

Original

Esclerodermia en el Caribe: características en una serie de casos dominicana



Paola Gottschalk, Ricardo Vásquez, Persio David López, Jossiel Then, Carmen Tineo y Esthela Loyo*

Servicio de Reumatología e Inmunología Clínica, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, Santiago de los Caballeros, Santiago, República Dominicana

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de agosto de 2013

Aceptado el 31 de enero de 2014

On-line el 8 de abril de 2014

Palabras clave:

Esclerodermia

Epidemiología

Caribe

República Dominicana

R E S U M E N

Introducción: La esclerodermia es una enfermedad rara, de la cual existe información limitada en América Latina. Estudios preliminares en genética muestran que la ascendencia de República Dominicana tiene fuerte influencia africana, lo cual podría modular la expresión de la enfermedad. El propósito de este estudio es describir las características clínicas y demográficas de esclerodermia en una serie de pacientes dominicanos.

Materiales y métodos: Se seleccionaron los pacientes que cumplieron con los criterios del EULAR/ACR para esclerosis sistémica de la base de datos del servicio de reumatología de un centro terciario. Se definieron los subtipos de esclerodermia de acuerdo a la clasificación EULAR. La información clínica y demográfica al momento del diagnóstico fue obtenida de forma retrospectiva de los expedientes médicos.

Resultados: La prevalencia fue estimada de 9,3 por millón de habitantes. Veinte y seis pacientes entraron al estudio. La edad media al momento del primer síntoma fue $32,6 \pm 15$ años; el 68% de los pacientes tenía 40 años de edad o menos cuando aparecieron los síntomas. El 73,1% de los pacientes fue de sexo femenino, con una relación mujer:hombre 2,7:1. Los sistemas orgánicos más afectados fueron el pulmonar y el gastrointestinal; la afectación renal fue rara. Los anticuerpos anti-Scl-70 se encontraron positivos en el 64% de los casos y, en 2 casos, en coexistencia con anticentromero.

Conclusiones: La prevalencia de esclerosis sistémica es menor en la población dominicana que la reportada internacionalmente. La edad de inicio de la enfermedad parece ser menor en la población dominicana que la reportada en la literatura. Un patrón distinto de autoanticuerpos es observado en esta población.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Scleroderma in the Caribbean: Characteristics in a Dominican case series

A B S T R A C T

Keywords:

Scleroderma

Epidemiology

Caribbean

Dominican Republic

Introduction: Scleroderma is a rare disease with limited data in Latin America. Preliminary genetic studies suggest a strong African ascendance in the Dominican Republic, which could modulate the expression of the disease. The objective of this study is to describe the clinical and demographic characteristics of scleroderma in a series of 26 Dominican patients.

Materials and methods: Patients who fulfilled the EULAR/ACR criteria for scleroderma were selected from the Rheumatology Department of a tertiary health center; systemic sclerosis subtypes were defined according to the EULAR classification. Clinical and demographic information was obtained retrospectively from clinical records.

Results: Mean age at time of onset was 32.6 ± 15 years; 68% of patients had 40 years of age or less. 73% of patients was feminine, with a female:male ratio of 2.7:1. The most affected systems were pulmonary and gastrointestinal; renal affection was scarce. Anti-Scl-70 antibodies were positive in 64% of patients, sometimes in coexistence with anti-centromere antibodies.

Conclusions: The prevalence of systemic sclerosis is lower in the Dominican population than the reported elsewhere. The age of onset of the disease seems to be lower in the Dominican population than that reported in literature. A different pattern of autoantibodies is observed in this population.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: esthela.loyo@gmail.com (E. Loyo).

La esclerodermia es una enfermedad caracterizada por disfunción de la vasculatura periférica, que resulta en eventual estrechamiento y obliteración de la microvasculatura, activación aberrante del sistema inmune y fibrosis dependiente de factores de crecimiento^{1,2}. Aunque los mecanismos biológicos fundamentales del desarrollo y la progresión de esclerodermia continúan sin ser completamente descritos³, la realidad es que varios factores demográficos parecen afectar a la incidencia, la prevalencia y la gravedad de esta enfermedad⁴. En particular, se ha documentado⁵ que en personas de color la esclerodermia tiene un perfil clínico y serológico más agresivo y precoz que en personas de raza blanca.

La ascendencia africana es prevalente en gran parte de América Latina⁶, sugiriéndose que alcanza el 85% de la genética de la República Dominicana⁷. No obstante, en la población latinoamericana, existe información limitada sobre la esclerodermia y, hasta donde alcanza el conocimiento de los autores, es nula en las Antillas Caribeñas. El propósito de este estudio es describir las características clínicas y demográficas de la enfermedad en una serie de pacientes dominicanos.

