diferencias significativas en la manifestación inicial de la enfermedad, siendo el Raynaud el más frecuente con mucha diferencia. Tampoco se diferenciaron en la afección cutánea-vascular ni osteomuscular (ambas  $p>0,05$ ).



**Figura 8. Afectación por sistemas en función de la presencia o no de calcinosis (en porcentaje).**

De una forma más concreta, en los pacientes con calcinosis se encontraron con una frecuencia significativamente mayor úlceras digitales tanto al diagnóstico (58,3% vs 23,1%,  $p=0,001$ ) como tras el seguimiento ( $p=0,004$ ), así como de telangiectasias (87,5% vs 46,2%,  $p<0,001$ ), acroosteolisis (20% vs 0%,  $p=0,009$ ) y contracturas articulares (59,1% vs 32,7%,  $p=0,035$ ). Por el contrario, el fenómeno de Raynaud, artralgias, artritis, miopatías y roces tendinosos aparecieron en proporciones comparables en ambas subpoblaciones ( $p>0,05$ ).

Los pacientes con calcinosis presentaron una significativa mayor sintomatología digestiva (70,8% vs 32,1%,  $p=0,001$ ), fundamentada en la disfagia (92,3% vs 17,1%,  $p<0,001$ ), pirosis (61,5% vs 22,2%,  $p=0,016$ ), así como en la esofagitis (50% vs 0%,  $p=0,002$ ) e hipomotilidad en el esofagograma (30,4% vs 7,7%,  $p=0,028$ ) respecto a los que no tenían calcinosis. En el resto de manifestaciones no se encontraron diferencias relevantes ( $p>0,05$ ).

También estos pacientes presentaron una importante afectación del aparato respiratorio (70,8% vs 39,7%,  $p=0,008$ ). Tanto la EPID como la HTAP fueron significativamente más frecuentes en los sujetos con calcinosis (87,5% vs 34,8%  $p<0,001$  y 50% vs 13%  $p=0,005$  respectivamente), como también se encontró con mayor frecuencia la presencia de disnea (73,9% vs 36,4%,  $p=0,001$ ), estertores secos (56,3% vs 19,6%,  $p=0,010$ ) y patrón intersticial en la radiografía de tórax respecto al patrón normal (29,2% vs 10,9%,  $p=0,034$ ) (pero sin diferencias significativas en cuanto a la extensión radiológica de dicho patrón,  $p=0,321$ ), así como los hallazgos en tomografía computerizada de NIU (50% vs 14,7%,  $p=0,010$ ) y dilatación de la arteria pulmonar (27,8% vs 2,9%,  $p=0,015$ ).

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas**

	CON CALCINOSIS	SIN CALCINOSIS	P	OR (IC 95%)
<b>TIPO ESCLERODERMIA AL DIAGNÓSTICO</b>				
Limitada	70,80%	61%		
Difusa	29,20%	18,20%	0,55	
Pre-esclerodermia	–	18,20%	–	
Sin-esclerodermia	–	2,60%	–	
<b>AFFECCIÓN CUTÁNEO-VASCULAR</b>				
Fenómeno de Raynaud	100%	94,90%	0,57	–
<b>Úlceras digitales</b>	58,30%	23,10%	<b>0,001</b>	<b>4,67 (1,77-12,28)</b>
<b>Telangiectasias</b>	87,50%	46,20%	<b>&lt;0,001</b>	<b>8,17 (2,25-29,64)</b>
<b>AFFECCIÓN OSTEO-MUSCULAR</b>				
Artralgias	53,30%	51,90%	0,919	1,04 (0,42-2,61)
<b>Acroosteolisis</b>	20%	0%	<b>0,009</b>	–
<b>Contracturas articulares</b>	59,10%	32,70%	<b>0,035</b>	<b>2,97 (1,06-8,32)</b>
<b>AFFECCIÓN DIGESTIVA</b>	<b>70,80%</b>	<b>32,10%</b>	<b>0,001</b>	<b>5,15 (1,89-14)</b>
<b>Esofagitis</b>	50%	0%	<b>0,002</b>	–
<b>Esofagograma</b>				
<b>Normal</b>	4,3% (n=1)	15,4% (n=8)		
<b>Hipomotilidad</b>	30,4% (n=7)	7,7% (n=4)	<b>0,028</b>	
<b>Disfagia</b>	92,30%	17,10%	<b>&lt;0,001</b>	58 (6,29-534,73)
<b>Pirosis</b>	61,50%	22,20%	<b>0,016</b>	5,6 (1,43-21,95)
Clínica gástrica	20%	16,20%	0,706	1,29 (0,28-6,01)
Clínica intestinal	20%	5,40%	0,137	4,38 (0,65-29,41)
Hepática	12,50%	3,80%	0,141	3,57 (0,67-19,01)
<b>AFFECCIÓN RESPIRATORIA</b>	<b>70,80%</b>	<b>39,70%</b>	<b>0,008</b>	<b>3,68 (1,37-9,91)</b>
<b>Disnea</b>	73,90%	36,40%	<b>0,001</b>	<b>4,96 (1,75-14,03)</b>
Tos	12,50%	8,70%	0,643	1,5 (0,25-9,09)
<b>Estertores secos</b>	56,30%	19,60%	<b>0,01</b>	<b>5,29 (1,55-18,04)</b>
<b>EPID</b>	87,50%	34,80%	<b>&lt;0,001</b>	<b>13,13 (2,65-65,08)</b>
<b>HTAP</b>	50%	13%	<b>0,005</b>	<b>6,67 (1,81-24,53)</b>
<b>Patrón intersticial en Rx tórax</b>	29,20%	10,90%	<b>0,034</b>	–
Bronquiectasias	27,80%	32,40%	0,734	0,8 (0,23-2,83)
<b>Patrón NIU</b>	50%	14,7%	<b>0,01</b>	<b>5,8 (1,54-21,81)</b>
<b>Art. Pulmonar dilatada</b>	27,80%	2,90%	<b>0,015</b>	<b>12,69 (1,35-119,33)</b>
<b>AFFECCIÓN CARDIACA</b>	<b>29%</b>	<b>15,40%</b>	<b>0,143</b>	2,27 (0,77-6,63)
Pericarditis	17,60%	4,90%	0,114	4,18 (0,63-27,67)
Cardiopatía isquémica	11,80%	7,10%	0,62	–
Alteración de la conducción	0%	2,5% (n=1)	1	–
Disfunción diastólica VI	17,40%	22,90%	0,759	0,71 (0,2-2,52)
<b>OTRAS</b>				
Crisis Renal Esclerodérmica	4,2% (n=1)	1,3% (n=1)	0,417	–
Afección SNP	18,20%	3,80%	0,057	5,67 (0,96-33,62)
Patología tiroidea	26,10%	18,90%	1	–
Síndrome de Sjögren	33,30%	37,20%	0,732	0,85 (0,32-2,22)
Neoplasias	4,2% (n=1)	6,4% (n=5)	1	–
Patrón capilaroscopias:				
Patrón Lento	33,30%	31,40%		
Patrón Activo	66,70%	60%	0,927	
Otros	0%	8,60%		

