

**FACULTAT DE MEDICINA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE  
BARCELONA**

**Autor: Alfredo Guillén del Castillo**

**Título:**

**ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL  
EN ESCLEROSIS SISTÉMICA: DIFERENCIAS  
EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y  
EVOLUCIÓN ENTRE PACIENTES CON  
ANTICUERPOS SCL-70 FRENTE PM-SCL**

**Directora: Dra. Carmen Pilar Simeón Aznar**

**Treball de recerca del programa de doctorat en  
Medicina Interna**

**Septiembre de 2012**

## Índice

	Página
Resumen	3
Introducción	4
Material y métodos	7
Resultados	12
Discusión	15
Conclusiones	20
Bibliografía	21
Tablas y figuras	27

## Resumen

**Objetivo:** Describir las características clínicas y evolución de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociada a esclerosis sistémica (ES) comparando grupo de pacientes con positividad para anticuerpos Scl-70 frente a PM-Scl.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional de 63 pacientes diagnosticados de esclerodermia según la clasificación de LeRoy y Medsger, pertenecientes a la cohorte histórica del Hospital Vall d'Hebron afectados de EPID y con positividad a anticuerpos anti-Scl-70 o anti-PM-Scl. El estudio de autoanticuerpos se realizó mediante inmunofluorescencia directa e inmunoblot. Los parámetros espirométricos fueron recogidos de forma retrospectiva. Para el estudio estadístico se utilizó el test de Chi-cuadrado y test U de Mann-Whitney.

**Resultados:** De los 63 pacientes, el 77.8% presentaba positividad frente a anti-Scl-70. La manifestación inicial más frecuente fue el fenómeno de Raynaud (FR) en ambos grupos. La manifestación inicial diferente al FR más frecuente en el grupo anti-Scl-70 fue la esclerosis cutánea (55.1%), siendo en el grupo anti-PM-Scl la tumefacción de manos o artritis (57.1%). La distribución por subtipos cutáneos fue del 69.4% de subtipo difusa en los pacientes con anti-Scl-70, frente al 0.0% en el grupo anti-PM-Scl, siendo el 28.6% de subtipo limitada en los pacientes anti-Scl-70 en comparación con el 85.7% de los anti-PM-Scl. Se documentó mayor prevalencia de úlceras digitales y afección gastrointestinal en el grupo con positividad anti-Scl-70. El grupo anti-PM-Scl presentó mayor afección de miopatía inflamatoria. Los pacientes con anti-Scl-70 presentaron una mayor pérdida de la capacidad vital forzada (CVF) al final del seguimiento y una mayor proporción de patrón restrictivo grave (CVF < 50%). No se

documentaron diferencias en la presencia de hipertensión arterial pulmonar, cardíaca ni renal entre ambos grupos. No se encontraron diferencias en los hallazgos capilaroscópicos ni en la mortalidad global.

**Conclusiones:** El perfil inmunológico influye en el modo de presentación, características clínicas y pronósticas de la enfermedad. Específicamente la EPID asociada a PM-Scl se presenta y evoluciona de una manera más favorable que cuando se asocia al Scl-70.

## **Introducción**

La esclerosis sistémica o esclerodermia (ES) es una enfermedad del tejido conectivo de causa desconocida, caracterizada por alteración del sistema inmune, con disfunción vascular de la microcirculación y producción excesiva de matriz extracelular colágena, que ocasiona la fibrosis de la piel y de órganos internos, siendo esta última la afección característica de la enfermedad [1]. Es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia entre 7 y 489 casos por millón de habitantes [2]. Dicha variabilidad está en relación a factores raciales, el sexo y factores genéticos, así como de los diferentes criterios de diagnóstico y clasificación utilizados. Del mismo modo, la enfermedad presenta una gran variabilidad interindividual respecto al grado y tipo de afección cutánea y orgánica, así como en la progresión, respuesta al tratamiento y pronóstico. La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una de las afectaciones orgánicas más frecuentes en la esclerosis sistémica, se ha objetivado una prevalencia de alrededor del 52,3% [3]. La diferencia entre las series depende de la estrategia diagnóstica empleada. En la patogenia de la EPID se han visto implicadas la alteración en la homeostasis del sistema microvascular y sistema inmune [4], resultando en un daño inflamatorio y depósito de colágeno en los pulmones, ocasionando una disrupción en el

intercambio gaseoso [5,6]. El diagnóstico de EPID a lo largo de los últimos años se ha modificado, inicialmente se determinaba la presencia de dicha entidad ante imagen radiológica compatible con infiltrado intersticial en Radiografía simple de tórax y pruebas funcionales respiratorias con patrón restrictivo [7]. Posteriormente, la biopsia pulmonar y el lavado broncoalveolar se utilizaron como herramientas en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar asociada a la esclerodermia, ambas son procedimientos invasivos y no realizados de rutina, y sólo se considera indicado realizarlas en la práctica clínica cuando hay una discordancia clínico-radiológica o espirométrica. El lavado broncoalveolar no ha mostrado ser predictivo para evaluar la respuesta clínica a determinados tratamientos en ensayos clínicos aleatorizados de EPID [8], ni relevantes en la predicción de la curso evolutivo de la misma [9, 10]. Por otra parte, la biopsia pulmonar ha mostrado escaso valor pronóstico [11], habiéndose demostrado que no existían diferencias en la supervivencia a 5 años entre los pacientes con patrón en la biopsia de neumonía intersticial usual (NIU) frente a los que mostraron hallazgos de neumonía intersticial no específica (NINE). Este hecho, ha motivado el abandono de dichas técnicas diagnósticas cruentas, ya que la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y el estudio de funcionalismo respiratorio resultan suficientes para el diagnóstico y la valoración de la gravedad. La TCAR ha permitido caracterizar de modo más adecuado la fibrosis pulmonar [12], objetivando diferentes patrones de infiltración intersticial y definiendo el grado de extensión que se ha correlacionado con la gravedad [23]. Ha sido ampliamente comprobado el papel fundamental de las pruebas de función respiratoria (PFR) en el diagnóstico de la afección pulmonar de la esclerodermia, tanto para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), como para la EPID [13, 14]. La EPID se caracteriza por patrón restrictivo, con disminución de los volúmenes respiratorios, siendo la capacidad vital forzada (CVF) la medida más

ampliamente utilizada. Actualmente se considera el TCAR como la técnica que mejor evalúa la presencia de EPID en la esclerosis sistémica y las PFR el mejor modo de monitorización del trastorno respiratorio restrictivo que ocasiona [15, 16].

