

FRECUENCIA DE POLIAUTOINMUNIDAD EN ESCLEROSIS SISTÉMICA.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ALCANCE

MARÍA DANIELA POLANIA TOVAR

MARÍA HIGUERA BERRIO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JUNIO 2020

FRECUENCIA DE POLIAUTOINMUNIDAD EN ESCLEROSIS SISTÉMICA.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ALCANCE

MARÍA DANIELA POLANIA TOVAR

MARÍA HIGUERA BERRIO

DIRECTOR DE TESIS

ANA MARÍA BARRAGÁN

TUTORES TEMÁTICOS

MANUEL EDUARDO ROJAS QUINTANA

MONICA RODRIGUEZ JIMÉNEZ

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JUNIO 2020

Nota de Salvedad

“La Universidad del Rosario y la Universidad CES
no se hacen responsables de los conceptos
emitidos por los investigadores en su trabajo, solo
velará por el rigor científico, metodológico y ético
del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y
la justicia “

Tabla de contenido

Tabla de contenido	3
1. Resumen ejecutivo	5
1.2 Abstract	7
1.3 Abreviaturas	9
2. Antecedentes	12
2.1 ¿Qué son las enfermedades autoinmunes?	12
2.2 ¿Qué es la esclerosis sistémica?	12
2.3 Epidemiología de SSc	13
2.4 Fisiopatología de la SSc	13
2.5 Morbilidad de la SSc	14
2.6 SSc y PAI	15
2.7 Epidemiología PAI en SSc	16
2.8 Frecuencias en SSc y PAI	16
3. Objetivos	17
3.1 Principal	17
3.2 Específicos	17
4. Metodología	18
4.1 Protocolo y registro	18
4.2 Criterios de elegibilidad	18
4.2.1 Tipo de participantes	18
4.2.2 Concepto	19
4.2.3 Contexto	22
5. Tipo de fuentes	24
5.1 Estrategia de búsqueda	24
5.1.1 PUBMED	24
5.1.3 LILACS	33
5.1.4 SCOPUS	35
5.1.5 PAHO	37
5.1.6 Literatura gris	37
5.1.7 Búsqueda manual	38
5.2 Resultados: Extracción de datos	38
6. Presentación de resultados	40
6.1 Resultados	40

6.1.2 Resultados: Flujograma	41
6.1.3 Síntesis de resultados	41
7. Discusión	46
8. Conclusiones	56
10. Implicaciones para la práctica.	58
11. Conflicto de intereses	59
12. Reconocimientos	60
13. Referencias	61
14. Anexos	70
Anexo 1	70
Anexo 2.1	79
Anexo 2.2	82
Anexo 3	90
Anexo 4	102

1. Resumen ejecutivo

ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune (EAI) que cursa con importante morbilidad y mortalidad. La coexistencia de una o varias EAIs en un mismo individuo se denomina poliautoinmunidad (PAI). Se considera que la PAI modifica el pronóstico de la SSc. Sin embargo se desconocen las características de presentación de PAI manifiesta en SSc, así como la naturaleza y extensión en la literatura.

OBJETIVO

Identificar naturaleza, extensión y tipo de evidencia de PAI manifiesta en la SSc.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática tipo revisión de alcance. Se consultaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCOPUS, PAHO, además de realizarse búsqueda de literatura gris y manual. Se incluyeron artículos que reportaron SSc y alguna EAIs. Se sintetizaron los resultados por características de estudios, EAIs asociadas, presentación clínica y paraclínica.

RESULTADOS

Se incluyeron 52 artículos. Los diseños más frecuentes fueron estudios observacionales tipo reportes y series de caso (n=18) y la mayoría de publicaciones fueron de Europa (n=22). La frecuencia de SSc-PAI reportada fue del 10% al 43.3%. Se evidenció discrepancia de la presentación de las EAI coexistentes con SSc entre los países y continentes. La mayoría fueron mujeres con SSc del subfenotipo limitado. Artículos sobre pronóstico fueron escasos.

DISCUSIÓN

Se sugiere que las discrepancias de las EAls concomitantes con SSc, se pueden deber a factores ambientales y genéticos, así como los criterios utilizados y el tipo de estudio. Se desconoce el efecto de la PAI respecto a el pronóstico y tratamiento de la SSc.

CONCLUSIÓN

La frecuencia de la SSc-PAI es diversa, más frecuente en mujeres con subfenotipo de limitado.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis sistémica; autoinmunidad; enfermedad autoinmune tiroidea; artritis reumatoidea; síndrome de Sjögren.

1.2 Abstract

BACKGROUND

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease (ADs) that presents with significant morbidity and mortality. When it coexists with one or more AIDs is coined as polyautoimmunity (PAI). It is suggested that PAI modifies the prognosis of SSc. However, the characteristics of presentation of overt PAI in SSc are unknown, as well as the nature and extension in the literature.

OBJECTIVE

Identify nature, extent and type of evidence of overt PAI in SSc.

METHODOLOGY

An scope systematic review literature. The MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCOPUS, PAHO, gray literature and manual search databases were consulted. Articles that reported SSc and some ADs were included. Results were synthesized by study characteristics, associated ADs, clinical and paraclinical presentation.

RESULTS

52 articles were included. The most frequent design was observational studies like case reports and case series ($n = 18$), the continent with the most publications was Europe ($n = 22$). The frequency of SSc-PAI was 10% to 43.3%. Discrepancy was evident in the presentation of AIDs coexisting with SSc between countries and continents. Most os patients were women with limited SSc (SScL) suubphenotype. Articles on prognosis of the SSc-PAI were scarce.

DISCUSSION

It is tempting to speculate that discrepancies of the concomitant ADs with SSc could be associated to environmental and genetic factors, as well as classification criteria

used and the type of study. The effect of PAI on the prognosis and treatment of the disease is still unknown.

CONCLUSIONS

The frequency of SSc-PAI is diverse, and it is most frequent in women with limited subphenotype.

KEY WORD

Systemic sclerosis; Autoimmunity; Autoimmune thyroid disease; rheumatoid arthritis; Sjögren's syndrome.

1.3 Abreviaturas

AA: Alopecia Areata

ACR: Colegio Americano de Reumatología

ACAs: Anticardiolipinas

ANAS: Anticuerpos antinucleares

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Anti-CCP: Anticuerpos antipéptido citrulinado ciclico

Anti-TPO: Anticuerpos antiperoxidasa

Anti-TG: Anticuerpos antitiroglobulina

AR: Artritis reumatoidea

ATA 1-SCL 70: Anticuerpos anti-topoisomerasa I

B2 GP: Beta 2 glicoproteína

CH: Cuadro hemático

CEN: Anticuerpos anti-centrómero

CBP: Colangitis biliar primaria

CMV: Citomegalovirus

CTGF: el factor de crecimiento de tejido conectivo

CK-CPK: Creatina quinasa

DMARD: Medicamentos antirreumaticos modificadores de la enfermedad

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DPM: Dermatopolimiositis

EAI: Enfermedad autoinmune

EAls: Enfermedades autoinmunes

EAIT: Enfermedad autoinmune tiroidea

EC: Enfermedad celíaca

EULAR: European League Against Rheumatism

HAI: Hepatitis autoinmune

HAB1C: Hemoglobina glicosilada

HAQ: Health assessment questionnaire

HLA: Antígeno leucocitario humano

HTP: Hipertensión pulmonar

IMC: Índice de masa corporal

LES: Lupus eritematoso sistémico

LDH: Lactato deshidrogenasa

MG: Miastenia gravis

MDP: Maria Daniela Polania (investigadora 1)

MH: Maria Higuera (investigadora 2)

NR: No reporta

PAI: Poliautoinmunidad

P-ANCA: Anticuerpo anti citoplasma de neutrófilos

PCR: Proteína C reactiva

PSO: Psoriasis

SAM: Síndrome autoinmune multiple

SAF: Síndrome antifosfolipídico

SS: Síndrome de sjögren

SSc: Esclerosis sistémica

SScL: Esclerosis sistémica limitada

SScD: Esclerosis sistémica difusa

TGB-B: Crecimiento transformante beta

VEB: Virus Epstein-baar

VHC: Virus hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

2. Antecedentes

2.1 ¿Qué son las enfermedades autoinmunes?