Por el contrario, no hubo diferencias intergrupos en la presencia de tos (12,5% vs 8,7%,  $p=0,643$ ) ni de otros patrones radiológicos (vidrio esmerilado, en panal, reticular, etc.) (todos  $p>0,05$ ).

En las pruebas de función respiratoria (Figura 9 y Tabla 3) los pacientes con calcinosis se encontraron valores menores en la FEV1% al inicio del estudio (87,83% vs 98,78%,  $p=0,020$ ), y en la KCO% y la DLCO% tanto al inicio (ambos 56,4% vs 78%,  $p<0,001$  y  $p=0,018$ , respectivamente) como durante el seguimiento (62,3% vs 81,9%  $p=0,018$  y 55,5% vs 73,3%  $p=0,009$ ), en todos los casos mayores del 10%.

En el resto (CVF, CVF%, FEV1% en seguimiento) no se encontraron diferencias entre los grupos, como tampoco las hubo en la variación de las mismas comparando los valores del final del seguimiento respecto al inicio ( $p>0,05$ ).

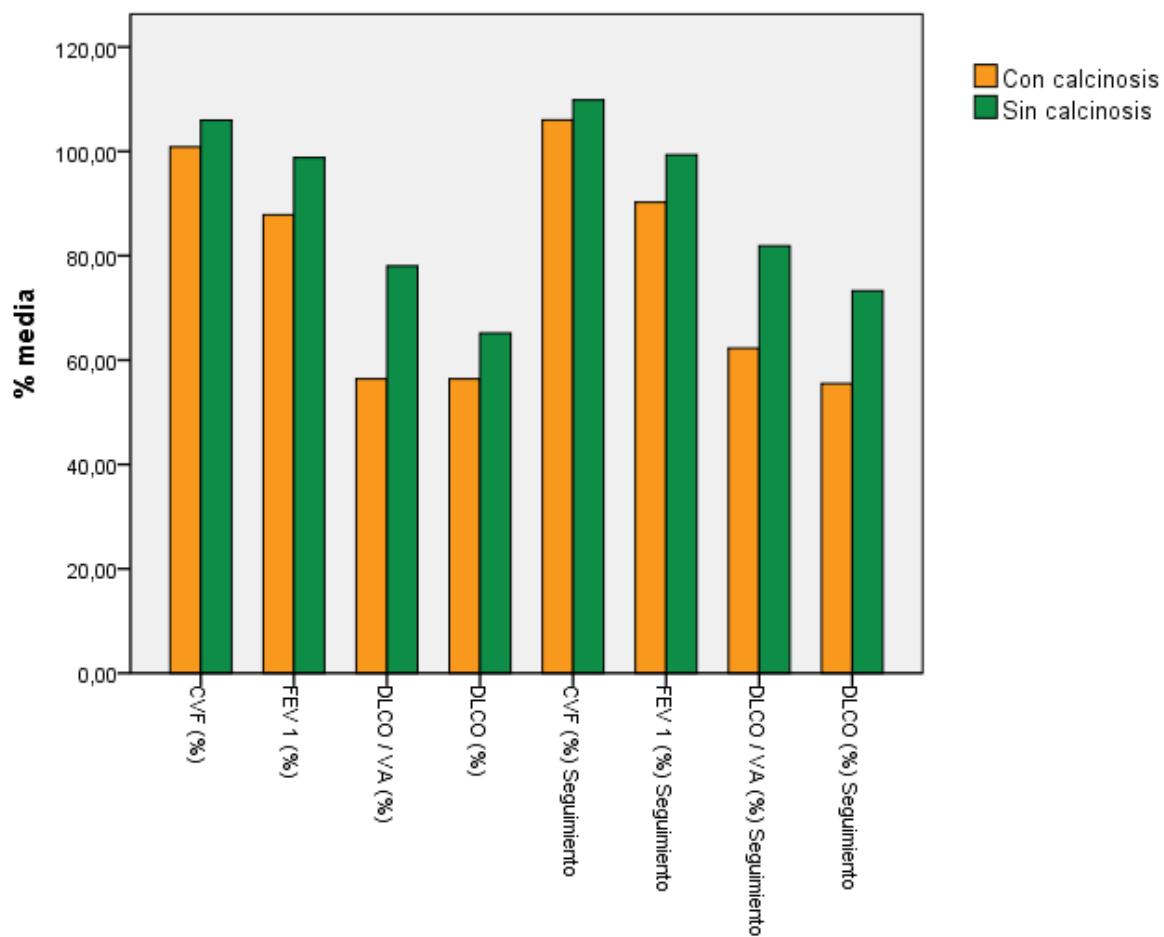


Figura 9. Resultados de las pruebas de función respiratoria en los pacientes con y sin calcinosis (en porcentaje)

**Tabla 3. Pruebas de función respiratoria**

	CON CALCINOSIS	SIN CALCINOSIS	P
CVF media (L)	2,79	2,99	0,301
CVF% media	100,86%	105,97%	0,278
<b>FEV1% media</b>	87,83%	98,78%	<b>0,02</b>
<b>KCO% media</b>	56,41%	78,04%	<b>&lt;0,001</b>
<b>DLCO% media</b>	56,39%	78,04%	<b>0,018</b>
CVF (L) Sgto media	2,88 L	3,17 L	0,245
CVF% Sgto media	106%	109,86%	0,557
FEV1% Sgto media	90,25%	99,32%	0,204
<b>KCO% Sgto media</b>	62,25%	81,86%	<b>0,018</b>
<b>DLCO% Sgto media</b>	55,50%	73,27%	<b>0,009</b>
Variación media CVF	↑ 1%	↓ 0,85%	0,631
Variación media CVF%	↑ 3,78%	↑ 2,17%	0,444
Variación media FEV1%	↑ 12,85%	↓ 0,43%	0,345
Variación media KCO%	↑ 12,28	↑ 10,44%	0,763
Variación media DLCO%	↓ 3,51%	↓ 2,65%	1