En la mayoría de las series la EPID ha sido la primera causa de muerte, así en el trabajo publicado por Steen [17], la proporción de pacientes que fallece por EPID aumentó desde el 6 al 33% de las muertes relacionadas con la esclerodermia y del 5 al 16% de todas las causas de muerte, llegando a alcanzar la primera causa de muerte en esta enfermedad.

Dada la importancia de esta complicación, en los últimos años se han estudiado los factores predictivos asociados a mayor incidencia de fibrosis pulmonar, entre ellos destaca: la raza negra, el sexo varón, la mayor edad, el subtipo de afección cutánea difusa, la aparición de la EPID en los primeros 4-6 años de la ES, la severidad del fenómeno de Raynaud, la asociación con afección cardíaca o muscular, la CVF menor al 80% del valor esperado determinada en los 3 primeros años del desarrollo de la esclerodermia, la difusión de monóxido de carbono (DLCO) baja, la extensión del patrón intersticial mayor del 20% en el TCAR, la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I o anti-Scl-70, los anticuerpos anti-Th/To y los anticuerpos anti- U3 RNP [13, 18-23]. Sólo alguno de los anteriores factores se asocian a una peor evolución de la EPID: la presencia de una baja CVF inicial y la extensión en el TCAR [18, 22-23]. Se han detectado también factores protectores: la presencia de determinados polimorfismos genéticos del gen IRF5 y la positividad para anticuerpos anti-centrómero [24, 25, 43]. La dismotilidad esofágica se ha visto relacionada con la EPID, aunque no es muy relevante, dado que se trata de una afección casi global en todos los pacientes [26]. Tampoco se ha demostrado mayor incidencia de EPID en los fumadores, pero se cuestiona si la gravedad de la misma en los consumidores pudiera ser mayor [7].

El autoanticuerpo anti-PM-Scl, que en la inmunofluorescencia indirecta (IFI) se visualiza como patrón nucleolar está dirigido contra el exosoma humano. Se ha descrito en la esclerodermia sistémica, al igual que en otras colagenopatías como polimiositis-dermatomiositis, y es el marcador inmunológico más frecuente del síndrome de solapamiento de ambas entidades o esclero-miositis [27, 28]. Así mismo, se ha descrito tanto en pacientes con Esclerodermia como en el síndrome de solapamiento, la asociación del anticuerpo anti-PM-Scl con una mayor afección musculoesquelética, calcinosis y fibrosis pulmonar, y menor afección vascular periférica, engrosamiento cutáneo, de hipertensión arterial pulmonar y afección gastrointestinal [29]. Del mismo modo se ha observado menor prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa en estadios avanzados e hipertensión arterial pulmonar no secundaria a fibrosis pulmonar [29]. En algunas series se ha observado que los pacientes con positividad para el anticuerpo PM-Scl presentan mejor supervivencia que otros subtipos serológicos [30, 31].

El objetivo de este estudio es describir las características diferenciales de los pacientes con esclerodermia afectos de EPID asociada de nuestra serie, valorando el curso de la enfermedad pulmonar así como otro tipo de afecciones orgánicas, dependiendo del perfil inmunológico, comparando dos subgrupos de enfermos: el subgrupo de Scl-70 y el subgrupo PM-Scl.

## **Material y Métodos**

### **- Pacientes:**

Se incluyeron 424 pacientes diagnosticados de esclerosis sistémica según criterios de LeRoy y Medsger [32], registrados en la cohorte histórica de pacientes controlados en Hospital Vall d'Hebron, desde abril 1980 hasta diciembre 2011. De éstos fueron

seleccionados los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa y que presentaran Scl-70 o PM-Scl. Cuarenta y nueve pacientes presentaban positividad para anti-Scl-70 y catorce pacientes frente anti-PM-Scl. Se excluyeron 2 pacientes con positividad para ambos anticuerpos.

Todos los datos de los enfermos están introducidos en una base de datos tipo Access que se inició en el año 2006. Está compuesta por 150 variables. Para el estudio se seleccionaron las siguientes variables, el sexo, la edad al diagnóstico, la edad al inicio incluyendo como primera manifestación el fenómeno de Raynaud y la edad al inicio como primera manifestación distinta al fenómeno de Raynaud. Se documentó la edad al diagnóstico de la EPID, el tiempo entre la primera manifestación y el diagnóstico de EPID, así como el tiempo de seguimiento global desde la primera manifestación. Igualmente se objetivaron las características clínicas de afección de los diferentes órganos, las exploraciones complementarias realizadas y las pruebas inmunológicas.

- **Tipo de esclerodermia:** Basado en la extensión de la esclerosis cutánea siguiendo la clasificación de LeRoy y Medsger modificada [32, 33], que dividen la enfermedad en 3 grupos: esclerodermia limitada, que incluye pacientes con esclerosis cutánea distal a codos y rodillas, incluyendo cara y cuello; esclerosis difusa, comprende pacientes con esclerosis cutánea proximal y distal a codos y rodillas; y esclerodermia *sine* esclerodermia, definida por fenómeno de Raynaud, anticuerpos específicos de la enfermedad y afección orgánica típica de ésta en ausencia de esclerosis cutánea.

- **Cumplimiento criterios ARA:** definido por el cumplimiento de los criterios clasificatorios de esclerodermia propuestos por la American Rheumatism Association (ARA) en 1980 [34]



**- Definición de afección por sistemas:**

- **Afección vascular periférica:** Definida por la presencia de úlceras digitales y/o fenómeno de Raynaud.

- **Afección musculoesquelética:** Definida por la presencia de artralgias, artritis, miopatía inflamatoria o no inflamatoria, roces tendinosos, osteolisis o calcinosis. La **muscular inflamatoria** se definió por debilidad muscular unida a alteraciones de los enzimas musculares, patrón miógeno en el electromiograma (EMG) y biopsia compatible con esta entidad.

- **Afección gastrointestinal:** Definida como presencia de algún tipo de alteración digestiva característica de esclerodermia: 1- Afección esofágica definida como alteración de la motilidad esofágica compatible con esclerodermia, con hipomotilidad de los dos tercios inferiores del esófago y/o disminución de la peristalsis confirmadas en las pruebas complementarias dirigidas como tránsito esofagogástrico digestivo (TEGD), manometría o estudio isotópico, con o sin síntomas. 2- Afección gástrica caracterizada por la presencia de hipotonía gástrica, ectasia vascular y/o telangiectasias. 3- Malabsorción intestinal por sobrecrecimiento bacteriano detectada mediante test del aliento de glucosa patológico. Malabsorción por otros mecanismos con test de xylosa patológico. 4- Dismotilidad objetivada por prueba de imagen, manométrica, isotópica o radiológica.