Las enfermedades autoinmunes (EAls) son un grupo de patologías caracterizadas por la pérdida de la tolerancia inmunológica a antígenos propios, causadas por la activación de linfocitos T y/o B, lo cual conlleva a daño en diferentes órganos (1,2). Se han asociado diversos mecanismos etiológicos, dentro de los cuáles se encuentran factores: medioambientales, epigenéticos, psicosociales, hormonales, infecciosos, entre otros (3).

A nivel mundial, las EAls se desarrollan en alrededor del 5% de la población general, con una incidencia de 1 a 20 casos por cada 100.000 habitantes, siendo según la literatura el género femenino el más afectado, hasta en un 80% de los casos (2,4,5). Esta asociación, entre el género femenino y la presencia de EAls ha sido ampliamente estudiada. Dentro de los factores que se considera que predisponen al desarrollo de EAls en las mujeres están: alteración del balance hormonal o fallas en la inactivación del cromosoma X durante la embriogénesis (5). Adicionalmente, múltiples polimorfismos genéticos han sido asociados como factores de riesgo para el desarrollo de las diferentes EAls (5).

2.2 ¿Qué es la esclerosis sistémica?

La esclerosis sistémica (SSc) es una de las EAls con mayor mortalidad. Esta patología se caracteriza por fibrosis tisular, lesiones vasculares y compromiso multiorgánico. Los órganos y sistemas que con mayor frecuencia se ven afectados en esta enfermedad son: piel, pulmón, corazón, riñón, sistema digestivo y sistema osteoarticular (6,7). La SSc afecta principalmente a mujeres entre 45 y 65 años de edad (8).

Teniendo en cuenta la presencia o no de compromiso orgánico y la extensión del compromiso cutáneo, la SSc se clasifica en dos formas clínicas: esclerosis sistémica limitada (SScL) y esclerosis sistémica difusa (SScD). La SScL se caracteriza por afectación de predominio en extremidades distal a codos y rodillas (mano, pies y antebrazos), presencia de fenómeno de Raynaud y compromiso de la vascularización pulmonar tardía. Adicionalmente, en estos pacientes se ha evidenciado la presencia de anticuerpos anti-centrómero (CEN) con una prevalencia entre el 10-41% (7,9). Por otro lado, la SScD se caracteriza por progresión más rápida y peor pronóstico comparado con la SScL (10). La afectación visceral y el fenómeno de Raynaud inician de manera temprana, y estos suelen asociarse a compromiso de las extremidades a nivel proximal. Por lo general, se acompaña de anticuerpos anti-topoisomerasa I (ATA I) con una prevalencia del 24 al 37% (7,9). Recientemente se ha descrito la presencia de anticuerpos Anti-RNA Polimerasa III en pacientes con SScD, lo que se ha asociado con crisis renales y malignidad (9).

2.3 Epidemiología de SSc

A nivel mundial, la prevalencia de SSc en adultos se estima entre 38 y 341 casos por millón de habitantes, presentando una gran variabilidad entre poblaciones y estudios. Por ejemplo, en Corea del Sur se reporta una prevalencia de 3974 casos por millón de habitantes (11), mientras que en Europa la prevalencia descrita se encuentra entre 1 y 302 casos por millón de habitantes (12,13). Por otro lado, en Norteamérica la prevalencia es de aproximadamente 2739 casos por millón de habitantes (14). En Latinoamérica estudios reportan prevalencias entre 26 y 89 casos por millón de habitantes (15–17). En Colombia la prevalencia descrita es de 0.4%, con el mayor número de casos ubicados en Bogotá (3).

2.4 Fisiopatología de la SSc

La SSc es una enfermedad multifactorial, inicia en pacientes con susceptibilidad genética posterior a la exposición a diferentes factores como: virus (hepatitis C (VHC), Epstein-Barr (VEB) citomegalovirus (CMV) y coxsackie), y tóxicos (sílice y productos industriales como los disolventes orgánicos), entre otros. Estos factores activan el sistema inmunitario de forma no regulada, llevando a la pérdida de la tolerancia inmunológica (5,8,18).

Inicialmente el endotelio se lesiona causando pérdida de su funcionamiento y apoptosis celular, lo que lleva a activación plaquetaria y subsecuentemente a alteraciones vasculares y formación de trombos (5,8,18).

Las células musculares lisas y los pericitos participan en la remodelación endotelial, lo cual causa hipoxia crónica en los diferentes tejidos de los pacientes con SSc, aumentando la producción de radicales libres. Adicionalmente, se da un reclutamiento de células inflamatorias, producción de citoquinas pro-fibróticas y activación de linfocitos B, los cuales activan los fibroblastos que posteriormente se diferencian en miofibroblastos (8).

Los miofibroblastos sintetizan grandes cantidades de matriz extracelular generando fibrosis. Así mismo, las citocina pro-fibróticas como el factor de crecimiento transformante beta (TGB-B) y el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) aumentan la síntesis de colágeno por los fibroblastos (8).

Recientemente, se ha observado que la IL-6 y la IL-13 están directamente relacionadas con la fisiopatología de la SSc y contribuyen con el desarrollo del proceso fibrótico (3).

2.5 Morbilidad de la SSc

Se ha descrito que la SSc produce una elevada morbilidad, mortalidad, discapacidad, pérdida de productividad y calidad de vida de los pacientes, además de generar un alto costo para los sistemas de salud (10). Todo esto se encuentra en relación con el compromiso en los diferentes órganos asociado a la SSc (7,19).

A nivel cutáneo se presentan fibrosis y úlceras digitales en aproximadamente el 35% de los pacientes. El compromiso músculo esquelético está dado por sinovitis (15%), contracturas musculares (32%) y debilidad muscular (25%). Los síntomas gastrointestinales, que son la principal causa de discapacidad y afectación en la calidad de vida, están presentes en casi todos los pacientes con SSc. Se producen por pérdida de coordinación en la motilidad intestinal, lo que conduce a malabsorción, vómito, distensión, dolor abdominal y diarrea que contribuye a malnutrición (7,19).

La principal causa de mortalidad es la enfermedad intersticial pulmonar (32-52%) causando el 17% de las muertes en los pacientes con SSc (19,20). Otras complicaciones son la hipertensión pulmonar (HTP), el compromiso cardiaco (20%) y la crisis esclerodérmica renal (5%) (7).

A nivel mental, esta patología tiene una repercusión importante, ya que se ha relacionado con depresión, ansiedad e ideación suicida, representando la alta carga de la enfermedad en términos de calidad de vida (3).

2.6 SSc y PAI

Dentro de los espectros de presentación de la SSc, se ha descrito un fenómeno denominado poliautoinmunidad (PAI), el cual corresponde a la presencia concurrente de otras EAls en un mismo paciente con SSc (21). La importancia de reconocer la presencia PAI radica en que se puede modificar el pronóstico de la SSc comparada con la presencia de SSc aislada (5). Un estudio en Tailandia mostró que el desenlace de la SSc era menos agresivo en caso de presentar PAI (22).

Ciertas características diferenciales se han descrito en los pacientes con SSc y PAI, como son la edad temprana de instauración, mayor frecuencia en el género femenino y una disminución en la severidad de la vasculopatía, esclerodactilia, compromiso renal y cardiopulmonar. Sin embargo, también se ha evidenciado un aumento en la sintomatología gastrointestinal y la debilidad muscular (22–25).

2.7 Epidemiología PAI en SSc

La frecuencia de de PAI en SSc a nivel mundial oscila entre 10.9% al 43% según los diferentes estudios. Dentro de los factores de riesgo asociados a desarrollar PAI, se encuentran factores epigenéticos y medioambientales, el género, la edad, la presencia del subfenotipo limitado, calcinosis y compromiso gastrointestinal, así como positividad de CEN y Anti-Ro (22,25,26). Evidencia de Colombia y Canadá sugiere que la existencia de autoinmunidad familiar puede ser otro alto predictor para el desarrollo de PAI (27).