Respecto a la afección cardiaca, esta fue ligeramente superior la de los pacientes con calcinosis (29,2%) frente a los que no la presentaron (15,4%), sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,143$ ). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa (todas  $p >0,05$ ), siendo las de mayor proximidad la pericarditis (60% de los pacientes con calcinosis frente al 40% en los no calcinóticos), la IM ligera (53,8% vs 46,2%), y la dilatación de cavidades derechas al inicio del estudio (62,5% vs 37,5%, en 5 y 3 pacientes respectivamente), las cuales fueron ligeramente más frecuentes en los sujetos con calcinosis ( $p=NS$ ).

En cuanto a los resultados ecocardiográficos (Tabla 4), en el TAPSE no hubo variación entre presentar o no calcinosis (16,67 -n=3- vs 22 -n=1-,  $p=0,500$ ), pero en los pacientes calcinóticos la PAP sistólica fue significativamente mayor (36,45 vs 28,88,  $p=0,033$ ) y la FEVI menor (60,48% vs 65,22%,  $p=0,032$ ) (Figura 10).

**Tabla 4. Resultados del Ecocardiograma**

	CON CALCINOSIS	SIN CALCINOSIS	P
<b>PAP sistólica media (en mmHg)</b>	36,45 mmHg	28,88 mmHg	<b>0,033</b>
<b>FEVI % media</b>	60,48%	65,22%	<b>0,032</b>
TAPSE media	16,67 (n=3)	22 (n=1)	0,5
PAP sistólica Sgto media (en mmHg)	38,63 mmHg	31,77 mmHg	0,13
FEVI % Sgto media	64%	65%	0,27
TAPSE Sgto media	17,33 (n=3)	7,2 (n=3)	0,4
Variación media PAP sistólica	↑ 2,29%	↑ 7,98%	0,506
Variación media FEVI %	↑ 3,36%	↑ 1,08%	0,369
Variación media TAPSE	↑ 6,67% (n=2)	↓ 18,18% (n=1)	0,667

Como ocurría en las PFRs, las variaciones entre el inicio y el final del estudio fueron intrascendentes en las tres variables objetivadas en esta prueba.

La proporción entre capilaroscopia normal y alterada, así como entre presentar patrón lento respecto al activo, fueron semejantes ( $p>0,05$ ). También lo fueron en lo que se refiere a la afectación renal (4,2% vs 1,3%,  $p=0,417$ ), tiroidea (26,1% vs 18,9%,  $p=0,532$ ), de SNP (18,2% vs 3,8%,  $p=0,057$ ), Síndrome Seco (33,3% vs 37,2%,  $p=0,732$ ) o neoplasias (4,2% vs 6,4%,  $p=1$ ).