- **Afección respiratoria:** Manifestaciones clínicas recogidas fueron la disnea y la tos.

**Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID):** Definida como evidencia de afección intersticial por radiografía de Tórax o TCAR y/o alveolitis en el lavado broncoalveolar y valoración de gravedad por pruebas de función respiratoria (PFR).

**Hipertensión arterial pulmonar (HAP):** Diagnosticada mediante ecocardiograma-

doppler con una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) > 40mmHg o cateterismo cardíaco derecho con presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq$  25mmHg, descartándose otras causas que la justifiquen.

- **Afección cardíaca:** definida como presencia de cardiopatía isquémica objetivada por clínica compatible y alteración en ergometría y/o estudio isotópico y/o cateterismo, sin otra causa conocida, afección pericárdica definida por pericarditis o derrame pericárdico, miocardiopatía restrictiva o disfunción sistólica diagnosticada por ecocardiograma o cateterismo, alteraciones en la conducción eléctrica o valvulopatía mitral sin otras causas.

- **Crisis renal esclerodérmica (CRE):** Definida por los criterios de Traub [35], ante presencia de hipertensión arterial grave de inicio brusco y/o insuficiencia renal rápidamente progresiva.

- **Hipertensión arterial sistémica (HTA):** definida como presión arterial sistólica de 140 mmHg o más y/o PA diastólica de 90 mmHg o más, determinado en al menos dos mediciones.

- **Diabetes mellitas tipo 2:** definida según los criterios de la American Diabetes Association 2010 [36].

- **Pruebas de Función Respiratoria (PFR):**

Las pruebas de función pulmonar se realizaron utilizando el equipo MasterLab (Jaegger Healthcare, Hoechberg, Alemania) y se siguieron las recomendaciones de las sociedades respiratorias europea y americana (ERS y ATS) para su realización [37, 38]. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) fue medida utilizando el método de la respiración única [39]. Para el análisis de la espirometría se utilizaron los

valores teóricos propuestos para la población mediterránea [40] y la DLCO fueron los establecidos por la ERS y la ATS [38]. Las variaciones significativas se consideraron las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS): buena respuesta fue definida como una mejora de la CVF o del VEMS del 10% o superior con un incremento de al menos 200ml, o una mejora del 15% o superior en la DLCO. Peor si la CVF o el VEMS disminuyó un 10% o más, con una pérdida de al menos 200ml relativo al valor absoluto o un descenso en la DLCO de un 15% o superior. Cuando los valores se encontraron entre dichos extremos se consideró estabilidad [41].

- **Capilaroscopia:**

Realizada con microscopio estereoscópico Wild M3 and intralux 5000 Volpi (Urdof, Zurich, Suiza), con lámpara de luz fría, realizada a temperatura ambiente (entre 23-25°C). Se definen dos patrones capilaroscópicos, según la división de Maricq *et al.* [42]: patrón activo; con predominancia de pérdida capilar y un patrón lento con presencia, preferentemente, de dilataciones vasculares y megacapilares, sin pérdida capilar.

- **Análisis inmunológicos:**

Los anticuerpos antinucleares se determinaron por inmunofluorescencia indirecta usando línea celular Hep-2 o por inmunofluorescencia indirecta usando triple tejido. Los anticuerpos anti-Scl-70 y anti-PM-Scl fueron determinados por inmunoblot en papel.

- **Tratamiento inmunosupresor:**

Se recogieron los tratamientos inmunosupresores que requirieron durante la evolución de la esclerodermia, tanto para tratamiento de la EPID como del resto de afecciones orgánicas.

**- Métodos estadísticos:**

Las diferentes variables fueron recogidas de la base de datos (Microsoft Access, Office 2006) procedente de la cohorte histórica de pacientes controlados en Hospital Vall d'Hebron. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS 20.0 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA). La estadística descriptiva se ha realizado para describir los resultados de nuestra serie retrospectiva. Para valorar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, se utilizaron para las variables cuantitativas el test no paramétrico U de Mann-Whitney y para las variables categóricas se empleó el test de la chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Los valores con una  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

## **Resultados**

**- Características demográficas, primera manifestación clínica, tiempo de seguimiento y subtipos cutáneos:**

Se estudiaron 63 pacientes diagnosticados de esclerosis sistémica, pertenecientes a la base de datos de Hospital Vall d'Hebron, con presencia de EPID y positividad para anticuerpos anti-Scl-70 o anti-PM-Scl. El 77.8% presentaba anticuerpos anti-Scl-70 y el 22.2% anti-PM-Scl. En ambos grupos predominaba el sexo femenino (Tabla 1). La edad al diagnóstico de la esclerodermia fue similar, tampoco se observaron diferencias en la edad al diagnóstico de la EPID. La edad al inicio de la primera manifestación tanto considerando el fenómeno de Raynaud (FR) como otras manifestaciones diferentes a éste fueron semejantes. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la primera manifestación diferente al FR ( $p < 0.001$ ), presentando el grupo de pacientes con anticuerpos anti-Scl-70 mayor proporción de esclerosis cutánea

(55.1%) y el grupo con anticuerpos anti-PM-Scl más frecuencia de tumefacción de manos o artritis (57.1%) como primera manifestación.

El tiempo transcurrido entre la primera manifestación incluyendo el FR y el diagnóstico de EPID fue similar, al igual que considerando la primera manifestación diferente al FR. Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo global de seguimiento entre ambos grupos.

La mayor parte de pacientes con anticuerpo anti-Scl-70 presentaba subtipo cutáneo de esclerodermia difusa (69.4%), frente al grupo con anticuerpo anti-PM-Scl que predominaba el subtipo esclerodermia limitada (85.7%) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, no existían diferencias en el cumplimiento de los criterios clasificatorios de la ARA.

**- Características clínicas:**

Los pacientes con anticuerpos anti-Scl-70 presentaban una mayor afección vascular periférica, tanto en forma de fenómeno de Raynaud (98.0 vs 78.6%,  $p = 0.03$ ) como de úlceras digitales (67.3% vs 28.6%,  $p = 0.009$ ) (Tabla 2).

En ambos grupos la afección osteomuscular global fue similar, sin embargo, el diagnóstico de miopatía inflamatoria fue más frecuente en el grupo con anticuerpos anti-PM-Scl que en el anti-Scl-70 (71.4% vs 6.1%,  $p < 0.001$ ), respectivamente.