2.8 Frecuencias en SSc y PAI

Las EAls que se reportaron asociadas con más frecuencia en SSc a nivel mundial fueron: Enfermedad Autoinmune Tiroidea (EAIT) (10%), Síndrome de Sjögren (SS) (7.7%), Dermatopolimiositis (DPM) (5.6%), Colangitis Biliar Primaria (CBP) (4.3%), Artritis Reumatoide (AR) (4.2%), Enfermedad Celíaca (EC) (4%) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (2.6%) (28–30). Sin embargo, también se han reportado estudios con otras EAls menos frecuentes como Psoriasis (Pso) (1.9%) y Alopecia Areata (AA) (0.1%) (31–34).

Dentro del fenómeno de PAI en SSc, se vieron variaciones en la asociación de las otras EAls en referencia a la localización geográfica. Por ejemplo, en Brasil la principal asociación reportada fue SSc y EAIT en un 53.8% así como en Colombia y Canadá (35). Cabe resaltar que la frecuencia de EAIT en SSc (específicamente Tiroiditis de Hashimoto) en los diferentes países se encontró entre 23% y 17.5% respectivamente (17). Por otro lado, en Francia, Italia y España la SSc se asoció frecuentemente con SS entre un 12% a 14% (23,36,37). Mientras que en Tailandia la SSc se acompañó de DPM en el 70.6% de los casos (22).

3. Objetivos

3.1 Principal

- Identificar la naturaleza, extensión y tipo de evidencia alrededor de PAI manifiesta en la SSc.

3.2 Específicos

- Describir las características de los artículos encontrados de PAI manifiesta en SSc.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con PAI manifiesta en SSc.
- Describir los diferentes subgrupos de PAI manifiesta en SSc (como, por ejemplo: diferentes combinaciones de enfermedades, tipos de EAIs reportadas y anticuerpos presentes).
- Describir las diferencias en presentación y desenlaces clínicos relacionados con PAI manifiesta en SSc.

4. Metodología

4.1 Protocolo y registro

Se realizó una revisión sistemática de la literatura tipo revisión de alcance siguiendo la metodología propuesta por el informe para revisiones de alcance del Joanna Briggs institute (38).

4.2 Criterios de elegibilidad

4.2.1 Tipo de participantes

Para esta revisión se incluyó evidencia existente en personas mayores de 18 años que reportaron la presencia de la enfermedad a partir de criterios basados en la literatura como los de la liga americana contra las EAI y el colegio americano de reumatología (por sus siglas en inglés EULAR/ACR) (39). También se incluyó evidencia que utilizó otras herramientas diagnósticas como la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) o el diagnóstico clínico registrado en la historia clínica por el médico reumatólogo como lo han reportado algunos estudios (24). Los artículos de revistas revisadas por los pares se incluyeron si: involucraron participantes humanos, sin importar el idioma ni la fecha de publicación.

La existencia de PAI manifiesta se identificó en los artículos que describen la coexistencia de SSc con síntomas típicos y criterios de otra EAI, incluyendo, pero no limitadas a expresiones como: síndrome de superposición (por sus siglas en inglés “*overlap syndrome*”), enfermedades autoinmunes coexistentes, enfermedad autoinmune concomitante con SSc, co-ocurrencia de EAls en SSc y PAI en SSc (23,26,37,40).

Se excluyeron los documentos de reportes de SSc sumado únicamente a anticuerpos para otra EAls (es decir PAI latente) sin clínica, ya que estos pacientes

no presentan manifestaciones específicas de una EAI (1). Asimismo, se excluyeron pacientes embarazadas, puesto que se han evidenciado mejores desenlaces durante la gestación, secundario a cambios hormonales y variación en poblaciones celulares, provocando un fenotipo diferente a los observados en la población general (41,42). Tampoco se tuvieron en cuenta estudios en población pediátrica, dado que la prevalencia y su severidad de la enfermedad es diferente. Se ha reportado una prevalencia de 0.34 a 2.7 por cada 100,000 casos por año. Menos del 10% de los pacientes presentan una SSc que inicie en la niñez, sumado a una severidad mayor que en los adultos (43). Por último, también se excluyeron pacientes con Morfea ya que es un tipo de esclerodermia que, aunque comparten los mismos cambios histopatológicos de la piel, la distribución y el patrón de compromiso de la piel se comporta desigual a la SSc clásica, en cuanto a las manifestaciones sistémica y extra cutáneas.

La Morfea presenta una evolución clásica benigna y autolimitada a la piel y tejidos subyacentes, su epidemiología es diferente presentándose en 0.3 a 3 casos por 100.000 habitantes/ año, con una alta frecuencia de aparición en la quinta década en los adultos y en el 90% de los niños entre 2-14 años (44,45). De igual manera, los anticuerpos presentes en morfea no están tan claros como en la SSc. Las pruebas sugeridas para esta enfermedad incluyen anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos contra el ADN monocatenaria (Anti-DNA), anticuerpos anti-histonas y ATA I (46).

4.2.2 Concepto

El caleidoscopio de autoinmunidad define la coexistencia de más de una EAls en un solo paciente (es decir, PAI) o la presencia de diferentes EAls en la misma familia nuclear (autoinmunidad familiar) (1,47). El término de PAI, descrito como la concomitancia de más de una EAls en el mismo individuo puede ayudar a comprender los mecanismos fisiopatológicos compartidos entre ellas (27). Sin embargo, a través de la literatura se reconocen diferentes términos para nombrar la presencia de más de una EAls en un mismo individuo como: síndrome de

superposición, coexistencia, concurrencia o asociación de enfermedades autoinmunes (22,26). Por otro lado, el síndrome autoinmune múltiple (SAM) hace referencia a la presencia de 3 o más EAls bien caracterizadas en un mismo individuo (47).

Tanto el SAM como la PAI, se pueden diagnosticar cuando el paciente cumple criterios para la enfermedad índice, en este caso para la SSc, sumado a otra EAls para la que también cumpla criterios de clasificación (1). No obstante, en los distintos artículos se toman criterios diferentes para SSc y las EAls que la acompañan, haciendo estos estudios heterogéneos.

En un estudio colombo-canadiense se tuvieron en cuenta los criterios para SSc del ACR de 1980 sumado a la presencia de la EAls coexistente la cual había sido registrada en formulario por médicos reumatólogos. Sin embargo, en este estudio no se describen los criterios diagnósticos para la EAls que acompañaba la SSc (27). En un estudio tailandés, se incluyeron pacientes que cumplían criterios para SSc del ACR y que tenían características clínicas para cada una de las EAls concomitantes, por ejemplo, los pacientes con DPM debían cumplir con la debilidad muscular, creatina quinasa (CK) elevada y dos de los siguientes a) miositis inflamatoria comprobada por biopsia muscular, b) electromiografía anormal (EMG), o c) positividad para anti-PM-Scl o anti-Ku. Así mismo, los pacientes con SSc y LES debían cumplir los criterios del grupo de clinicas de colaboracion del lupus eritematoso sistémico (SLICC) del 2012, los pacientes con SSc y AR debían cumplir los criterios EULAR y del ACR del 2010 (22).

En un estudio europeo se tomaron en cuenta los criterios para SSc del consenso americano/europeo, para el LES y para la AR los criterios del ACR. La EAIT, la DPM, y la CBP se diagnosticaron según los criterios clínicos, biológicos e histológicos (23). Por último, un estudio alemán tomó 3240 registros de la base de datos de la red alemana de 40 centros clínicos de diferentes subespecialistas (reumatólogos, dermatólogos, neumólogos y nefrólogos) que diagnosticaron SSc y se registraron en una base de datos los síntomas, signos y laboratorios, clasificaron como PAI aquellos pacientes que cumplían criterios clínicos y paraclínicos para una EAI adicional (24).

En cuanto a los anticuerpos en pacientes con PAI en SSc se ha reportado presencia de anti-RO, anti-RNP y factor reumatoide (FR) (22). Otro estudio halló anti-U1RNP, PM-Scl, La, Ku y Jo-1. Sin embargo, no se encontraron datos que soporten la presencia anticuerpos específicos (35,37).