### *Anticuerpos* (Tabla 5)

	CON CALCINOSIS	SIN CALCINOSIS	P	OR
ANA +	95,80%	79,50%	0,067	5,94 (0,74-47,33)
ACA +	45,50%	57,40%	0,336	0,62 (0,23-1,65)
AntiScl70 +	8,30%	16,90%	0,506	0,45 (0,09-2,16)
AntiRo +	41,70%	22,20%	0,063	2,5 (0,94-6,68)
AntiPM-SCI +	0%	13,30%	0,511	-
AntiRNP +	4,20%	5,60%	1	0,74 (0,08-6,96)
<b>AntiFosfolipido +</b>	<b>52,20%</b>	<b>25,40%</b>	<b>0,018</b>	<b>3,21 (1,2-8,6)</b>
<b>AntiCardiolipina +</b>	<b>50,00%</b>	<b>20,00%</b>	<b>0,007</b>	<b>4 (1,42-11,24)</b>

Los únicos anticuerpos en los que se encontraron diferencias fueron en los anticuerpos anti-Fosfolípido, que fueron positivos con mayor frecuencia en los pacientes con calcinosis respecto a los que no la tenían ( $p=0,018$ ). Dentro de ellos, sólo fueron significativamente superiores los anti-Cardiolipina ( $p=0,007$ ), siendo los anti-Beta2GP y el Anticoagulante Lúpico similares ( $p>0,05$ ).

### *Supervivencia*

De los 15 éxitus que han sido objetivados en el estudio, 7 correspondían a pacientes con calcinosis, no encontrándose diferencias significativas en las causas de dichos éxitus ( $p=0,254$ ) ni en la relación con la enfermedad ( $p=NS$ ). Atendiendo a las causas, la de mayor frecuencia en los pacientes con calcinosis es la digestiva relacionada con la enfermedad ( $n=3$ ), seguida de la pulmonar también relacionada ( $n=2$ ), mientras que los que no presentaron calcinosis no tuvieron ninguna muerte por patología digestiva, pero tuvieron un mayor número de muertes por causa respiratoria ( $n=3$ ).

Los años de supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad de los pacientes con calcinosis tuvieron una media de 32,14 (IC95% 19,20 – 45,09) mientras que en los que no la presentaron fue de 13,38 (IC95% 3,55 – 23,20), considerándose estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,038$ ) y por tanto teniendo los pacientes con calcinosis una supervivencia considerablemente mayor (Figura 10).