Respecto a la afección digestiva global, fue más predominante entre los pacientes con anticuerpos anti-Scl-70 (98.0% vs 64.3%,  $p < 0.001$ ), que también presentaban una mayor proporción de manometrías esofágicas patológicas (63.3% vs 35.7%,  $p = 0.005$ ).

En cuanto a la afección respiratoria (Tabla 3), la disnea se presentó con mayor frecuencia en el grupo con positividad a anticuerpos anti-Scl-70 (73.4% vs 50%,  $p=0.03$ ).

No se encontraron diferencias entre los hallazgos radiológicos encontrados en el TCAR inicial, ni en los parámetros ventilatorios objetivados en la primera prueba de función respiratoria diagnóstica. Sin embargo, respecto a los parámetros en la última PFR se observaron diferencias estadísticamente significativas, mostrando el grupo con positividad anti-Scl-70 valores de capacidad vital forzada (CVF %), porcentaje del valor esperado, ( $58.4 \pm 20.5$  vs  $71.7 \pm 17.5$ ,  $p=0.02$ ), y del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS %), porcentaje del valor esperado, ( $64.7 \pm 21.2$  vs  $81.5 \pm 18.5$ ,  $p=0.009$ ), más bajas que el grupo con PM-Scl positivo.

No se encontraron diferencias en la difusión de monóxido de carbono (DLCO %) expresada en porcentaje de lo esperado, ni en la difusión corregida por volumen alveolar (DLCO/VA %) entre ambos grupos estudiados. Del mismo modo, el número de enfermos con patrón restrictivo grave (definidos como CVF menor del 50% del esperado), fue mayor en el grupo con anticuerpos anti-Scl-70 (36.7% vs 7.1%,  $p=0.02$ ), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

El tiempo transcurrido entre la primera y última PFR fue similar en ambos grupos ( $7.5 \pm 5.6$  vs  $7.0 \pm 5.7$  años, ns). La CVF % descendió de forma significativa en el grupo con Scl-70 ( $-13.3 \pm 17.1$  vs  $0.5 \pm 15.2$ ,  $p=0.01$ ) (Figura 1), así como el VEMS % ( $-13.1 \pm 17.0$  vs  $1.2 \pm 14.0$ ,  $p=0.003$ ). En cambio los valores de DLCO/VA % descendieron más en el grupo PM-Scl ( $-26.4 \pm 17.8$  vs  $-12.8 \pm 19.4$ , ns) que en el Scl-70, pero sin ser estadísticamente significativo.

No se observaron diferencias entre los dos grupos en relación a la hipertensión pulmonar y la afección cardíaca. En el grupo con positividad frente a Scl-70 se observó mayor presencia de insuficiencia cardíaca (26.5% vs 0.0%,  $p=0.05$ ).

Entre ambos grupos no se objetivó diferencias en la afección renal, la hipertensión arterial sistémica, dislipemia, diabetes ni neoplasia.

La totalidad de los pacientes presentó positividad en anticuerpos antinucleares, siendo el patrón nucleolar predominante en el grupo de anti-PM-Scl (0.0% vs 57.1%,  $p<0.001$ ).

No hubo diferencias entre ambos grupos en la presencia de otro autoanticuerpo asociado a la enfermedad.

Respecto a la capilaroscopia, no se identificaron diferencias entre ambos grupos.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor (Tabla 4), en el grupo anti-Scl-70 fueron tratados 27 pacientes, principalmente con micofenolato sódico (36.7%) y/o ciclofosfamida endovenosa en pulsos mensuales (34.6%). En grupo anti-PM-Scl 11 pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor, el más empleado fue el tacrólimus (42.9%), seguido de inmunoglobulinas (28.6%).

En el grupo con anticuerpos anti-Scl-70 se documentaron 18 fallecimientos, 7 de ellos relacionables con EPID, mientras que en el grupo anti-PM-Scl sólo hubo 2, todos de causa extrapulmonar, las diferencias no fueron significativas, ni en la mortalidad global, ni analizando la mortalidad por EPID.

## **Discusión**

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune con afección multisistémica, con diversos mecanismos patogénicos, que presenta una gran variabilidad clínica individual, originando importantes diferencias respecto a la afección cutánea, y orgánica, así como

la gravedad de las mismas. La enfermedad pulmonar intersticial es el ejemplo más característico de fibrosis de un órgano noble en esta entidad. Este trabajo trata de establecer las diferencias clínicas y epidemiológicas que presenta no sólo la EPID, sino de otras manifestaciones orgánicas de la esclerodermia dependiendo del tipo de anticuerpo asociado. Hemos identificado una estabilidad en los parámetros ventilatorios de los pacientes con EPID asociados a la presencia de anticuerpos anti-PM-Scl, en comparación con el grupo anti-Scl-70, que sufre un deterioro progresivo. Estos grupos también difieren en el tipo de presentación clínica. El grupo anti-PM-Scl muestra más frecuente clínica de tumefacción de manos o artritis como primera manifestación diferente al FR, miopatía inflamatoria. El grupo anti-Scl-70 presentan mayor afección cutánea difusa, vascular periférica, gastrointestinal e insuficiencia cardíaca. El grupo anti-Scl-70 se trató principalmente con pulsos de ciclofosfamida endovenosa o micofenolato sódico, y los pacientes con anti-PM-Scl recibieron más frecuentemente tratamiento inmunosupresor con tacrólimus e inmunoglobulinas.

En nuestra serie de pacientes con EPID, el anticuerpo más frecuente fue el anti-Scl-70. Respecto a la edad al diagnóstico y al inicio de la enfermedad se presentó de forma similar a otras series descritas en la literatura [30, 33, 43 - 45]. La edad al diagnóstico de la EPID fue comparable a la de otras series [11]. Así mismo se objetivó que la forma más frecuente de inicio de la ES en este grupo de pacientes con EPID fue el fenómeno de Raynaud tanto en el grupo anti-Scl-70 (75.5%) como en el anti-PM-Scl (57.1%). Considerando como forma de inicio diferente al FR, la esclerosis cutánea fue el hallazgo más frecuente en anti-Scl-70 (55.1%) frente a la presencia de tumefacción de manos y artritis en los pacientes con anti-PM-Scl (57.1%). El tiempo medio de seguimiento de los pacientes desde el FR fue de 14.6 años, similar a otros estudios [11].