La participación de genes de susceptibilidad y mecanismos moleculares similares entre las diferentes EAls, podría explicar la presencia de PAI en un mismo individuo (3). El “*consorcio de genético de múltiples enfermedades autoinmunes*”, hallaron que EAls con diferentes fenotipos, por ejemplo, AR, LES y EAIT pueden compartir alelos de susceptibilidad común mediante el gen *PTPN22* (48). En la población colombiana se observó como los polimorfismos en los genes *BAK 1* y *TNF2*, estuvieron relacionados con una mayor susceptibilidad para el desarrollo de PAI en SSc (27,49,50).

En los caucásicos se evidenció que comparten la asociación de los polimorfismos del *HLA-B8*, *HLA-DR3* y *HLA-DR4* con PAI y se mostró una alta prevalencia con relación a la EAIT y SS como segunda EAI relacionada (18). Adicionalmente, un estudio en Hungría de 22 pacientes evaluó la frecuencia alélica de *HLA-DR3* y *HLA-DR11*, los cuales estuvieron asociados en pacientes con SSc y AR en comparación con pacientes con AR sin PAI (51). Por otra parte, en población latinoamericana los genes implicados con la aparición de PAI incluyen el *IRF5*, *STAT4*, *PTPN22*, *BANK1*, y el *BLK*, entre otros (8,27). Polimorfismos en el gen *TNFAIP3*, alelo rs117480515A, han sido asociados con una mayor frecuencia a 3 EAls en SSc: SS, EAIT y CBP (52).

Además, datos de la literatura sugieren mecanismos fisiopatológicos comunes en algunas EAls. Por ejemplo: la presencia de EAIT en las diferentes EAls se ha asociado a efectos proinflamatorios de los anticuerpos antitiroideos, así como el mimetismo molecular entre los epítomos específicos de la tiroides y los de enfermedad índice (19). Adicionalmente, se ha evidenciado que al presentarse EAIT y SSc se relaciona con el subfenotipo limitado (18). Otro estudio también confirmó que los pacientes con SSc que presentaban otras EAls, se caracterizaban por tener un subfenotipo limitado con más frecuencia (76%). Así mismo las úlceras digitales fueron menos comunes en los pacientes con PAI, pero la afectación

musculoesquelética presentó de forma más temprana y con una frecuencia de presentación más elevada (24). Siendo este dato pronóstico importante para los pacientes con PAI en SSc. Con respecto al tratamiento de la PAI, un estudio mostró el uso más frecuente con corticoides y agentes inmunosupresores (24).

4.2.3 Contexto

La evidencia ha sugerido diferencias en la frecuencia de presentación de PAI en relación con el género (mayor en el género femenino), así como con características demográficas, raza, diferencias epigenéticas, la pérdida de la tolerancia inmunológica y por último los factores medioambientales como lo son los diferentes agentes infecciosos (VHC, VEB, CMV y coxsackie virus) los cuales son factores de riesgo para la aparición de dichas enfermedades (5,27,53).

A nivel mundial se estima que entre un 10% a un 43.9% de los pacientes con SSc presentan asociada PAI (54). La presentación de PAI en SSc varía según la localización geográfica, afectando un 7.3% de pacientes asiáticos, el 23.6% de pacientes europeos, un 19.8% pacientes norteamericanos, y hasta un 43% de pacientes latinoamericanos (18,27,34,35,54).

Según los diferentes países, los estudios reportan una frecuencia de PAI del 41% en Colombia, 15% en Francia, 16.9% en Tailandia, 20% en Inglaterra y 10% en Alemania, evidenciando una variación en la PAI según la localización geográfica (22–24,27,55). Adicionalmente, la frecuencia de la EAls que acompaña la PAI también varía según la localización geográfica, es decir en Tailandia la EAI coexistente con SSc más frecuente fue la DPM, mientras que en Italia y Francia fue el SS (22,23). Sin embargo, en un meta-análisis en el que se incluyeron 10 artículos de diferentes países, reportaron la EAIT y el SS como las EAls más frecuentemente asociadas a SSc (34). Respecto a las características demográficas, se ha evidenciado que la SSc se asoció a PAI con mayor frecuencia en las mujeres en un 92,8% y con el subfenotipo limitado (27,34,54).

Como se mencionó previamente los factores medioambientales también pueden influir en el desarrollo y la activación de PAI en SSc. Dentro de estos de estos se

encuentran los factores infecciosos, siendo los más frecuentes el VHC y VBE (56,57).Adicionalmente, otro factor ampliamente asociado a la PAI en SSc es la autoinmunidad familiar (27,53). La autoinmunidad familiar se puede presentar de diversas formas, no solo con SSc, sino también AR, LES, DPM y Pso (36).

De los pacientes con SSc, un cuarto puede presentar PAI, sin embargo, hay dificultades en la evaluación de la prevalencia e influencia de PAI en los pacientes con SSc (34,54). Elhai et al. (34) en su metaanálisis nombraron como una limitación, la heterogeneidad de los resultados encontrados en los diferentes estudios. Matusiewicz et al.(54), concluyó que esto probablemente se asociaba a los estudios en poblaciones pequeñas, variación de las características demográficas, diferencias geográficas y en los periodos de seguimiento de los estudios.

5. Tipo de fuentes

Para identificar documentos potencialmente relevantes se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos bibliográficas PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS y PAHO. Las estrategias de búsqueda se construyeron en conjunto con un bibliotecario experimentado en búsquedas bibliográficas y perfeccionadas a través de la discusión en equipo. La estrategia de búsqueda final se puede encontrar a continuación.

5.1 Estrategia de búsqueda

5.1.1 PUBMED

[illegible]

10. multiple sclerosis OR	OR rheumatoid arthritis hand) OR arthritis, psoriatic) OR psoriatic arthritis) OR psoriasis psoriatic arthritis) OR pustular psoriasis) OR nail psoriasis) OR scalp psoriasis) OR palmoplantar psoriasis) OR connective tissue diseases) OR undifferentiated connective tissue diseases) OR vasculitis) OR anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) OR systemic vasculitis) OR churg-strauss syndrome) OR giant cell arteritis) OR granulomatosis with polyangiitis) OR microscopic polyangiitis) OR polyarteritis nodosa) OR purpura, schoenlein-henoch) OR vasculitis) OR anca vasculitis) OR anca associated vasculitis) OR iga vasculitis) OR retinal vasculitis) OR urticarial vasculitis) OR cerebral vasculitis) OR leukocytoclastic vasculitis) OR cutaneous vasculitis) OR large vessel vasculitis) OR systemic vasculitis) OR churg-strauss syndrome) OR henoch schoenlein purpura) OR giant cell arteritis) OR granulomatosis with polyangiitis granulomatosis) OR polyangiitis) OR microscopic polyangiitis) OR polyarteritis nodosa) OR cutaneous polyarteritis nodosa) OR sarcoidosis OR diabetes mellitus, type 1) OR diabetes mellitus type 1) OR diabetes mellitus 1) OR arthritis, juvenile) OR juvenile idiopathic arthritis) OR thyroiditis, autoimmune) OR Disease, Hashimoto OR hashimoto disease) OR graves disease) OR hepatitis, autoimmune) OR liver cirrhosis, biliary) OR cholangitis, sclerosing) OR autoimmune hepatitis) OR sclerosing cholangitis) OR
11. multiple sclerosis, chronic progressive OR	
12. multiple sclerosis, relapsing-remitting OR	
14. multiple sclerosis OR	
15. lupus erythematosus, systemic OR	
16. lupus erythematosus OR	
18. lupus nephritis OR	
19. cutaneous lupus OR	
20. discoid lupus OR	
21. cutaneous lupus erythematosus OR	
22. neuropsychiatric lupus OR	
23. arthritis, rheumatoid OR	
24. rheumatoid arthritis OR	
25. arthritis, psoriatic OR	
26. psoriatic arthritis OR	