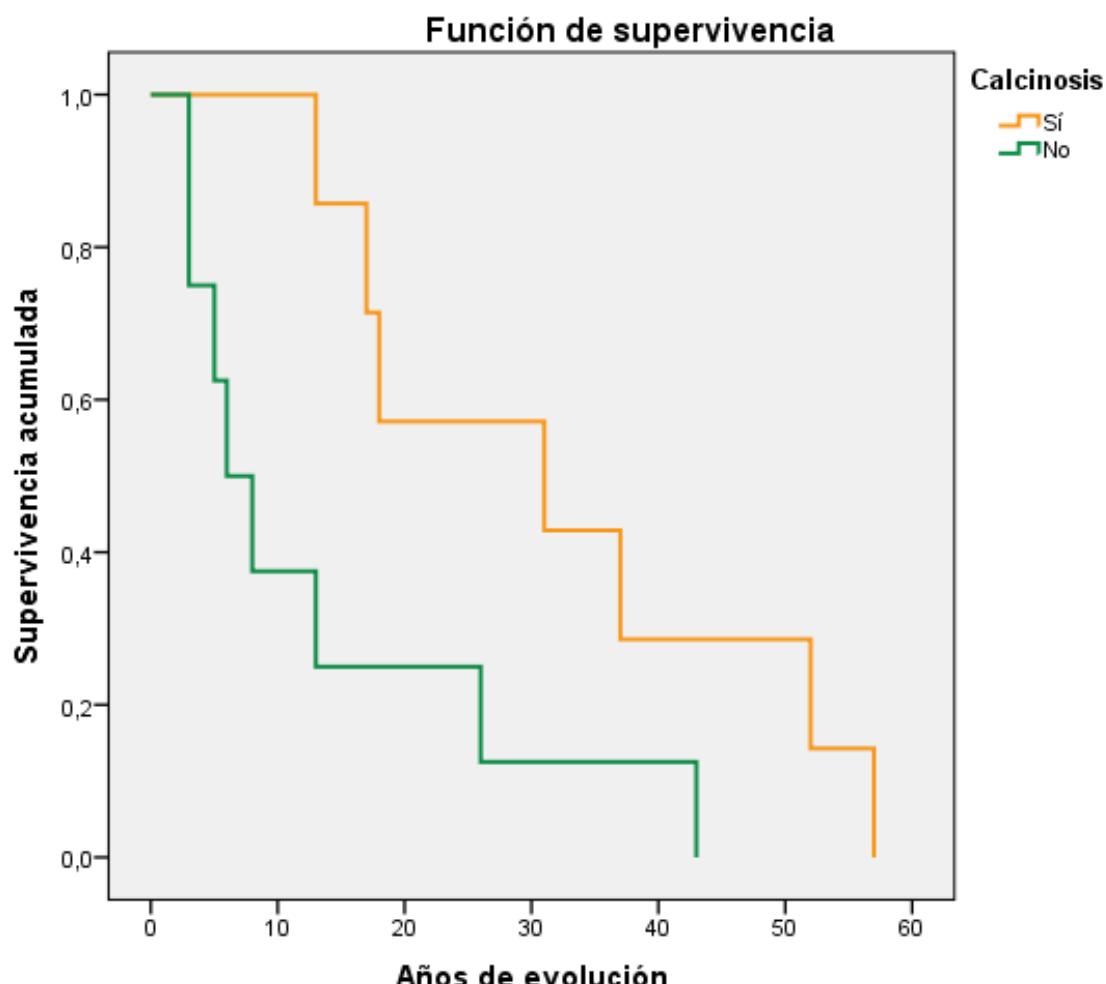


Figura 10. Curvas de supervivencia de los pacientes con y sin calcinosis.

## DISCUSIÓN

En este estudio observacional retrospectivo sobre 103 personas diagnosticadas de esclerosis sistémica tratamos de analizar diferencias demográficas, clínicas, inmunológicas y en términos de supervivencia entre aquellos en los que se ha objetivado la presencia de calcinosis en algún momento frente a los que no. Se trata de un estudio original, ya que en la literatura no están claramente analizadas las asociaciones entre calcinosis y otras manifestaciones y perfiles de los pacientes con esclerodermia, en el que se ha encontrado calcinosis en el 24% de los pacientes y una asociación con manifestaciones sobre todo de tipo cutáneo, osteomuscular, esofágico y respiratorio que pueden considerarse interesantes de cara a futuros trabajos, así como una mayor supervivencia que también deberá estudiarse con mayor profundidad.

La frecuencia con la que se presenta la calcinosis varía según las series revisadas, pero que por lo general ha sido descrita en porcentajes semejantes a los obtenidos en nuestro trabajo, en torno al 20-25%<sup>5, 8, 10, 11, 16</sup>. No se ha tenido en cuenta la localización de la calcinosis, pero otros estudios han demostrado su mayor frecuencia en manos (sobre todo el pulgar) y pies, con igual afectación en ambas extremidades<sup>17</sup>.

Estos valores pueden variar en función del criterio usado para considerar la presencia de la enfermedad: en la mayoría (incluido el presente) ha sido diagnosticada por los síntomas y exploración física, mientras que en otros en los que posteriormente se ha hecho empleo de técnicas de imagen la prevalencia ha aumentado hasta en un 40%<sup>18</sup>. Esto denota que en muchos de los sujetos la frecuencia de esta patología subyacente en realidad puede ser mucho mayor que la expresada clínicamente, de modo que la prevalencia de los depósitos puede estar infraestimada en este estudio.

Es lógico pensar que cuantos más años transcurran de enfermedad mayor probabilidad hay de la aparición de patología, incluida la calcinosis, de ahí su mayor presencia cuanto mayor tiempo de evolución. Esto concuerda con los estudios analizados al respecto<sup>16, 18, 15</sup>, y es lógico pensar por tanto que la calcinosis no es un buen marcador de enfermedad precoz de la esclerodermia. Además, se observa un aumento de la frecuencia durante el seguimiento en un 9%, datos que pueden apoyar lo anterior, pero que se hallan en contraposición a lo obtenido en el estudio<sup>4</sup>, donde no se demuestra un aumento de la incidencia tras 10 años de seguimiento. No existe evidencia de que algún tratamiento evite la aparición de calcinosis o el progreso de la enfermedad, y sólo el desbridamiento quirúrgico (y el láser con CO<sub>2</sub> en lesiones pequeñas superficiales) pueden eliminarla, aunque sólo temporalmente<sup>9</sup>.

La afectación no se ha visto modificada en cuanto a la edad o el sexo, hechos ya reportados por otros análisis<sup>16</sup>. La enfermedad alcanza su pico máximo de aparición entre la 4<sup>a</sup> y la 5<sup>a</sup> décadas; la inexistencia de algún caso de esclerodermia diagnosticado por debajo de los 20 años nos orienta a confirmar la rareza de la enfermedad en los niños<sup>3, 5, 18, 19</sup>, pese a que en algunas series se habla de hasta un 10% de aparición por debajo de los 20 años<sup>20</sup>.

El estatus tabáquico no se asocia a la aparición de calcinosis, pese a que podría pensarse que éste empeoraría el daño vascular y con ello aumentar la hipoxia tisular que la desencadenaría.

La frecuencia respecto al tipo de esclerodermia que encontramos se mantiene en consonancia con los valores encontrados en estudios anteriores. Sin embargo, en una gran parte de ellos hay una relación directamente proporcional entre la presencia de calcinosis y la forma limitada de la enfermedad<sup>2, 7, 10, 11, 14</sup>, resultados con los que nuestro análisis no concuerda, pero sí lo hace con otros en los que se presenta en proporciones similares entre las formas limitada y difusa<sup>4</sup>. Por otro lado también ha sido reportado la escasa presencia de lesiones calcinóticas en los subtipos pre-esclerodermia y *sin*-esclerodermia, no encontrándose ninguno en nuestro análisis.

La primera manifestación ha sido el Raynaud en ambos subgrupos en torno a un 90% de los casos, y dado que éste aparece desencadenado entre otras cosas por el frío es lógico pensar en que sea motivo de consulta en un gran número de ocasiones. Esto explicaría el por qué más de la mitad de los casos fueron diagnosticados entre Diciembre y Febrero.