Respecto al subtipo de esclerodermia en función de la extensión cutánea, nuestra serie mostró un porcentaje similar a otras series de subtipo esclerodermia difusa entre los pacientes con anti-Scl-70 [33,43], cuyo anticuerpo clásicamente se ha asociado a dicho subtipo de cutáneo y que presenta según algunos autores mayor agresividad en la enfermedad pulmonar [19]. Así mismo, ningún enfermo con anti-PM-Scl pertenecía al subtipo difusa, en cambio, en la serie publicada por *Steen VD* hasta el 20% presentaban esta afección cutánea o hasta el 30% en la serie de *Medsgger TA Jr.* [29, 30, 33, 44]. Esta menor prevalencia probablemente se justifica por el menor porcentaje de esclerosis difusa en Europa, sobretudo en la raza caucásica [46].

Respecto a la afección orgánica acompañante, el subgrupo de pacientes con anti-PM-Scl presentó menor afección vascular periférica con menor desarrollo de fenómeno de Raynaud y de úlceras digitales, como ya se había descrito previamente [29, 30, 45].

El anticuerpo anti-PM-Scl, ha sido descrito en otras enfermedades del colágeno que afectan al músculo, como la polimiositis y dermatomiositis, o en el síndrome de escleromiositis como entidad de solapamiento entre ambas. La presencia de miositis inflamatoria se presentó en nuestra serie más frecuentemente en los pacientes con anti-PM-Scl, con proporción similar a otras cohortes [29, 30, 33].

La mayoría de pacientes en el grupo de anticuerpos anti-Scl-70 presentaron afección gastrointestinal, sobretudo afección esofágica detectada por manometría esofágica. En los pacientes con anti-PM-Scl fue menos frecuente, con resultados similares a estudios previos [33, 45].

Respecto a la afección respiratoria el TC inicial y las PFR iniciales fueron similares entre ambos grupos, lo que determina que sean comparables al diagnóstico de EPID. Las PFR finales mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos, en los

valores espirométricos, CVF % y VEMS %. En cambio no se observaron diferencias en las DLCO, probablemente se justifique por la dispersión de los valores y porque en una gran proporción de enfermos en ambos grupos no se determinó la DLCO o bien presentaron un VEMS menor a 1.5 litros, que es condición indispensable para poder realizar la determinación de los parámetros de difusión. Esto supone un sesgo en la valoración de DLCO, ya que por la dificultad metodológica de la técnica, se excluyeron los enfermos más graves. La proporción de enfermos con patrón restrictivo grave fue mayor en el subgrupo anti-Scl-70. La diferencia individual entre la primera y última PFR objetivó de forma más ilustrativa la peor evolución de los pacientes con anti-Scl-70, con una caída del 13.3% y del 13.1% en la CVF y el VEMS respectivamente, frente al leve aumento del 0.5% y del 1.3% en la CVF y el VEMS respectivamente, en el grupo de pacientes con anti-PM-Scl. Por lo tanto, siguiendo los criterios de la ATS [41], la caída en la CVF fue significativa en el grupo anti-Scl-70. El hecho que las PFR de inicio sean comparables, hace pensar que sí podamos concluir que existe una mejor evolución de parámetros ventilatorios en los pacientes con anti-PM-Scl, similar a lo que sucede con los pacientes con síndrome antisintetasa, con mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor y un mejor pronóstico [47, 48]. No podemos descartar totalmente que la insuficiencia ventilatoria producida por la afección miopática pueda influir en los parámetros espirométricos iniciales, y que la mejoría de los mismos se deba también a la evolución favorable de la miopatía inflamatoria. En todo caso, el impacto sobre la CVF sería mínimo porque ningún enfermo con miositis (n=13) presentó insuficiencia ventilatoria que requiriese soporte ventilatorio, ni tampoco se observaron en las pruebas de imagen elevación de los diafragmas y/o capacidad insuficiente para realizar la inspiración adecuada.

Respecto a la afección respiratoria por hipertensión arterial pulmonar (HAP), la prevalencia fue similar entre ambos grupos, a diferencia de otras series [29], que objetivan una frecuencia del 5% de HAP en los pacientes con anti-PM-Scl. La alta prevalencia de hipertensión pulmonar en nuestra serie, se explicaría debido a la presencia de hipertensión pulmonar secundaria a la enfermedad pulmonar intersticial difusa, dentro del grupo 3 de clasificación de hipertensión pulmonar y por el método de detección de presión arteria pulmonar sistólica superior a 40mmHg por ecocardiografía [33]

En el caso de enfermedad cardíaca no se objetivaron diferencias entre ambos grupos, tendiendo a la significación estadística la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca en los pacientes con anti-Scl-70.

Tampoco se evidenciaron diferencias en la proporción de afección renal, de crisis renal esclerodérmica (CRE), ya que este tipo de afección orgánica es más frecuente en el grupo de enfermos con anticuerpos anti-RNA polimerasa III que se caracterizan por afección pulmonar en forma de EPID y afección cutánea tipo difusa.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial sistémica, la dislipemia o la diabetes. Se documentó similar proporción de neoplasias en ambos grupos de pacientes.

El grupo anti-Scl-70 se trató principalmente con pulsos de ciclofosfamida endovenosa o micofenolato sódico, y los pacientes con anti-PM-Scl recibieron más frecuentemente tratamiento inmunosupresor con tacrólimus e inmunoglobulinas.

Los hallazgos capilaroscópicos en ambos grupos no mostraron diferencias, predominando en ambos la presencia de patrón lento.

En los últimos 20 años, y en relación con la introducción del tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAs), la primera causa de muerte en pacientes afectos de esclerodermia ha pasado a ser la patología pulmonar, tanto la intersticial como la hipertensión arterial pulmonar, dejando en un segundo plano a la crisis renal esclerodérmica [17]. En nuestra serie, en el grupo con positividad para anticuerpos anti-Scl-70, 8 fallecieron por causa pulmonar, 4 por Crisis renal esclerodérmica y 2 por otras causas no relacionables con la enfermedad, siendo en el grupo con anti-PM-Scl únicamente 2 éxitos de causa no relacionable con la ES. A pesar de ello, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a causas de mortalidad. Así mismo, se conoce la mejor supervivencia de los pacientes con anti-PM-Scl [29, 30], con supervivencias de hasta el 95% a 5-8 años de seguimiento, aunque en nuestra serie estas diferencias no se pudieron identificar.

Estos hallazgos son importantes, ya que si realmente un determinado anticuerpo se asocia a unas afecciones viscerales, y entre ellas, a una mayor o menor gravedad de las mismas, el pertenecer a un determinado grupo inmunológico podría conferir a un paciente una mayor o menor supervivencia. Este hecho se derivaría en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas más tempranas o agresivas dependiendo del tipo de anticuerpo identificado, con el objetivo de modificar el curso de esta enfermedad tan devastadora.