Material y métodos

Pacientes

De los pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez en el período de marzo de 2002 a mayo de 2013 (n del período = 1.609), se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de EULAR/ACR 2012 de clasificación para esclerosis sistémica (ES)⁸, que corresponden a la población dominicana de la base de datos EUSTAR. Para la clasificación en subtipos, se siguieron las recomendaciones del EULAR/ACR sobre los criterios de clasificación de ES o de subtipos localizados de la enfermedad^{9,10}. La [figura 1](#) resume la clasificación utilizada.

Los pacientes con síndrome de superposición (n = 1), incluyendo enfermedad mixta del tejido conectivo (n = 3) fueron excluidos de este estudio. Los pacientes con ES fueron divididos en aquellos con la forma difusa de la enfermedad y aquellos con la forma limitada (que incluyó síndrome de CREST); no hubo pacientes con ES *sine sclerodermia*. Se incluyeron pacientes de todos los rangos etarios debido a que no existe servicio de reumatología pediátrica en la región. La información clínica y demográfica fue obtenida de forma retrospectiva de la base de datos del servicio y los expedientes médicos; se utilizó la información del momento del diagnóstico. Se realizó tomografía computarizada de alta resolución (HRCT, por sus

siglas en inglés) y pruebas de función respiratoria para detección de enfermedad intersticial pulmonar.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado; en el caso de menores de edad, el representante legal firmó el consentimiento informado, mientras que el menor competente firmó el asentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional.

Variables

Las variables demográficas analizadas fueron sexo y edad, tanto al momento del diagnóstico como en el momento de inicio de síntomas relacionados. La edad al momento del diagnóstico fue calculada utilizando la fecha en que se estableció el diagnóstico definitivo y la fecha de nacimiento del individuo; la edad al momento del inicio de los síntomas se obtuvo a través de interrogatorio dirigido.

Respecto a la enfermedad, se determinó el subtipo de acuerdo a los criterios de EULAR/ACR 2013⁸. La escala de Rodnan modificada (mRSS, por sus siglas en inglés) fue utilizada para valorar la extensión de la enfermedad; el pronóstico de los pacientes fue considerado de acuerdo al consenso de expertos del EUSTAR¹¹. Se inquirió sobre manifestaciones clínicas de afectación cutánea, pulmonar, gastrointestinal y renal. Se investigaron las siguientes comorbilidades: cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, osteoporosis (por su alta prevalencia en la población) y hábitos tóxicos (que incluyó tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo y obesidad).

Se realizó serología autoinmune –que consistió en anticuerpos antinucleares (ANA, por sus siglas en inglés), anticentrómero, anti-Scl-70, anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1 y anti-dsDNA– a un subgrupo de pacientes, por método de inmunoanálisis electroquimioluminiscente. Se tuvieron en cuenta las siguientes alteraciones ecocardiográficas: hipertensión de la arteria pulmonar, insuficiencia tricuspídea o pulmonar y disfunción diastólica. Los resultados de las pruebas de función pulmonar fueron divididos en los siguientes patrones: obstructivo, restrictivo y mixto. Se indagó la presencia de cambios fibróticos pulmonares en radiografía posteroanterior de tórax. La HRCT fue realizada a 15 pacientes y los resultados fueron clasificados en normal, patrón de vidrio esmerilado, patrón de panal de abejas y otros.

El enfoque de este estudio ha sido describir los hallazgos en una serie de pacientes con ES, por lo que no se incluyó información sobre tratamiento.

Análisis estadístico

Los datos categóricos fueron expresados en porcentajes, mientras que las variables continuas fueron presentadas utilizando media \pm desviación estándar (DE) cuando la distribución fue normal, y en rangos y mediana cuando no lo fue.

La normalidad fue evaluada utilizando la prueba Shapiro-Wilk. Para la relación entre variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher (FET). La relación entre una variable categórica y una variable continua se determinó con la prueba ANOVA o de Kruskal-Wallis. Todos los análisis se realizaron con $\alpha = 0,05$. El paquete estadístico utilizado fue SPSS, v.20.

Resultados

Cuatro pacientes fueron excluidos del estudio por falta de información en los expedientes clínicos. Se incluyeron 26 pacientes. Las características demográficas de los pacientes se resumen en la [tabla 1](#).

La prevalencia de ES en los pacientes del Servicio de Reumatología de este centro (n = 1.609) en el período de marzo de 2002-mayo

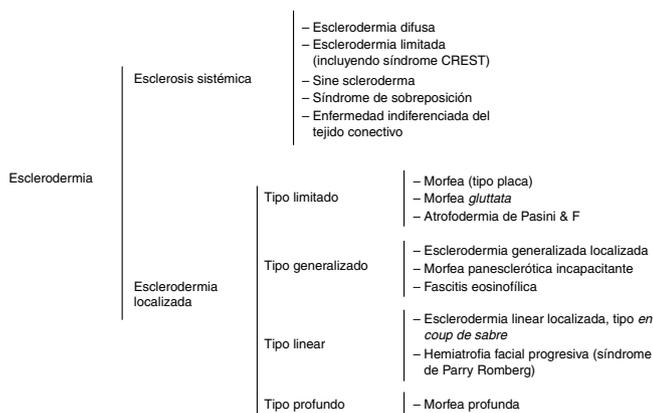


Figura 1. Clasificación general de esclerodermia. Adaptada de: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee⁹ y Kreuter et al.¹⁰.