Hemos demostrado la relación de lesiones calcinóticas con las úlceras digitales, confirmando así los hallazgos hechos por otros autores<sup>9, 11, 15</sup>. Las úlceras digitales en la esclerodermia pueden aparecer de 3 formas: en pulpejos de los dedos (isquémicas), en superficies de extensión de articulaciones (por adelgazamiento y tracción de la piel) y sobre calcinosis.

Aunque la asociación encontrada no implique causalidad, una explicación a la aparición de ulceraciones podría ser el mencionado acúmulo de depósitos cálcicos en piel; de hecho, el 8-12% de las ulceras tienen un proceso de calcinosis subyacente que tiende a su cronificarlas<sup>2</sup> y que requiere su tratamiento para unas mayores tasas de éxito en su curación. Hay estudios que apoyan el tratamiento con Bosentan (antagonista de la endotelina) para prevenir su aparición<sup>21</sup> pero no para curarlas una vez instauradas<sup>22</sup>. En nuestro estudio se ha observado su presencia en un tercio de los casos, lo cual es bastante más baja que en otros analizados<sup>23, 24</sup>. Esta variación no es un hecho aislado, sino que se ha dado en otros estudios también, lo cual puede deberse a la complicación que supone su definición como tal: un trabajo sobre 1.614 úlceras digitales en pacientes con esclerodermia destaca que definir como tal una úlcera digital puede resultar difícil y complejo<sup>25</sup>. Las telangiectasias han aparecido en casi todos los casos en los que había lesiones calcinóticas (OR 8,17, IC95% 2,25 – 29,64), sobre todo dentro del ya mencionado síndrome CREST.

En cuanto a la afectación osteoarticular, en términos globales no ha habido una reseñable mayor afección en los sujetos con calcinosis. Hay que tener en cuenta que la acroosteolisis sólo la han presentado 3 pacientes y los 3 con calcinosis, por lo que es conveniente ser conservador a la hora de hipotetizar con una posible relación con la calcinosis. Un estudio realizado en 2012 por Johnstone et al.<sup>26</sup> trató de demostrar dicha relación, no alcanzando conclusiones claras pese a vislumbrarse cierta asociación, sobre todo con calcinosis considerada severa y distal objetivada por radiodiagnóstico. Si aumentáramos el tamaño de nuestra muestra, probablemente pudieramos definir mejor esta correlación.

Es importante conocer que la calcinosis se asocia a contracturas en flexión de las articulaciones a las que afecta de forma subyacente<sup>2</sup>, resultados que concuerdan con los obtenidos en nuestro análisis (OR 2,97 IC95% 1,06 – 8,32). En esta misma línea, podríamos pensar que dentro de la baja prevalencia de los roces tendinosos debería estar aumentada en los pacientes con calcinosis, pero la diferencia resulta mínima (6,7% vs 3,7%).

No hay demasiados estudios que hayan analizado de forma concreta la asociación directa entre la calcinosis y la afectación de órganos internos. Nuestros resultados informan una mayor afectación tanto de los aparatos digestivo y respiratorio en estos pacientes. La gran afectación esofágica puede encontrarse tanto en el contexto del síndrome CREST y la forma limitada<sup>4</sup>, como asociado a la forma difusa de la enfermedad como muestran algunos estudios<sup>27</sup>, apareciendo patología digestiva en proporciones similares en ambas formas<sup>28, 29</sup>.

Es preciso señalar también que se encuentran en muchas ocasiones grandes diferencias entre la sintomatología clínica y los resultados de las pruebas objetivas<sup>30</sup>, por lo que en el caso de querer analizar con exhaustividad la enfermedad digestiva muestral, se deberían realizar un mayor número de pruebas complementarias diagnósticas de cara a igualar la clínica subjetiva con la verdadera afectación.

A nivel global en la muestra nos encontramos con unos valores de la CVF normales (pese a que en esta enfermedad es común encontrarlos disminuidos debido a esa restricción que provoca<sup>1</sup>), con una limitación moderada de la capacidad de difusión, tanto la DLCO como corregida por el VA (KCO).

Dicha corrección no provoca un gran aumento de los valores de la capacidad de difusión, luego podemos interpretar que la ventilación es adecuada, por lo que predominaría el factor vascular<sup>31</sup>. La leve mejora en todos los valores durante el seguimiento es difícilmente explicable, ya que los tratamientos en estadios tempranos han demostrado reducir la progresión de la enfermedad pulmonar en términos generales, pero no de mejorar la función postdiagnóstico<sup>5</sup>.

La mayor presencia tanto de HTP como de EPID puede ser directa o indirectamente responsable de los también más frecuentes estertores secos, aparición de disnea y dilatación de la arteria pulmonar, así como de los valores significativamente menores en la FEV1%, la DLCO y la KCO en los sujetos con lesiones de calcinosis. Estos datos hacen suponer una mayor afectación visceral respiratoria (aparte de digestiva) en estos pacientes, demostrando además que dichas afecciones no siempre andan ligadas a un determinado subtipo de la enfermedad, típicos de otros estudios<sup>3, 4, 5</sup>. También cabe la posibilidad que los pacientes con calcinosis, al llevar más tiempo de evolución, le haya dado más tiempo de aparecer a otras manifestaciones orgánicas.