## **Conclusiones**

El presente trabajo identifica una estabilidad en los parámetros ventilatorios de la población de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la positividad de anticuerpo anti-PM-Scl, así como el deterioro progresivo que sufre el subgrupo con positividad anti-Scl-70. Podemos afirmar que las características clínicas y

el modo de presentación son diferentes en ambos grupos dependiendo de su perfil inmunológico. Son necesarios más estudios para identificar otros factores predictivos relacionados con determinadas afectaciones orgánicas, así como dilucidar factores pronósticos que orienten a la agresividad y el curso de la enfermedad.

## **Bibliografía:**

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma: classification, Subsets and Pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-05.
2. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C et al. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223-35
3. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:519-24.
4. Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:737-45.
5. Antoniou KM, Wells AU. Scleroderma lung disease: evolving understanding in light of newer studies. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:686-91.
6. Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics.* 2000;20:1623-35.

7. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1985;28:759-67.
8. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:91-8.
9. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2005-12.
10. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev.* 2010;19:237-41
11. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1581-6.
12. Stollo D, Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:156-61
13. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:765-70.
14. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1229-36.

15. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v59-61.
16. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii40-4.
17. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940-4.
18. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1283-9.
19. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, Rosen A, Wigley FM, Wise RA. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest*. 1998;114:801-7.
20. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:2454-9.
21. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005;118:2-10..
22. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum*. 2006;55:598-602.

23. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1248-54.
24. Sharif R, Mayes MD, Tan FK, Gorlova OY, Hummers LK, Shah AA, et al. IRF5 polymorphism predicts prognosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1197-202.
25. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57:318-26.
26. Kinuya K, Nakajima K, Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Takehara K. Esophageal hypomotility in systemic sclerosis: close relationship with pulmonary involvement. *Ann Nucl Med.* 2001;15:97-101.
27. Brouwer R, Pruijn GJ, van Venrooij WJ. The human exosome: an autoantigenic complex of exoribonucleases in myositis and scleroderma. *Arthritis Res.* 2001;3:102-6.
28. Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev.* 2007;6:432-7.
29. Koschik RW 2nd, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Medsger TA Jr. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:S12-6.
30. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:35-42.



31. Vandergheynst F, Ocmant A, Sordet C, Humbel RL, Goetz J, Roufosse F, et al. Anti-Pm/Scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:129-33.
32. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2001; 28:1573-576
33. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:789-800
34. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). 1980;23:581-90.
35. Traub Y, Boner G. Sclerodermal renal crisis. *Harefuah*. 1985;108:491-3
36. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9
37. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force, Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
38. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511-22.

39. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26:720–35.
40. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22:217–24.
41. American Thoracic Society (ATS). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
42. Maricq HR, Maize JC Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis*. 1982;8:455-78
43. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:1-15
44. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:754-63.
45. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R172.

46. Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2986-94.
47. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, et al. Serum autoantibody to the nucleolar antigen Pm-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1211-7.
48. Lega JC, Cottin V, Fabien N, Thivolet-Béjui F, Cordier JF. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J Rheumatol.* 2010;37:1000-9

### Tablas y Figuras:

	Scl-70	PM-Scl	p
Número <sup>#</sup>	49 (77.8%)	14 (22.2%)	
Sexo femenino (F/M) <sup>#</sup>	44/5 (89.8%)	10/4 (71.4%)	0.10
Edad al diagnóstico (años)*	47.7 ± 14.2	46.9 ± 17.6	0.90
Edad al diagnóstico EPID (años)*	51.3 ± 14.1	50.7 ± 18.0	0.96
Edad al inicio (FR) (años)*	42.0 ± 14.4	45.1 ± 17.4	0.39
Edad al inicio (no FR) (años)*	46.5 ± 14.2	45.8 ± 17.5	0.92
Manifestación inicial incluyendo FR			0.06
- FR <sup>#</sup>	37 (75.5%)	8 (57.1%)	
- Esclerosis cutánea <sup>#</sup>	3 (6.1%)	0 (0%)	
- artralgias <sup>#</sup>	3 (6.1%)	0 (0%)	
- tumefacción manos/artritis <sup>#</sup>	4 (8.2%)	5 (35.7%)	
Manifestación inicial (no FR)			<0.001
- Esclerosis cutánea <sup>#</sup>	27 (55.1%)	0 (0%)	
- artralgias <sup>#</sup>	8 (16.3%)	2 (14.3%)	
- tumefacción manos/artritis <sup>#</sup>	5 (10.2%)	8 (57.1%)	
Tiempo FR a EPID (años)*	8.9 ± 11.0	5.3 ± 6.4	0.16
Tiempo no FR a EPID (años)*	4.2 ± 5.7	4.5 ± 5.7	0.91
Tiempo de seguimiento desde FR*	15.4 ± 11.5	11.8 ± 9.4	0.25
Tiempo de seguimiento desde no FR*	10.6 ± 7.7	11.0 ± 9.0	0.97
Subtipo Esclerodermia:			<0.001
- Limitada <sup>#</sup>	14 (28.6%)	12 (85.7%)	
- Difusa <sup>#</sup>	34 (69.4%)	0 (0.0%)	
- <i>Sine</i> Esclerodermia <sup>#</sup>	1 (2.0%)	3 (14.3%)	
Criterios ARA <sup>#</sup>	49 (100%)	12 (85.7%)	0.12

**Tabla 1:** Características demográficas, primera manifestación clínica, tiempo de seguimiento y subtipos cutáneos: EPID, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; FR, Fenómeno de Raynaud; ARA, American Rheumatism Association.