Tabla 1
Características demográficas de los pacientes con esclerosis sistémica

	n (%)
Total	26 (100)
Sexo	26 (100)
Femenino	19 (73,1)
Edad media al primer síntoma ± DE (años)	35,8 ± 15,7
< 17 años	4 (15,4)
17-30 años	6 (23,1)
31-40 años	4 (15,4)
41-50 años	5 (19,2)
51-60 años	6 (23,1)
> 60 años	1 (3,8)

DE: desviación estándar.

de 2013 se calculó en un 1,62%. La prevalencia por sexo en esta población fue del 1,35% para el sexo femenino (pacientes femeninos del período = 1.406; pacientes femeninos con ES = 19) y del 3,45% para el masculino (pacientes masculinos del período = 203; pacientes masculinos con ES = 7). La prevalencia de ES difusa en los pacientes del servicio (pacientes con ES difusa = 14) fue del 0,87%; el 0,50% en el sexo femenino (pacientes femeninos con ES difusa = 7) y el 3,45% en el sexo masculino (pacientes masculinos con ES difusa = 7). La prevalencia de ES limitada en los pacientes del servicio (pacientes con ES limitada = 12) fue del 0,75%; no hubo pacientes masculinos con ES limitada. Hasta el momento, en el grupo de pacientes con ES, tanto difusa como limitada, solo ha ocurrido una muerte, equivalente a una tasa de mortalidad del 3,85%.

De acuerdo al último censo estatal, la población para la que este servicio de reumatología sirve como único centro de referencia en salud pública es de 2.805.066 habitantes, que pueden ser divididos en 1.425.725 masculinos y 1.379.341 femeninos. La prevalencia de ES difusa en esta población es de 5 y la de ES limitada es 4,3 por millón de habitantes, para una prevalencia total de 9,3 por millón de habitantes. La prevalencia de estas expresiones de ES en el sexo masculino es de 4,9 y 0 por millón de habitantes, respectivamente; en el sexo femenino, es de 5,1 y 8,7 por millón de habitantes, respectivamente.

La edad al momento del diagnóstico siguió una distribución normal y la media fue 35,8 años (mediana 39 años), con una DE de 15,7 años. La edad a la que apareció el primer síntoma relacionado con ES tuvo distribución normal; su media y DE son 32,6 ± 15 años (mediana 36 años). El 68% de los pacientes era menor de 40 años en el momento en que tuvo el primer síntoma relacionado a ES; el 73,1% de la población fue diagnosticado antes de los 50 años. En pacientes con enfermedad difusa, la edad media en el momento del diagnóstico fue 27 ± 13,3 años (mediana 24 años), marcadamente inferior a la edad media encontrada en pacientes con ES limitada, 46,1 ± 12 años (mediana 46,5 años); la edad media de inicio de síntomas precedió en 3 años a la edad media de diagnóstico.

El sexo predominante fue el femenino (73,1% [relación mujer:hombre de 2,7:1]). Todos los pacientes con la forma limitada de la enfermedad fueron de sexo femenino; en el grupo de pacientes con ES difusa, no obstante, el 50% de los pacientes fue de sexo masculino. Al considerar a los pacientes por grupo etario, se encontró que, en pacientes con edades pediátricas y juveniles (n = 4), la relación mujer:hombre fue 1:1. En los demás grupos etarios (17-30 años, 31-40 años, 41-50 años y > 50 años) el sexo predominante fue el femenino (66,7; 75; 80; y 83,3% respectivamente). Se encontró relación estadísticamente significativa (p exacta = 0,006; FET) entre el subtipo de esclerodermia y el sexo (tabla 2).

Descripción general de la enfermedad

En 12 pacientes (43%) se encontró ES limitada, mientras que el resto de los pacientes (n = 14) tuvo ES difusa. En el momento en que

Tabla 2
Relación entre el sexo y el subtipo de esclerodermia

	ES limitada	ES difusa	Total
Masculino	0	7	7
Femenino	12	7	19
Total	12	14	26

ES: esclerosis sistémica.

Prueba exacta de Fisher; p = 0,006.

se realizó este trabajo, el tiempo medio de evolución (calculado utilizando la edad al momento del inicio de los síntomas) fue 6,8 ± 4,3 años.