27. psoriasis psoriatic arthritis OR 28. pustular psoriasis OR 29. nail psoriasis OR 30. scalp psoriasis OR 31. palmoplantar psoriasis OR 32. connective tissue diseases OR 33. undifferentiated connective tissue diseases OR 34. vasculitis OR 35. anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis OR 36. systemic vasculitis OR 37. churg-strauss syndrome OR 38. giant cell arteriti OR 39. granulomatosis with polyangiitis OR 40. microscopic polyangiitis OR 41. polyarteritis nodosa	Cholangitis, Sclerosing) OR guillain-barre syndrome) OR myasthenia gravis) OR myasthenia gravis) OR polyendocrinopathies, autoimmune) OR inflammatory bowel diseases) OR crohn disease) OR colitis, ulcerative) OR sjogren's syndrome) OR anemia, hemolytic, autoimmune) OR anemia, pernicious) OR antiphospholipid syndrome) OR overlap syndrome) OR polyautoimmunity) OR secondary autoimmune disease) OR addison disease) OR "vitiligo") OR "concurrence autoimmune disease") OR "concurrent autoimmune disease") OR "autoimmune Disease-associated") OR "coexisting autoimmune diseases") AND comorbidity) NOT child) NOT "children") NOT "childhood") NOT Pediatrics) NOT Pregnancy) NOT "pregnant") NOT Pregnant Women) NOT Therapeutics)NOT "therapy") AND "humans"
---	--

	OR	
	42. purpura, schoenlein-henoch	
	OR	
	44. anca vasculitis	
	OR	
	45. anca associated vasculitis	
	OR	
	46. iga vasculitis	
	OR	
	47. retinal vasculitis	
	OR	
	48. urticarial vasculitis	
	OR	
	49. cerebral vasculitis	
	OR	
	50. leukocytoclastic vasculitis	
	OR	
	51. cutaneous vasculitis	
	OR	
	52. large vessel vasculitis	
	OR	
	53. granulomatosis with polyangiitis granulomatosis	
	OR	
	54. polyangiitis	
	OR	
	55. microscopic polyangiitis	
	OR	
	56. polyarteritis nodosa	
	OR	
	57. cutaneous polyarteritis nodosa	
	OR	

	58. sarcoidosis OR 59. diabetes mellitus, type 1 OR 60 arthritis, juvenile OR 61. thyroiditis, autoimmune OR 62. Disease, Hashimoto OR 63. hashimoto disease OR 64. graves disease OR 65. hepatitis, autoimmune OR 66. liver cirrhosis, biliary OR 67. Cholangitis, Sclerosing OR 68. guillain-barre syndrome OR 69. myasthenia gravis OR 70.polyendocrinopathies, autoimmune OR 71. inflammatory bowel diseases OR 72. crohn disease OR 73. sjogren's syndrome OR	
--	--	--

	75. anemia, hemolytic, autoimmune OR 76. anemia, pernicious OR 77. Vitiligo OR 78. Addison disease AND 79. comorbidity	
Texto libre	Diabetes mellitus 1 OR Autoimmune hepatitis OR overlap syndrome OR polyautoimmunity OR concurrence autoimmune disease OR concurrent autoimmune disease OR autoimmune Disease- associated OR coexisting autoimmune diseases NOT Children NOT Childhood NOT	

	pregnant	
Filtros	Child NOT Pediatrics NOT Pregnant women NOT Therapy NOT Therapeutics	NOT "children") NOT "childhood") NOT "pediatric") NOT "pregnancy") NOT "pregnant") NOT "therapy") AND "humans"

5.1.2 EMBASE

Lenguaje controlado	1.systemic sclerosis OR 2.scleroderma AND 3. multiple sclerosis OR 4.systemic lupus erythematosus OR 5. lupus erythematosus OR 6.lupus erythematosus nephritis OR 7.rheumatoid arthritis OR 8. psoriasis OR 9. psoriatic arthritis OR	('systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis' OR 'scleroderma'/exp OR scleroderma) AND ('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis' OR 'systemic lupus erythematosus'/exp OR 'systemic lupus erythematosus' OR 'lupus erythematosus'/exp OR 'lupus erythematosus' OR 'lupus erythematosus nephritis'/exp OR 'lupus erythematosus nephritis' OR 'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis' OR 'psoriasis'/exp OR psoriasis OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis' OR 'connective tissue disease'/exp OR 'connective tissue disease' OR 'vasculitis'/exp OR vasculitis OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis' OR 'leukocytoclastic vasculitis'/exp OR 'leukocytoclastic vasculitis' OR 'churg strauss syndrome'/exp OR 'churg strauss syndrome' OR 'giant cell arteritis'/exp OR 'giant cell arteritis' OR 'wegener
---------------------	--	--

10. connective tissue disease	granulomatosis'/exp OR 'wegener
OR	granulomatosis' OR 'microscopic
11. Vasculitis	polyangiitis'/exp OR 'microscopic polyangiitis'
OR	OR 'polyarteritis nodosa'/exp OR 'polyarteritis
12. systemic vasculitis	nodosa' OR 'anaphylactoid purpura'/exp OR
OR	'anaphylactoid purpura' OR 'anca associated
13. leukocytoclastic vasculitis	vasculitis'/exp OR 'anca associated vasculitis'
OR	OR 'sarcoidosis'/exp OR sarcoidosis OR
14. churg strauss syndrome	'insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR
OR	'insulin dependent diabetes mellitus' OR
15. giant cell arteritis	'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'juvenile
OR	rheumatoid arthritis' OR 'autoimmune
16. wegner granulomatosis	thyroiditis'/exp OR 'autoimmune thyroiditis' OR
OR	'hashimoto disease'/exp OR 'hashimoto
17. microscopic polyangiitis	disease' OR 'graves disease'/exp OR 'graves
OR	disease' OR 'autoimmune hepatitis'/exp OR
18. polyarteritis nodosa	'autoimmune hepatitis' OR 'biliary cirrhosis'/exp
OR	OR 'biliary cirrhosis' OR 'sclerosing
19. anaphylactoid purpura	cholangitis'/exp OR 'sclerosing cholangitis' OR
OR	'guillain barre syndrome'/exp OR 'guillain barre
20. anca associated vasculitis	syndrome' OR 'myasthenia gravis'/exp OR
OR	'myasthenia gravis' OR 'inflammatory bowel
21. sarcoidosis'	disease'/exp OR 'inflammatory bowel disease'
OR	OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'sjogren
22. insulin dependent diabetes mellitus	syndrome' OR 'hemolytic anemia'/exp OR
OR	'hemolytic anemia' OR 'pernicious anemia'/exp
24. juvenile rheumatoid arthritis	OR 'pernicious anemia' OR
OR	'polyautoimmunity'/exp OR polyautoimmunity
25. autoimmune thyroiditis	OR 'overlap syndrome'/exp OR 'overlap
OR	syndrome') AND 'human'/de AND ([adult]/lim
26. hashimoto disease	OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very
OR	elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND
	('comorbidity'/exp OR comorbidity) NOT
	('pregnancy'/exp OR pregnancy) NOT

	27.graves disease OR 28.autoimmune hepatitis OR 29.biliary cirrhosis OR 30.sclerosing cholangitis OR 31.guillain barre syndrome OR 32.myasthenia gravis OR 33.inflammatory bowel disease OR 34.sjogren syndrome OR 35.hemolytic anemia OR 36.pernicious anemia AND 37.human AND 38.adult AND 39. Comorbidity	('child'/exp OR child) NOT ('therapy'/exp OR therapy)
Texto libre	Polyautoimmunity OR overlap syndrome	
Filtros	NOT pregnancy NOT	