Esta clínica se acompaña solamente en un número pequeño de casos con repercusión cardiaca. Los resultados ecocardiográficos respecto a la PAP sistólica son congruentes con la presencia de HTAP<sup>32</sup> a la par que nos encontramos con unos valores de la FEVI en ambas muestras dentro de la normalidad, lo que junto con la bajísima prevalencia de HVI, denota una escasa afectación del ventrículo izquierdo en la esclerodermia, aspecto muy discutido a lo largo de la literatura<sup>33</sup>.

Si hablamos de la afectación renal, ésta ha sido mucho menor que en otras revisiones<sup>3, 14, 18, 27</sup>. Además de factores genéticos y/o ambientales que puedan influir al respecto, en dicha discrepancia con estos estudios (añadida a la coincidencia con otros del sur de Europa) pueden influir ciertas condiciones climáticas potencialmente relevantes en el desarrollo de esta complicación, además de una documentada mayor vigilancia de estos enfermos y uso generalizado de IECAs.

En cuanto a lo que el perfil inmunológico destaca la alta frecuencia de anticuerpos antifosfolípido (32%). Un estudio de 2005 por Assous et al.<sup>34</sup> analizó la prevalencia y la significación clínica de estos anticuerpos en la esclerosis sistémica, comparándolos con otras patologías reumáticas como el LES, concluyendo que la presencia en esta enfermedad era baja (14% de los ACL y 5% de los AntiBeta2GP) pero relacionada con el daño pulmonar y endotelial, y otro estudio lo relacionaba con una forma de esclerodermia más severa<sup>35</sup>. Estos valores son menores que los obtenidos en nuestro análisis; sin embargo, otro estudio de 2013, aparte de corroborar dichos datos, presentó unos porcentajes similares a los obtenidos en el nuestro en cuanto a los anticuerpos citados<sup>36</sup>. Quizás esta alta prevalencia tenga que ver con el hecho de que se solicite en un mayor número de ocasiones al ser otra enfermedad de manejo en la consulta de la que se ha extraído la información.

De igual forma llama la atención que los ACA sean positivos en más de la mitad de los pacientes, proporción algo mayor que en la mayoría de estudios revisados<sup>1, 5, 37</sup>. Han sido tradicionalmente relacionados con la forma limitada de la enfermedad incluido el CREST<sup>38</sup>, dato con el que nuestro análisis concuerda, pero no así con su asociación con la presencia de calcinosis ( $p=0,336$ ), como sí concluyen algunos estudios<sup>4, 7, 16</sup> siguiendo un poco la línea de nuestros resultados de no relación con aquel subtipo de la enfermedad.

En cuanto a la supervivencia, la esclerosis sistémica tiene unas tasas de mortalidad mayores a otras conectivopatías debido a su afectación de órganos internos<sup>4</sup>. Resulta sorprendente el hecho de que los pacientes con calcinosis hayan tenido una supervivencia mayor que los que no la presentaron, sobre todo por el hecho de que toda la afectación visceral, sobre todo digestiva y respiratoria, es más frecuente en estos pacientes. Los estudios al respecto sobre las muertes de los enfermos con esclerodermia en general reportan que la supervivencia es menor en hombres, en la raza negra, en la forma difusa de la enfermedad (sobre todo aquellas en las que hay afectación de órganos internos), anti-Topoisomerasa I positivos, cuando hay disminución de la CVF y de la DLCO en la espirometría y en aquellos casos en los que hay mucha comorbilidad<sup>4, 39, 40, 41, 42</sup>.

En este sentido, es posible que el resultado se deba a un sesgo: dado que la calcinosis aparece en la literatura más asociada a la forma limitada de la enfermedad, y a su vez ésta presenta una notable mayor supervivencia que las formas difusas por un menor compromiso visceral, puede que estos pacientes acaben desarrollando calcinosis con el mayor paso de los años. Cabe señalar que esto solo son hipótesis lanzadas de las que no es posible extraer conclusiones válidas, haciendo necesarios otro tipo de estudios futuros en los que se analicen de una forma más exhaustiva y con un mayor número de variables relacionadas de cara a buscar también factores pronósticos, así como el impacto de acciones terapéuticas.

Como limitaciones del trabajo, el hecho de ser observacional retrospectivo hace que nos sirva solo para generar hipótesis, ya que el estudio definitivo para alcanzar estas conclusiones es de otro tipo de diseño. Llevarlo a cabo sobre un registro de pacientes conlleva una serie de limitaciones como el seguimiento únicamente anual o la posibilidad de haber datos mal recogidos o no reflejados en algunos pacientes, pero también la ventaja de que al tratarse de un estudio unicéntrico se presupone una menor variabilidad en cuanto a los criterios de diagnóstico aplicados y las pruebas complementarias empleadas.

A pesar de que la muestra estudiada no es en ningún caso pequeña si la comparamos con el tamaño muestral de otros trabajos (pudiendo considerarse representativa de la población con esclerodermia), a la hora de inferir resultados de una forma puramente estadística pocas variables tenían el número suficiente de sujetos para llevarlo a cabo con un IC 95% y una alta precisión y potencia, por lo que para ello haría falta incluir en el estudio unas 50-70 personas más, hecho por otra parte de gran dificultad dada la bajísima prevalencia de la enfermedad.