El grado de extensión cutánea de la enfermedad fue determinado utilizando mRSS, el cual no siguió una distribución normal (Shapiro-Wilk p = 0,003). En los pacientes con ES limitada, la mediana fue 14, en un rango de 15 (valor mínimo = 6). Al considerar la división sugerida por el consenso de expertos del EUSTAR en París, 2009, en este grupo de pacientes se encontró que el 5,3% de los pacientes tiene alta probabilidad de remisión (mRSS ≤ 10); el resto tiene probabilidad de mejoría del 50% de la sintomatología (mRSS: 11-35). En aquellos pacientes con ES difusa, la mediana de mRSS fue 23, en un rango de 39 (valor mínimo = 6), con un mínimo de 6; aunque el 21,4% de los pacientes tuvo mRSS ≤ 10, el 64,3% se encontró con valores en el rango 11-35. No se halló asociación estadísticamente significativa entre el subtipo de ES y la mRSS (H[1] = 2,600; p = 0,107; rango medio para ES limitada = 10,68, rango medio para ES difusa = 15,57).

En ambos subtipos de ES, el proceso de induración fue más grave en los dedos de las extremidades superiores, bilateralmente, evidenciado por una mediana de 3 en el valor de mRSS en esta localización. En ambas manos, el grado de afección general fue moderado a grave, con valores 2 y 3 para la mediana y moda de mRSS, respectivamente; no obstante, en la mayoría de los pacientes, la mano izquierda tendió a induración más grave que su contraparte derecha. En ambos brazos, la mediana de mRSS fue 1,5, mientras que la moda fue 2, apuntando a afección leve-moderada de esta localización; ambos brazos fueron igualmente afectados.

En general, en el subtipo difuso de ES, la cara y ambos pies fueron afectados con induración leve (mediana y moda en 1), aunque hubo casos de afección moderada y grave. En la forma limitada de ES, la afectación cutánea del rostro fue infrecuente (2 casos mostraron induración leve y 2 moderada), pero la afectación leve de ambos pies fue la norma (mediana y moda en 1).

El lapso entre el momento de aparición del primer síntoma y el momento del diagnóstico tuvo una media de 2,6 ± 2,7 años. La mayoría de los pacientes (60%) fueron diagnosticados en el año en que comenzaron o en el siguiente; 5 pacientes tardaron más de 5 años en ser diagnosticados luego de la aparición del primer síntoma. No hubo relación entre el lapso del primer síntoma y el diagnóstico, y el subtipo de ES del paciente (H[1] = 0,480; p = 0,488; rango medio para ES limitada = 14,14; rango medio para ES difusa = 12,11).

Manifestaciones clínicas

El signo clínico más frecuentemente encontrado fue el de Raynaud; se halló en todos los pacientes con ES difusa, pero solamente en el 54,5% de la forma limitada. Se encontró calcinosis localizada en 2 pacientes con enfermedad difusa; en pacientes con enfermedad limitada ocurrieron 2 casos de calcinosis localizada, un caso de calcinosis difusa y otro de calcinosis visceral. En pacientes con ES difusa se evidenciaron úlceras digitales ocasionales en el 33,3% de los casos y frecuentes en 13,3%; en pacientes con esclerodermia limitada ocurrieron úlceras digitales frecuentes en 2 pacientes. El fenómeno de *pitting* se encontró en el 46,7% de los pacientes con ES difusa, aunque no en pacientes con ES limitada.

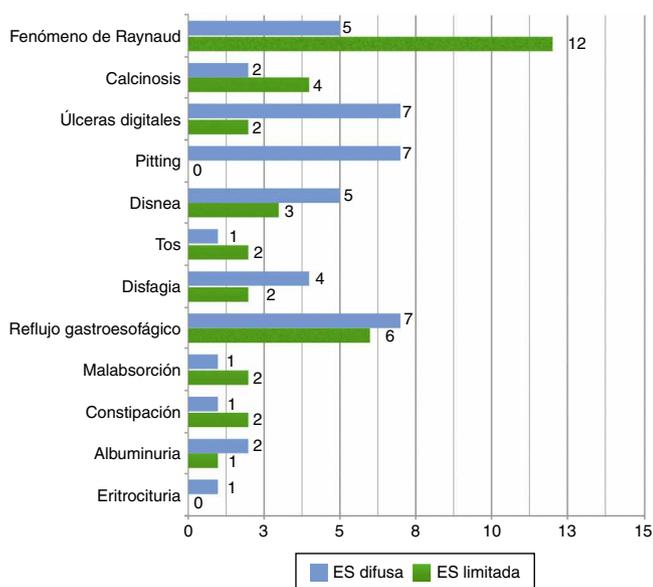


Figura 2. Manifestaciones clínicas en pacientes con esclerodermia. En esta gráfica se presentan las principales manifestaciones clínicas en esta población (n=26); las más frecuentes fueron el fenómeno de Raynaud y el reflujo gastroesofágico. ES: esclerodermia sistémica.