\*media ± desviación estándar <sup>#</sup>número de pacientes afectados (porcentaje%)

	Scl-70	PM-Scl	p
Número <sup>#</sup>	49 (77.8%)	14 (22.2%)	
Afección vascular periférica			
- Fenómeno Raynaud <sup>#</sup>	48 (98.0%)	11 (78.6%)	<b>0.03</b>
- Úlceras digitales <sup>#</sup>	33 (67.3%)	4 (28.6%)	<b>0.009</b>
Osteomuscular <sup>#</sup>	45 (91.8%)	13 (92.9%)	1.0
- Artralgias <sup>#</sup>	35 (71.4%)	7 (50%)	0.19
- Artritis <sup>#</sup>	19 (38.8%)	8 (57.1%)	0.22
- Miopatía no inflamatoria <sup>#</sup>	8 (16.3%)	0 (0%)	0.18
- Miopatía inflamatoria <sup>#</sup>	3 (6.1%)	10 (71.4%)	<b>&lt;0.001</b>
- Roces tendinosos <sup>#</sup>	5 (10.2%)	0 (0%)	0.57
- Osteolisis <sup>#</sup>	8 (16.3%)	1 (7.1%)	0.67
- Calcinosis <sup>#</sup>	9 (18.4%)	3 (21.4%)	1.0
Gastrointestinal <sup>#</sup>	48 (98.0%)	9 (64.3%)	<b>&lt;0.001</b>
- Esofágica <sup>#</sup>	39 (76.6%)	9 (64.3%)	0.29
- Disfagia <sup>#</sup>	26 (53.1%)	6 (42.9%)	0.50
- Pirosis <sup>#</sup>	26 (53.1%)	4 (28.6%)	0.08
- Gástrica <sup>#</sup>	6 (12.2%)	2 (14.3%)	1.00
- Esofagitis en FGS <sup>#</sup>	4 (8.2%)	1 (7.1%)	1.00
- Manometría patológica <sup>#</sup>	31 (63.3%)	5 (35.7%)	<b>0.005</b>
- Malabsorción sobrecrecimiento <sup>#</sup>	2 (4.1%)	0 (0.0%)	1.00
Cardiaca <sup>#</sup>	42 (85.7%)	9 (64.3%)	0.11
- Cardiomegalia <sup>#</sup>	11 (22.4%)	2 (14.3%)	0.71
- Cardiopatía isquémica <sup>#</sup>	10 (20.4%)	1 (7.1%)	0.43
- Insuficiencia cardiaca <sup>#</sup>	13 (26.5%)	0 (0.0%)	<b>0.05</b>
- Pericarditis <sup>#</sup>	3 (6.1%)	1 (7.1%)	1.00
- Alteración conducción <sup>#</sup>	21 (42.9%)	3 (21.4%)	0.14
- Insuficiencia Aortica <sup>#</sup>	8 (16.3%)	3 (21.4%)	0.69
- Insuficiencia Mitral <sup>#</sup>	23 (46.9%)	5 (35.7%)	0.45
- FEVI (%)*	64.6 ± 8.6	55.5 ± 22.2	0.12
- Derrame pericárdico <sup>#</sup>	6 (12.2%)	0 (0.0%)	0.32
- Disfunción diastólica <sup>#</sup>	14 (28.6%)	5 (35.7%)	0.74
Renal <sup>#</sup>	5 (10.2%)	0 (0.0%)	0.57
- CRE <sup>#</sup>	4 (8.2%)	0 (0.0%)	0.56
Hipertensión arterial sistémica <sup>#</sup>	13 (26.5%)	5 (35.7%)	0.51
Dislipemia <sup>#</sup>	6 (12.2%)	1 (7.1%)	1.00
Diabetes <sup>#</sup>	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0.22
Neoplasia <sup>#</sup>	6 (12.2%)	3 (21.4%)	0.40
ANAs positivos <sup>#</sup>	49 (100%)	14 (100%)	
- Patrón IFI nucleolar vs otros <sup>#</sup>	0 (0.0%)	8 (57.1%)	<b>&lt;0.001</b>
- Anti-RNP <sup>#</sup>	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0.77
- Anti-Ro <sup>#</sup>	8 (16.3%)	1 (92.9%)	0.48
- Anti-La <sup>#</sup>	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0.67
- Anti-centrómero <sup>#</sup>	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0.14
- Anti-Jo1 <sup>#</sup>	0 (0.0%)	1 (7.1%)	-
- Anti-Ku <sup>#</sup>	0 (0.0%)	3 (21.4%)	-
- Anti-Ro 52 <sup>#</sup>	6 (12.2%)	3 (21.4%)	0.29
Capilaroscopia <sup>#</sup>	38 (77.6%)	13 (92.9%)	0.27
- patrón lento <sup>#</sup>	25 (51.0%)	7 (50.0%)	0.60
- patrón activo <sup>#</sup>	12 (24.5%)	5 (35.7%)	
- patrón normal <sup>#</sup>	1 (7.1%)	1 (7.1%)	

Mortalidad <sup>#</sup>	18 (36.7%)	2 (14.3%)	0.19
- CRE <sup>#</sup>	4 (8.2%)	0 (0%)	
- EPID <sup>#</sup>	4 (8.2%)	0 (0%)	
- HAP <sup>#</sup>	1 (2.0%)	0 (0%)	
- Fibrosis + HAP <sup>#</sup>	3 (6.1%)	0 (0%)	
- Sepsis <sup>#</sup>	0 (0%)	1 (7.1%)	
- Neoplasia <sup>#</sup>	2 (4.1%)	1 (7.1%)	

**Tabla 2:** Características clínicas: FGS, fibrogastroscofia; TC, tomografía computarizada; PFR, pruebas de función respiratoria; CVF %, capacidad vital forzada expresada en porcentaje de lo esperado; VEMS %, volumen espiratorio máximo en el primer segundo expresado en porcentaje de lo esperado; DLCO %, capacidad de difusión de monóxido de carbono expresado en porcentaje del esperado; DLCO/VA %, capacidad de difusión de monóxido de carbono corregido por volumen alveolar expresado en porcentaje del esperado; HAP, hipertensión arterial pulmonar; PAPm, presión arterial pulmonar media medida mediante cateterismo derecho; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica medida por ecocardiografía; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo medido por ecocardiografía; EPID, enfermedad pulmonar intersticial difusa; CRE, crisis renal esclerodérmica

\*media ± desviación estándar. # número de pacientes afectados (porcentaje%).