	Therapy	
--	---------	--

5.1.3 LILACS

Términos	1.esclerodermia OR 2.Esclerosis sistémica OR 3. Esclerosis localizada AND 4.esclerosis múltiple OR. 5.Artritis reumatoidea OR 6.Psoriasis OR 7.Vasculitis OR 8.Sarcoidosis OR 9.Diabetes mellitus tipo 1 OR 10.Artritis juvenil OR 11. Tiroiditis autoinmune OR 12.Enfermedad de hashimoto OR 13.Enfermedad de graves OR 14. Hepatitis autoinmune OR	(tw:((tw:(escleroderma)) OR (tw:(esclerosis sistémica)) OR (tw:(esclerosis localizada)) AND (tw:(esclerosis multiple)) OR (tw:(lupus eritematoso sistémico)) OR (tw:(artritis reumatoidea)) OR (tw:(psoriasis)) OR (tw:(vasculitis)) OR (tw:(sarcoidosis)) OR (tw:(diabetes mellitus tipo 1)) OR (tw:(artritis juvenil)) OR (tw:(tiroiditis autoinmune)) OR (tw:(enfermedad de hashimoto)) OR (tw:(enfermedad de graves)) OR (tw:(hepatitis autoinmune)) OR (tw:(cirrosis biliar primaria)) OR (tw:(colangitis esclerosante)) OR (tw:(síndrome de guillain barre)) OR (tw:(enfermedades inflamatorias intestinales)) OR (tw:(enfermedad de chron)) OR (tw:(síndrome de sjogren)) OR (tw:(anemia perniciosa)) OR (tw:(anemia hemolítica)) OR (tw:(vitiligo)) OR (tw:(enfermedad de adison)) OR (tw:(enfermedad indiferencia del tejido conectivo)))) OR (tw:(poliautoinmunidad)) OR (tw:(síndrome de superposición)) AND (tw:(humanos)) AND NOT (tw:(niños)) AND NOT (tw:(embarazadas)) AND NOT (tw:(terapia))
----------	---	---

	15. Cirrosis biliar primaria OR 16. Colangitis esclerosante OR 17. Síndrome de Guillain Barre OR 19. Enfermedad inflamatoria intestinal OR 20. Enfermedad de Crohn OR 21. Síndrome de Sjögren OR 22. Anemia perniciosa OR 23. Anemia hemolítica OR 24. Vitiligo OR 25. Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo OR 26. Síndrome de superposición OR 27. Poliendocrinopatías autoinmunes AND Humanos	
--	--	--

Terminos libres	OR 28. Poliautoinmunidad OR 29.Coexistencia de enfermedades autoinmunes OR 30.Enfermedades autoinmunes concurrentes	
Filtros	NOT embarazadas NOT Niños NOT Terapia	

5.1.4 SCOPUS

Términos	1.Sclerosis AND 2.Systemic OR 3. Scleroderma OR 4.Sclerosis AND 5.Systemic AND 6. Diffuse OR. 7.Sclerosis AND	(sclerosis AND systemic) OR (((scleroderma)) OR (sclerosis AND systemic AND diffuse)) OR (sclerosis AND systemic AND limited) AND overlap AND syndrome OR autoimmunity OR poliautinmunity OR autoimmune AND disease AND comorbidities AND NOT pregnancy AND NOT therapy AND NOT child
----------	--	--

	8.systemic AND 9.Limited AND 10. overlap Syndrome OR 11.poliautimmunity AND 12.autoimmunity AND 13.comorbidities	
Texto libre	No aplica	
Filtros	AND NOT 14. pregnancy AND NOT 15. Therapy AND NOT 16. Child	

5.1.5 PAHO

Terminos	Esclerosis sistematica, Síndrome de superposición, comorbilidad	(tw:(esclerosis sistematica)) AND (tw:(poliautoinmunidad)) (tw:(esclerosis sistematica)) AND (tw:(poliautoinmunidad)) AND (tw:(síndrome de superposición)) AND (tw:(comorbilidad)) AND NOT (tw:(embarazo)) AND NOT (tw:(niños)) (tw:(systemic sclerosis)) AND (tw:(poliautoinmmunity)) (tw:(systemic sclerosis)) AND (tw:(Rheumatoid arthritis)) AND (tw:(lupus erythematosus)) AND (tw:(sjogren syndrome)) AND (tw:(dermatomyositis)) AND (tw:(polymyositis)) AND (tw:(sarcoidosis)) AND (tw:(hashimoto)) AND (tw:(graves))
Texto libre	No aplica	
Filtros	Not pregnancy, Not children	

5.1.6 Literatura gris

Se realizó una búsqueda en distintas fuentes de información como: repositorio de la Universidad del Rosario, Universidad de la Sabana, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Google y Google Académico, donde se encontraron 25 artículos apropiados para esta revisión de alcance.

Términos	Esclerosis sistémica, Síndrome de superposición, comorbilidad, poliautoinmunidad, agregación, enfermedad autoinmune sobreagregada, esclerodermia
----------	--

5.1.7 Búsqueda manual

La búsqueda manual se realizó mediante el uso de bibliografías de los artículos encontrados en las diferentes bases de datos y en la búsqueda de la literatura gris. Al leer los artículos previamente mencionados, se identificaban en el texto los manuscritos citados por los autores. Posteriormente se verificaba que no se encontraran dentro de ninguna de nuestras búsquedas previamente mencionadas. Esto dio como resultado diversos manuscritos que fueron sujetos a revisión completa. Mediante esta metodología 21 artículos fueron obtenidos los cuales cumplieron los criterios de inclusión previamente expuestos y fueron incluidos en el número total de artículos revisados para esta revisión de alcance.

5.2 Resultados: Extracción de datos

Cada búsqueda realizada se exportó al software RAYYAN (58). Los artículos fueron evaluados por dos investigadores (MDP y MH) de forma independiente quienes eliminaron los duplicados. Posteriormente todos los artículos se analizaron por títulos y resúmenes de las publicaciones, para verificar que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente se procedió a la revisión de texto completo y extracción de resultados.

Los datos extraídos de cada artículo fueron: nombre del autor, país donde se realizó el estudio, año de la publicación, diseño del estudio, total de pacientes con SSc, total de mujeres y hombres dentro de los pacientes con SSc, edad media de los pacientes con SSc, total de pacientes con SSc en PAI, total mujeres y hombres

dentro de los pacientes con SSc-PAI, edad media de los pacientes con SSc-PAI, raza de los pacientes con SSc-PAI, anticuerpos de los pacientes con SSc-PAI, paraclínicos de los pacientes con SSc-PAI, clínica de los pacientes con SSc aislada, subfenotipo de SSc dentro de los pacientes con SSc sin PAI (es decir, limitada o difusa), clínica de la SSc en los pacientes con PAI, subfenotipo de SSc dentro de los pacientes con SSc-PAI, clínica de la EAls concomitante de los pacientes con SSc-PAI, supervivencia de los pacientes con SSc-PAI. Con la información recolectada se realizó una síntesis cualitativa de la literatura