En cuanto a síntomas respiratorios, el 66,7% de los pacientes con ES difusa reportó no sufrir de disnea; de los 6 pacientes con disnea, 3 tuvieron disnea a moderados esfuerzos. En pacientes con ES limitada, un paciente presentó disnea a grandes esfuerzos, mientras que 2 tuvieron disnea en pequeños esfuerzos. La tos fue un signo de baja frecuencia, estando presente solo en un paciente con ES difusa y en 2 pacientes con ES limitada.

La manifestación clínica gastrointestinal más común fue el reflujo gastroesofágico, aunque se presentó con más frecuencia en pacientes con ES limitada (54,5%) que en pacientes con ES difusa (46,7%). Se presentó disfagia en el 26,7% de los pacientes con ES difusa, aunque solamente en 2 pacientes con ES limitada. Se encontraron signos clínicos de malabsorción en un paciente con enfermedad difusa y en 2 pacientes con la forma limitada; la constipación siguió una distribución similar.

Las manifestaciones renales fueron escasas. No se encontró cilindruria y datos de azoemia. Tres pacientes presentaron albuminuria, 2 de ellos con esclerodermia difusa. Se encontró eritrocituria en un paciente, también con enfermedad difusa. Ningún paciente ha presentado crisis renal esclerodérmica.

La figura 2 resume la frecuencia de las manifestaciones clínicas en los pacientes con ES difusa y limitada.

Comorbilidades y hábitos tóxicos

Adicionalmente, se estudió la presencia de comorbilidades y hábitos tóxicos en este grupo de pacientes. Congruentemente con el rango etario (73,1% de la población es menor de 50 años de edad) y con la prevalencia de sexo femenino, el número de comorbilidades fue bajo. La figura 3 resume los hallazgos.

La comorbilidad que se encontró con más frecuencia en los pacientes con ambos subtipos de ES fue hipertensión arterial: 26,7 y 45,5% de los casos de ES difusa y limitada, respectivamente. Se evidenció dislipidemia en 2 pacientes, uno con ES difusa y otro con ES limitada. Diabetes mellitus tipo 2 se encontró en 2 pacientes, uno con ES difusa y otro con ES limitada; no hubo casos de obesidad.

Las afecciones cardiovasculares se observaron en pacientes con ES limitada: 2 presentaron cardiopatía isquémica, y 3, enfermedad

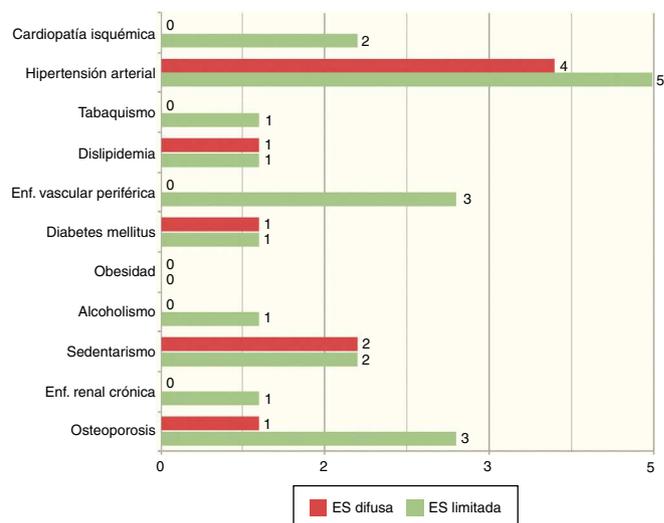


Figura 3. Comorbilidades y hábitos tóxicos en los pacientes con esclerodermia. El número de comorbilidades en esta población (n=26) fue bajo, probablemente secundario a una población predominantemente joven. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial. ES: esclerodermia sistémica.

vascular periférica. No hubo pacientes con ES difusa y afección cardiovascular.

Se encontró osteoporosis en un paciente con ES difusa y en 3 pacientes con ES limitada. Se evidenció enfermedad renal crónica en un paciente con ES limitada.

Los pacientes estudiados reportaron estilos de vida de bajo riesgo. El grado de sedentarismo en la población fue bajo: solamente 4 pacientes reportaron estilos de vida sedentario, 2 en cada subtipo de la enfermedad. El uso regular de tabaco se limitó a un paciente con ES limitada. Ninguno de los pacientes reportó toma regular de alcohol.

Estudios complementarios

Como parte del protocolo de estudio de pacientes de nuevo ingreso, todos los incluidos en el estudio fueron evaluados por medio de ecocardiografía. En el subgrupo de pacientes con ES difusa se encontraron 2 casos de hipertensión arterial pulmonar, un caso de disfunción diastólica y un caso de pericarditis (ninguno de estos fue el mismo paciente). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se encontró por encima del 60% en todos los pacientes. En el subgrupo de pacientes con ES limitada se encontraron 2 casos con hipertensión arterial pulmonar y 3 de disfunción diastólica; 2 pacientes mostraron insuficiencia tricuspídea aislada. No hubo casos de pericarditis. De modo similar a los pacientes con ES difusa, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se encontró por encima del 60% en todos los pacientes. No se observó asociación estadísticamente significativa entre la presencia de alteraciones en el ecocardiograma y el subtipo de ES (p exacta=0,680; FET) o el valor de la mRSS (F [1,22]=0,239; p =0,630).