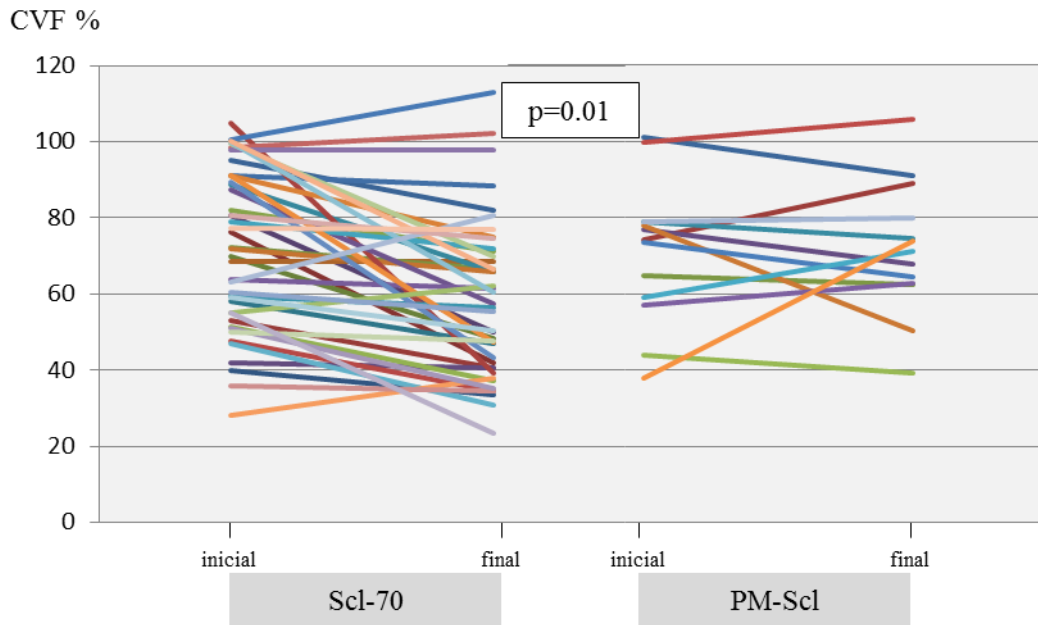
	Scl-70		PM-Scl		p
Número	49 (77.8%)		14 (22.2%)		
EPID <sup>#</sup>		49 (100%)		14 (100%)	
- Disnea <sup>#</sup>		36 (73.4%)		7 (50%)	<b>0.03</b>
<i>Hallazgos TC inicial:</i> <sup>#</sup>		46 (93.9%)		13 (92.9%)	1.00
- Vidrio esmerilado <sup>#</sup>		31 (63.3%)		12 (85.7%)	0.19
- Patrón reticular <sup>#</sup>		30 (61.2%)		6 (42.9%)	0.22
- Patrón en panal <sup>#</sup>		7 (14.3%)		0 (0.0%)	0.33
<i>PFR inicial:</i> <sup>#</sup>		47 (95.9%)		14 (100%)	1.00
- CVF (%) <sup>*</sup>	49	71.3 ± 20.6	14	72.5 ± 18.6	0.86
- VEMS (%) <sup>*</sup>	49	77.5 ± 21.9	14	80.9 ± 18.8	0.59
- DLCO (%) <sup>*</sup>	7	65.0 ± 37.9	4	72.5 ± 17.7	0.57
- DLCO/VA (%) <sup>*</sup>	32	70.7 ± 22.4	8	85.5 ± 12.6	0.06
<i>PFR última:</i> <sup>#</sup>		42 (85.7%)		13 (92.9%)	0.67
- CVF (%) <sup>*</sup>	42	58.4 ± 20.5	13	71.7 ± 17.5	<b>0.02</b>
- VEMS (%) <sup>*</sup>	42	64.7 ± 21.2	13	81.5 ± 18.5	<b>0.009</b>
- DLCO (%) <sup>*</sup>	16	46.2 ± 23.9	5	49.1 ± 10.8	0.53
- DLCO/VA (%) <sup>*</sup>	27	60.4 ± 17.7	7	66.6 ± 13.2	0.31
- Patrón restrictivo grave (CVF < 50%) <sup>#</sup>		18 (36.7%)		1 (7.1%)	<b>0.02</b>
<i>Progresión PFR:</i> <sup>#</sup>					
- Tiempo entre PFR inicial – última (años) <sup>*</sup>	42	7.5 ± 5.6	13	7.0 ± 5.7	0.70
- CVF (%) final – CVF (%) inicial <sup>*</sup>	42	- 13.3 ± 17.1	13	0.5 ± 15.2	<b>0.01</b>
- VEMS (%) final – VEMS (%) inicial <sup>*</sup>	41	- 13.1 ± 17.0	13	1.3 ± 14.0	<b>0.006</b>
- DLCO/VA (%) final – DLCO/VA (%) inicial <sup>*</sup>	20	- 12.8 ± 19.4	4	-26.4 ± 17.8	0.08
HAP <sup>#</sup>		16 (32.7%)		3 (21.4%)	0.52
- PAPm (mmHg) <sup>#</sup>		-		-	-
- PAPs (mmHg) <sup>#</sup>	31	39.4 ± 14.6	6	31.8 ± 19.0	0.36

**Tabla 3:** Afección respiratoria: TC, tomografía computarizada; PFR, pruebas de función respiratoria; CVF %, capacidad vital forzada expresada en porcentaje de lo esperado; VEMS %, volumen espiratorio máximo en el primer segundo expresado en porcentaje de lo esperado; DLCO %, capacidad de difusión de monóxido de carbono expresado en porcentaje del esperado; DLCO/VA %, capacidad de difusión de monóxido de carbono corregido por volumen alveolar expresado en porcentaje del esperado; HAP, hipertensión arterial pulmonar; PAPm, presión arterial pulmonar media medida mediante cateterismo derecho; PAPs, presión arterial pulmonar sistólica medida por ecocardiografía.

\*media ± desviación estándar. <sup>#</sup> número de pacientes afectos (porcentaje %)

	Scl-70	PM-Scl
Número	49 (77.8%)	14 (22.2%)
- no tratamiento <sup>#</sup>	22 (44.8%)	3 (21.4%)
- Ciclofosfamida oral <sup>#</sup>	4 (8.2%)	0 (0.0%)
- Ciclofosfamida iv <sup>#</sup>	17 (34.7%)	1 (7.1%)
- Micofenolato sódico <sup>#</sup>	18 (36.7%)	1 (7.1%)
- Micofenolato mofetilo <sup>#</sup>	2 (4.1%)	0 (0.0%)
- Azatioprina <sup>#</sup>	14 (28.6%)	2 (14.3%)
- Ciclosporina <sup>#</sup>	0 (0.0%)	2 (14.3%)
- Tacrólimus <sup>#</sup>	1 (2.0%)	6 (42.9%)
- Inmunoglobulinas <sup>#</sup>	4 (8.2%)	4 (28.6%)
- Rituximab <sup>#</sup>	4 (8.2%)	0 (0.0%)

**Tabla 4:** Tipos de tratamiento, se expresa número de pacientes y porcentaje sobre el global.  
<sup>#</sup>número de pacientes afectos (porcentaje%).



**Figura 1:** Capacidad vital forzada expresada en porcentaje del valor esperado, inicial y final en el grupo Scl-70 y PM-Scl.