Se planteó realizar un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística incluyendo las variables que habían resultado significativas en el análisis univariante y alguna otra que pudiera tener relación clínica con ellas (úlceras digitales, telangiectasias, osteolisis, contractual, esofagitis, EPID, HTAP y AAF). El bajo número de pacientes con datos completos disponibles en todas estas variables hizo que este análisis multivariante no fuera valorable.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de calcinosis en los pacientes con esclerodermia se encuentra en un 15-25%. Podríamos concluir que el “paciente tipo” de esclerodermia con calcinosis (diferencial respecto a los que no la desarrollan) es aquel que lleva un relativo largo tiempo de evolución, presenta úlceras digitales, telangiectasias, acroosteolisis y contracturas articulares, sin un determinado subtipo de la enfermedad, con importante afectación esofágica y pulmonar objetivado por pruebas de imagen y una disminución de la FEV<sub>1</sub> y la capacidad de difusión, pero no así cardiaca ni renal. Serológicamente destacaría la presencia de anticuerpos Anti-Fosfolípido positivos (sobre todo los Anti-Cardiolipina).

En pacientes con estas características, los resultados orientan a la posible utilidad de la realización de radiografías de screening para la detección precoz de calcinosis de cara a la instauración de tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med* 2015;15(Suppl 6):58-63.
2. Nitsche A. Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia. *Reumatol Clin* 2012;8(5):270-277.
3. Shah AA, Wigley FM. My approach to the treatment of scleroderma. *Mayo Clin Proc* 2013; pp.377-393.
4. Ferri C, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002;81(2):139-153.
5. Simeón-Aznar CP, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 2012; pp.789-800.
6. Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 2013;65(11):2737-2747.
7. Boulman N, et al. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; pp.805-812.
8. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62(3):267-269.
9. Balin SJ, et al. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol* 2012;148(4):455-462.
10. Chander S, Gordon P. Soft tissue and subcutaneous calcification in connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(2):158-164.

11. Simeón-Aznar CP, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: similarities and differences. *Clin Exp Rheum* 2013;32(6 Suppl 86):33-40.
12. Fuchs D, et al. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986;5(4):527.
13. Daoussis D, et al. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012; pp.822-829.
14. Duque PB, Sorando E, Huelves ADJ. Calcinosis cutánea en dedos como signo diagnóstico de esclerodermia. *Rev Latinoam Cir Plast* 2005;31(4):273-278.
15. Valenzuela A, Chung L. Calcinosis: pathophysiology and management. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(6):542-548.
16. Mahmood M., et al. History of surgical debridement, anticentromere antibody, and disease duration are associated with calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2015; pp.1-4.
17. Gauhar R, et al. Calcinosis preferentially affects the thumb compared to other fingers in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2016; pp.1-4.
18. Medina YF, et al. Relación de los anticuerpos anti-péptido citrulinado con manifestaciones osteo-articulares en una cohorte de pacientes con esclerodermia. *Revista Colombiana de Reumatología* 2011;18 (3):155-162.
19. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971;74(5):714-721.
20. Foeldvari I, et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(5):556-559
21. Korn JH, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheumatology (Oxford)* 2004;50(12):3985-3993.
22. Matucci-Cerinic M, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):32-38.
23. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;4(Suppl 3):19–24
24. Beltrán Catalán E, Román Ivorra JA, Alegre Sancho J, Chalmeta Vedejo I, Fernández-Llanio Comella N, Ivorra Córtes J. Úlceras digitales en esclerosis sistémica. *Sem Fun Esp Reumatol* 2008;9:3–25.

25. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Giudicci S, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1374-82
26. Johnstone EM, et al. Acro-osteolysis in systemic sclerosis is associated with digital ischaemia and severe calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;214.
27. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2000;43(11):2437-2444.
28. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 3):36-39.
29. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 1994;37(9):1265-1282.
30. Clements PJ, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(3 Suppl 29):15-18.
31. Sobrino EM, Roncoroni AJ, Quadrelli SA. Reevaluación de la interpretación de la capacidad de difusión pulmonar. Influencia del volumen alveolar en sujetos con disminución del volumen pulmonar. *Revista Medicina Respiratoria I* 2003; p.3.
32. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 3):45-48.
33. Meune C, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheumatol* 2008;58(6):1803-1809
34. Assous N, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol* 2004;23(2):199-204.
35. Picillo U, et al. Clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity* 1995;20(1):1-7.
36. Morrisroe KB, et al. The association of antiphospholipid antibodies with cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;32(6 Suppl 86):133-137.
37. Bárzaga HOV. Especificidad de los anticuerpos antinucleares en su relación con las colagenosis. Carta al director. *Archivo Médico de Camagüey* 2006;10(6).
38. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on immunologic testing. Evidence based guidelines for the use of immunologic test: antinuclear antibodies testing. *Arthritis Rheumatol* 2002;47:546-55.
39. Medsger TA, et al. Survival with systemic sclerosis (scleroderma): a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971;75(3):369-376.

40. Simeón-Aznar CP, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56(12):723-728.
41. Mayer MD, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Arthritis Rheum* 2003;48(8):2246-2255.
42. Altman RD, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991;34(4):403-413.