Las pruebas de función pulmonar fueron normales en 6 pacientes (23,1%), 4 de estos con esclerodermia limitada. De los pacientes con ES difusa, el 60% presentó patrón restrictivo; hubo un caso con patrón obstructivo aislado y un caso con patrón mixto. En este grupo de pacientes, los valores de media \pm DE para FVC, FEV1 y FVC/FEV1 fueron $69,5 \pm 19,1\%$; $73,9 \pm 22,7\%$ y $107,4 \pm 16,6\%$, respectivamente. En los pacientes con ES limitada se encontró que el 36,4% tenía espirometría normal, el 36,4% tenía patrón restrictivo, el 9,1% patrón obstructivo, y el 9,1% patrón mixto. Los valores de media \pm DE para FVC, FEV1 y FVC/FEV1 en este subgrupo de pacientes fueron $76,6 \pm 24,4\%$; $84,1 \pm 31,7\%$ y $125,1 \pm 57,3\%$. No se encontró

Tabla 3
Estadística básica de la serología inmune en pacientes con esclerosis sistémica difusa

Autoanticuerpo	n	Positivo (n, %)	Media ± DE	Negativo (n, %)	Media ± DE
<i>Anti-Scl-70</i>	9	5 (55,6)	312 ± 85	4 (44,4)	52 ± 62
Anti-RNP	9	6 (66,7)	173 ± 132	3 (33,3)	31 ± 28
Anti-Sm	8	4 (50)	313 ± 149	4 (50)	19 ± 12
Anti-SSA	9	3 (33,3)	548 ± 365	6 (66,7)	36 ± 34
Anti-SSB	8	2 (25)	277 ± 52	6 (75)	16 ± 12
Anti-Jo1	9	3 (33,3)	202 ± 93	6 (66,7)	22 ± 13
Anti-dsDNA	8	1 (12,5)	118	7 (87,5)	40 ± 36

DE: desviación estándar.

Las cursivas sirven para resaltar auto-anticuerpos de particular importancia en esclerosis sistémica.

Tabla 4
Estadística básica de la serología inmune en pacientes con esclerosis sistémica limitada

Autoanticuerpo	n	Positivo (n, %)	Media ± DE	Negativo (n, %)	Media ± DE
<i>Anti-Scl-70</i>	5	3 (60)	356 ± 34,2	2 (40)	47,5 ± 53,0
Anti-RNP	4	0	-	4 (100)	-
Anti-Sm	4	0	-	4 (100)	-
Anti-SSA	4	0	-	4 (100)	-
Anti-SSB	4	0	-	4 (100)	-
Anti-Jo1	4	0	-	4 (100)	-
Anti-dsDNA	4	0	-	4 (100)	-

DE: desviación estándar.

Las cursivas sirven para resaltar auto-anticuerpos de particular importancia en esclerosis sistémica.

asociación estadísticamente significativa entre el subtipo de esclerodermia y la aparición del patrón restrictivo (p exacta = 0.408; FET).

En radiografía de tórax posteroanterior se evidenciaron imágenes sugestivas de cambios fibróticos en pulmón en el 80% de la población con ES difusa; en los pacientes con enfermedad limitada, este hallazgo se encontró en el 54,5% de los pacientes. Por razones económicas, solamente se realizó HRCT en 14 pacientes. Los pacientes con ES difusa con HRCT realizada fueron 10, de los cuales solamente uno tuvo HRCT normal. Cuatro pacientes (26,7%) tuvieron patrón de «panel de abeja»; no hubo ningún paciente con patrón de vidrio esmerilado. En 5 pacientes hubo otros hallazgos (bronquiectasias, paquipleurosis, aumento de la trama pulmonar, ampollas enfisematosas y atelectasias). De los 4 pacientes con ES limitada y HRCT realizada, solamente se encontró uno sin datos de afección pulmonar. Se halló patrón de «panel de abeja» en un paciente y patrón de vidrio esmerilado en otro; otros hallazgos (bronquiectasias, paquipleurosis, aumento de la trama pulmonar, ampollas enfisematosas y atelectasias) se encontraron en 3 pacientes.

Hasta el año pasado, no existía equipo de videocapilaroscopia en el país y, actualmente, continúa siendo un estudio de alto costo, no cubierto por los servicios de seguridad social; como consecuencia, solo 7 pacientes cuentan con videocapilaroscopia. Tres de los pacientes con videocapilaroscopia realizada tienen ES difusa; uno de los pacientes no tuvo datos patológicos, otro tuvo patrón activo y el tercero tuvo patrón tardío. En el grupo de pacientes con ES limitada, 2 tuvieron patrón activo, uno patrón temprano y otro patrón tardío.