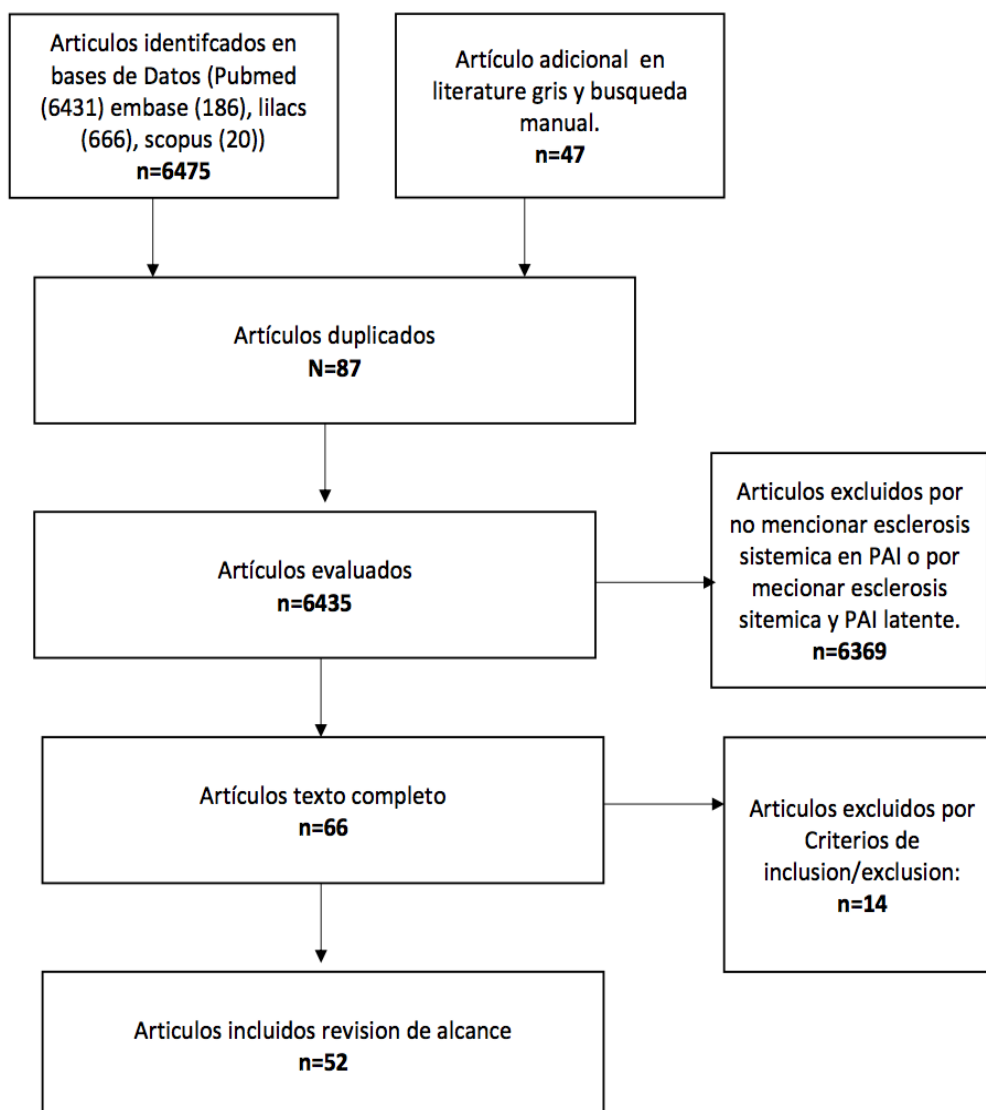
6. Presentación de resultados

6.1 Resultados

La presentación de resultados se hizo siguiendo la organización definida en los objetivos de esta revisión. Se presentaron en tablas con la intención de facilitar la lectura (59). Se realizaron 4 tablas de acuerdo con cada objetivo.

En el primer objetivo se describieron las características de los artículos como nombre, año de publicación, autores, tipos de estudio (es decir, cohortes, cortes, reporte de caso, entre otros). En cuanto al segundo objetivo caracterización sociodemográfica, se realizaron dos tablas con las siguientes variables: continente, país, sexo, raza y edad de diagnóstico de la PAI, sin embargo, en una tabla se incluyeron los artículos en los cuales se comparó SSc-PAI vs. SSc aislada y en la otra tabla se incluyeron solo artículos de SSc-PAI. El tercer objetivo resumió la información relacionada con frecuencia de EAIs concomitante con SSc, anticuerpos y paraclínicos presentes en los pacientes con SSc-PAI. Por último, en el cuarto objetivo se describió la presentación clínica y el tratamiento de los pacientes con y sin PAI en SSc.

6.1.2 Resultados: *Flujograma*



6.1.3 *Síntesis de resultados*

Los artículos incluidos reportaron SSc en PAI, representando 22 países, principalmente de Europa (n=22) y Asia (n=16), seguido de América (n=14). Los

estudios fueron publicados desde 1992 hasta el 2019, en japonés, inglés, portugués y español. De estos la mayoría de diseños epidemiológicos utilizados fueron estudios de reporte y series de casos ($n=18$), seguido de cohortes analíticas ($n=17$) y corte transversal ($n=11$). Únicamente se encontró un meta-análisis de SSc-PAI (ver anexo 1).

En cuanto a las características demográficas, en la mayoría de los artículos ($n=44$) la PAI se reportó con más frecuencia en mujeres. Se encontró variabilidad en el reporte de las edades de los pacientes. Algunos reportes sucedieron al momento de inicio de los síntomas y otros al momento del diagnóstico, encontrando también ausencia de esta información. Aquí se reportaron todas las edades de los pacientes tanto en el momento del diagnóstico como al inicio de la PAI, siendo estas mayores a 45 años ($n=27$). Ocho artículos reportaron edad de inicio más temprana entre 32-46.9 años, específicamente SSc-LES ($n=3$), SSc-AR ($n=1$), SSc-DPM ($n=2$) y SSc-CBP ($n=2$). De los artículos que evidenciaron una edad de inicio más temprana 6 de los 8 eran de Asia. En cuanto a la raza únicamente 5 artículos la reportaron, en la mayoría ($n=4$) la presencia de PAI se reportó con más frecuencia en individuos caucásicos (ver anexo 2).

Dentro de las EAls asociadas en los 52 artículos seleccionados para realizar esta revisión se encontraron diversas combinaciones, 11 artículos hicieron alusión a la presencia entre SSc-AR, 9 artículos SSc-SS, 7 artículos SSc-CBP, 7 artículos de SSc-EAIT, 7 artículos de SSc-DPM, 6 relacionados con SSc-LES, 1 artículo SSc-AA, 1 artículo SSc-Pso y 1 SSc-EC (ver anexo 3). Se encontró amplia variabilidad de criterios diagnósticos incluso dentro del mismo tipo de SSc-PAI, sin embargo, un gran número de artículos no hace explícito el tipo de criterio utilizado.

La frecuencia de SSc con PAI se reportó entre el 10% al 43.3% en los diferentes artículos. Sin embargo, según la EAl coexistente la frecuencia de estaba variaba, encontrándose una frecuencia de SSc-DPM en los distintos países así; siendo la menor frecuencia reportada en Colombia con 1.2% de 28 pacientes con PAI y 70.6%

de 68 individuos con PAI en Tailandia. Dentro de este rango se encontró una frecuencia de presentación en Brasil cercana a 11.5% de SSc-DPM en 26 pacientes con PAI y en México 21.3% de 23 pacientes con PAI. Mientras que, en Francia se reportó cercana a 3% de 87 pacientes con PAI, en Holanda del 5.7% de 420 pacientes con SSc y en el Reino unido 42.8% de 340 pacientes con PAI (ver anexo 3).

La frecuencia de reporte de SSc-EAIT en los diferentes artículos estuvo entre 4% de 87 pacientes con SSc y 56.4% de 202 pacientes con SSc, en Francia e Italia respectivamente (Anexo 3). En SSc-SS se encontró una frecuencia reportada entre 6% de 155 pacientes con PAI y 38.5% de 26 pacientes con SSc, en Canadá y Brasil respectivamente. Por otro lado, la frecuencia de SSc-AR osciló entre 0.5% de 152 pacientes con SSc y 32% de 340 pacientes con PAI en Francia y el Reino Unido respectivamente (ver anexo 3).

Respecto a la asociación de anticuerpos registrados en pacientes con SSc-PAI, se evidencio que los ANAs se reportaron positivos en 20 artículos. Dentro de estos artículos, se encontraron distintos paneles para detección de anticuerpos, reportando positividad de forma variada entre las diferentes formas de EAI-PAI. En SSc-SS, el Anti-Ro fue reportado en 9 manuscritos, mientras que el FR en 2. Por otro lado, en SSc-EAIT se reportaron anticuerpos anti-peroxidasa (Anti-TPO) y anti-tiroglobulina (Anti-TG) (n=2). En SSc-AR se documentaron principalmente dos anticuerpos el FR y el anti-péptido citrulinado cíclico (Anti-CCP) (n=6) (ver anexo 3).

Con respecto a los paraclínicos, un estudio presentó un aumento significativo de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con SSc-AR. Otro estudio (n=1) describió la presencia de leucopenia e hipergammaglobulinemia en pacientes con SSc-SS (ver anexo 3). Por otro lado, los polimorfismos documentados en los estudios analizados fueron DRB1 y DRB4 los cuales se encontrados en 2 artículos asociados a SSc-AR y SSc- CBP, respectivamente (ver anexo 3).

Dentro de las características clínicas, en más de la mitad de los artículos (n=32) se reportó una mayor frecuencia de SSc subfenotipo limitado (Ver anexo 4). El fenómeno de Raynaud se reportó en 27 artículos de los cuales 14 estudios documentaron una frecuencia mayor al 60% en los pacientes que presentaban SSc-PAI. Dentro de estos, dos estudios reportaron una frecuencia presentación del 100%. Por el contrario, las frecuencias más bajas presentadas se encontraron en el 39% y 44.4% de pacientes con PAI (Ver anexo 4).