Serología autoinmune

Un «panel autoinmune» compuesto de ANA, anticentrómero, anti-Scl-70, anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1 y anti-dsDNA es ofrecido a precio subsidiado por instituciones privadas para ayudar a una población de escasos recursos económicos; anticuerpos como anti-PM-Scl no se encuentran disponibles en el país. Trece pacientes accedieron a realizarse pruebas de serología autoinmune. Se encontró serología negativa en un paciente, el cual tenía ES limitada. En las tablas 3 y 4 se brindan detalles sobre la presencia de cada uno de estos autoanticuerpos.

Se investigaron los títulos de ANA en 15 pacientes, 5 con ES limitada y 11 con ES difusa. Todos los pacientes con enfermedad difusa tuvieron presencia de ANA. En este grupo de pacientes hubo una distribución similar entre los patrones nucleolar (27,3%), moteado (45,5%) y homogéneo (27,3%); no hubo pacientes con patrón anticentrómero. Cuatro de los 5 pacientes con ES limitada tuvieron presencia de ANA. En 2 casos se encontró patrón homogéneo; los otros 2 pacientes tuvieron patrones moteado y anticentrómero.

Discusión

La prevalencia de ES para la población general se estimó en 9,3 pacientes por millón de habitantes. Esta cifra es significativamente menor que el promedio internacional¹²⁻¹⁵ e, interesadamente, se acerca a cifras reportadas para poblaciones croatas y holandesas¹². Los autores reconocen las limitaciones metodológicas de este estudio para la determinación exacta de prevalencia, pero entienden que tiene valor en una población y región geográfica para las que no se encuentran datos en la literatura. En los pacientes del servicio, en el período 2002-2013, se encontró que la prevalencia de ES en el sexo masculino es mucho mayor que la prevalencia en el sexo femenino; es probable que sea consecuencia del bajo número de pacientes masculinos que asisten al servicio.

La edad media al momento del diagnóstico fue menor a lo reportado en la literatura^{12,13,15}, lo cual evidencia un comienzo más temprano en esta población. Una edad más temprana también fue reportada en un subgrupo de pacientes afroamericanos, al compararse con pacientes de ascendencia blanca¹³. Es probable que este inicio temprano esté relacionado con la alta proporción de pacientes con ES difusa, la cual tiende a aparecer en edades más jóvenes.

En esta población, la ES se encuentra asociada al sexo femenino, con una relación mujer: hombre similar al valor medio publicado por el EULAR¹². Adicionalmente, la influencia del sexo parece ser inferior en esta población a lo reportado en poblaciones españolas¹⁶, estadounidenses¹³ o canadienses⁴, y en una revisión de la literatura¹⁷. Más aún, difiere significativamente de lo reportado para Buenos Aires, Argentina¹⁴, lo cual podría ser consecuencia de una muy distinta composición racial: la República Dominicana tiene gran presencia de genes africanos y taínos (una población indígena americana considerada extinta hasta recientemente)⁷,

mientras que Argentina es conocida por sus grandes olas de inmigración europea, que minimizó etnias indígenas, negras, asiáticas o mestizas¹⁸. Además, llama la atención que la mitad de los pacientes (50%) con ES difusa fueron de sexo masculino y que exista relación estadísticamente significativa ($p=0,006$) entre el sexo y el subtipo de esclerodermia. Esto es congruente con lo reportado por el registro de la Red Española para Esclerosis Sistémica, que también encontró mayor afección masculina en pacientes con la forma difusa de la enfermedad¹⁹, pero difiere de lo encontrado en una población china de etnia han²⁰.

La forma difusa de ES se encontró con mayor frecuencia que la limitada, pero no influyó en el intervalo de tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico, a pesar de que se ha reportado que los pacientes con enfermedad difusa se caracterizan por menor tiempo de diagnóstico¹². Adicionalmente, el subtipo de ES no se encontró asociado de forma estadísticamente significativa ($p=0,107$) con el grado de afección cutánea, medido por el valor de mRSS. La localización de la induración fue similar en ambos subtipos de ES, aunque afecciones como úlceras digitales y *pitting* fueron más frecuentes en la ES difusa. El sistema respiratorio se encontró más frecuentemente afectado en pacientes con ES difusa, pero tuvo mayor gravedad cuando se encontró en ES limitada. La afección renal fue rara y siempre ocurrió en asociación con la ES difusa.

Aunque el fenómeno de Raynaud estuvo presente en todos los pacientes con ES difusa y en más de la mitad de los pacientes con ES limitada, y a pesar de que se reportó reflujo gastroesofágico en cerca de la mitad de los pacientes en cada subtipo, la mayor parte de la población no tiene cuadros clínicos de afección orgánica severa. Es la opinión de los autores que lo anterior es consecuencia de captación y diagnóstico tempranos en la mayoría de los pacientes, y no de enfermedad con curso benigno. Esta noción es respaldada por el hecho de que, aunque el tiempo medio de evolución es bajo, ya existen datos de afección pulmonar en, aproximadamente, el 80% de los pacientes y evidencia de patrón restrictivo en la mitad de la población (las afecciones cardíacas y/o renales fueron escasas).

La serología autoinmune no se realizó a todos los pacientes, lo cual introduce la posibilidad de sesgo, pues, por limitaciones económicas, en general se llevó a cabo en pacientes con enfermedad más grave. De acuerdo a lo reportado en la literatura¹³, todos los pacientes analizados tuvieron ANA positivo, excepto uno, el cual tuvo ES limitada. Anti-Scl-70 se encontró en la mayoría de los pacientes con ES difusa e, incluso, en pacientes con hallazgos clínicos congruentes con ES limitada; adicionalmente, se hallaron anticuerpos anticentrómero en pacientes con hallazgos clínicos de ES difusa. Interesantemente, en 2 casos se encontró coexistencia de anti-Scl-70 y anticentrómeros. Hallazgos similares han sido descritos en otras poblaciones latinas, siendo infrecuentes en poblaciones caucásicas o afroamericanas²¹.

Otros autoanticuerpos fueron encontrados en 3 pacientes con ES difusa; aunque suelen encontrarse asociados a otras patologías, también han sido descritos en pacientes con ES^{21,22}. Los autores desconocen la causa de estos hallazgos, pero, a la luz de la literatura²¹, conjeturan que la mayor expresión de anti-Scl-70 y anticentrómeros, la coexistencia de estos anticuerpos y la presencia de otros ANA en pacientes que cumplen con criterios clínicos para ES (y no enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de superposición o enfermedad indiferenciada del tejido conectivo) pueden ser consecuencia de que la población de estudio tiene una carga genética muy heterogénea.

Es interesante que la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en el primer año luego del inicio de síntomas, lo cual sirve de aliento para continuar la educación formal de patologías reumatológicas a estudiantes médicos de pregrado y médicos de atención primaria, fuente primaria de referimiento médico de esta población.

En resumen, la prevalencia de ES en la población dominicana es menor que la reportada internacionalmente. La edad de inicio de la enfermedad en la población dominicana parece ser menor que la reportada en la literatura. Un patrón distinto de autoanticuerpos es observado en esta población.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

- Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma: New aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:13-24.
- Garza-Rodríguez V, Villarreal-Alarcón MA, Ocampo-Candiani J. [Scleroderma: An update on the pathogenesis and treatment]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51:50-7.
- Greenblatt MB, Aliprantis AO. The immune pathogenesis of scleroderma: Context is everything. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;15:297.
- Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE. Scleroderma prevalence: Demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum*. 2009;61:400-4.
- Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr TA. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2986-94.
- Torrioni A, Rengo C, Guida V, Cruciani F, Sellitto D, Coppa A, et al. Do the four clades of the mtDNA haplogroup L2 evolve at different rates? *Am J Hum Genet*. 2001;69:1348-56.
- Valdivia J. Estudio determina que hay genes taínos en 15% de los dominicanos. *Listín Diario* [Internet]. 2010 Jun 17: La República. Párrafo 1 [citado 20 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.listindiario.com/la-republica/2010/6/17/146622/Estudio-determina-que-hay-genes-tainos-en-15-de-los-dominicanos>
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2737-47.
- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-90.
- Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Gambichler T, Kuhn A, et al. AWMF Guideline no. 013/066. Diagnosis and therapy of circumscribed scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7 Suppl 6:S1-14.
- Seibold JR. Is the modified Rodnan skin score an outcome or a surrogate in trials of therapies for systemic sclerosis? En: Collection of presentations at the 3rd EULAR/EUSTAR Educational Course in Paris, France (22nd-25th of January 2009) [Internet]. 3rd EULAR/EUSTAR Educational Course; 2009 Jan 22-25; Paris, France [citado 20 Oct 2013]. [443 KB]. Disponible en: http://www.eustar.org/download/SSc_2009/Paris-2009_17.Skin.Score.JSeibold.pdf
- Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:223-35.
- Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2246-55.
- Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Immaura P, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:59-63.

15. Kuo C-F, See L-C, Yu K-H, Chou I-J, Tseng W-Y, Chang H-C, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: A nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:373–8.
16. Simeon CP. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:71–5.
17. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39 Suppl 2:3–12.
18. Sánchez-Alonso B. The other Europeans: Immigration into Latin America and the international labour market (1870-1930). *Revista de Historia Económica /Journal of Iberian and Latin American Economic History (Second Series).* 2007;25:395–426.
19. 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.
20. Wang J, Assassi S, Guo G, Tu W, Wu W, Yang L, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. *Clin Rheumatol.* 2013;32:617–21.
21. Krzyszcak ME, Li Y, Ross SJ, Ceribelli A, Chan EKL, Bubb MR, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1333–9.
22. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:80–93.