En pacientes con SSc-PAI, las úlceras en los pulpejos de los dedos se registraron con una frecuencia mayor del 60% únicamente en 2 estudios. Concordantemente, un estudio de cohortes reportó que la presencia de una EAI adicional asociada a SSc se relacionaba con una menor prevalencia de úlceras digitales. En cuanto al compromiso pulmonar, 22 artículos reportaron fibrosis y/o HTP (ver anexo 4).

En la categoría de estudios analíticos, en la que se exploraron diferencias entre grupos poblacionales, específicamente entre SSc-PAI comparada con SSc aislada, un artículo encontró diferencia de frecuencia de presentación de Fenómeno de Raynaud en pacientes con SSc-DPM y SSc-LES comparada con la frecuencia de presentación en SSc aislada, siendo más frecuentemente encontrado en los pacientes SSc-PAI (ver anexo 4).

En contraste, respecto a la presentación de HTP y/o fibrosis pulmonar, se encontró menor frecuencia de presentación en SSc-EAIT y SSc-SS en comparación con SSc aislada (ver anexo 4).

De los 8 artículos que reportaron la supervivencia, 2 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de SSc-PAI vs. SSc aislada, mientras que 1 mostró una tasa de supervivencia menor en pacientes con SSc-PAI (ver anexo 4).

El tratamiento se reportó en 23 artículos, en 15 de estos reportó el uso de corticoides y 1 de estos documentos el requerimiento de dosis moderada-alta en pacientes con SSc-PAI (ver anexo 4).

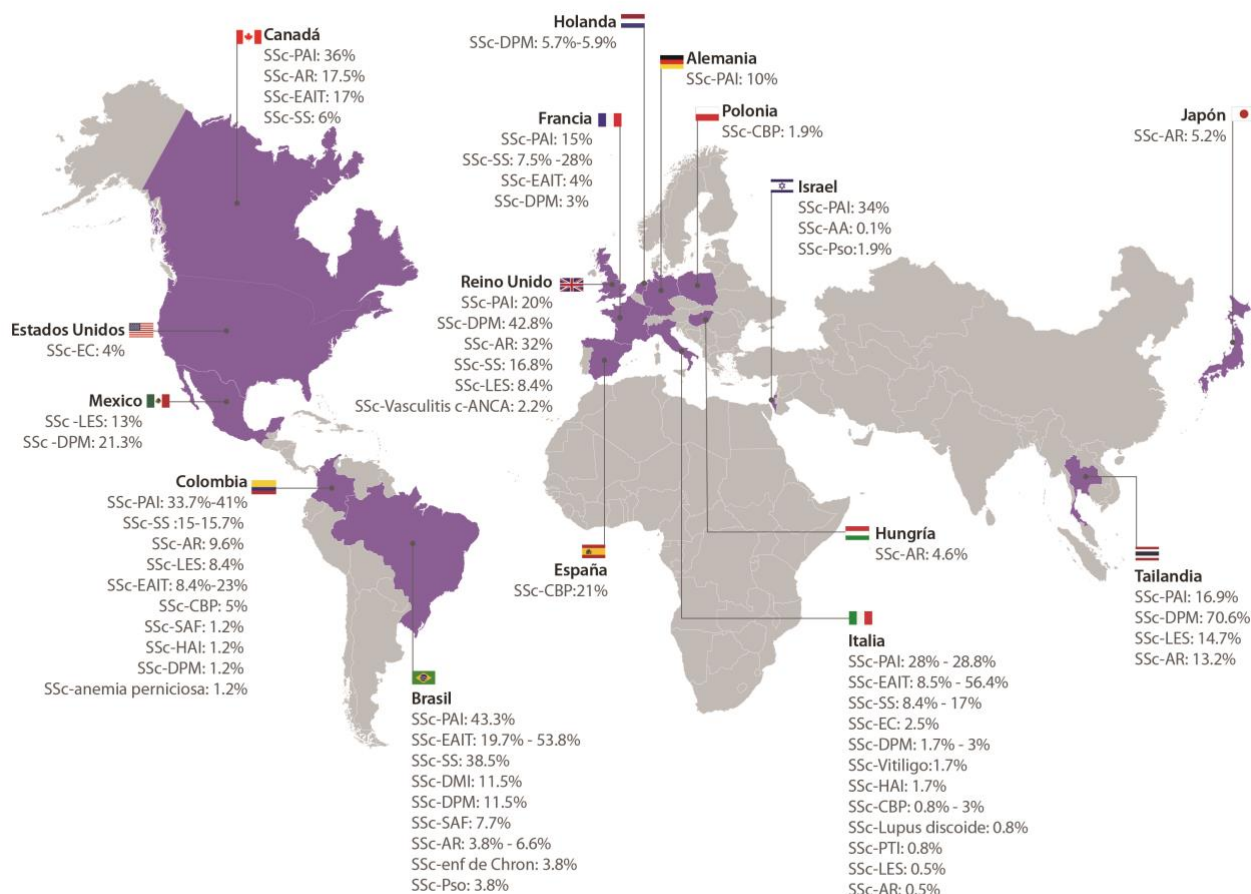


Figura 1. Frecuencias de SSc-PAI a nivel mundial. SSc: Esclerosis sistémica; EAIT: Enfermedad autoinmune tiroidea; DPM: Dermopolimiositis; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; SS: Síndrome de Sjögren; LES: Lupus eritematoso sistémico; CBP: Colangitis biliar primaria; SAF; Síndrome antifosfolípídico; EC: Enfermedad celiaca; AA: Alopecia areata; Pso: Psoriasis; AR: Artritis reumatoidea; HAI: Hepatitis autoinmune; PTI: Púrpura trombocitopénica; PAI: Poliautoinmunidad.

7. Discusión

De los 52 artículos encontrados de SSc en PAI, la mayoría fueron reportes y series de caso seguidos de estudios de cohortes. Únicamente se encontró un meta-análisis. El Continente con mayor número de reportes realizados fue Europa (n=22) (23,24,62–71,26,72,73,28,34,37,51,54,60,61). En la mayoría de los artículos (n=44) la población incluida fueron mujeres (18,22,35–37,51,54,61–63,67,68,23,69–72,74–79,24,80–89,26,90–94,27,28,31,33,34). Las edades de los pacientes con SSc-PAI más frecuentemente descritas fue en mayores de 45 años (n=36) (18,22,51,61–63,65,67–71,23,72,75–77,79–82,84,85,24,86,87,89–91,94,26–28,31,34,37). Adicionalmente, de los 5 artículos que reportaron raza, 4 incluyeron población caucásica (18,32,35,94).

En cuanto a las frecuencias de PAI registradas en los artículos analizados, se encontraron valores entre 10% y 43.3%, variando según la EAI concomitante, país y continente (24,35). Los genes con polimorfismos relacionados con PAI fueron el *HLA-DRB1* y *HLA-DRB4*, encontrados en 2 artículos referentes a SSc-AR (51,84).

Los anticuerpos que más se asociaron a PAI fueron los ANAs (n=20) (23,24,83,84,87–89,92,95–97,26,37,51,63,65,71,72,75). Sin embargo, dependiendo de la EAI asociada, se reportaron otros anticuerpos como: FR en pacientes con SSc-AR (n=7) (22,26,35,51,78,84,95), Anti-Ro (n=5) en SSc-SS (24,37,68,91,94), Anti-TPO y Anti-TG (n=2) en SSc-EAIT (68,87).

Respecto a la presentación clínica, se evidenció que más de la mitad de los artículos reportó presencia de SScL en los pacientes con SSc-PAI (18,23,63,65,67–73,76,26,77,78,80,84,87–90,92,93,28,98–100,33,34,37,51,60,62). Por otro lado, la descripción del compromiso de órganos observado tuvo gran heterogeneidad, variando según la EAI concomitante (3). No obstante, un gran número de artículos reportó presencia del fenómeno de Raynaud (n=27) y compromiso pulmonar (n=23)

en pacientes con SSc-PAI (18,24,68–72,75,77,80,84,85,28,87–89,91–93,97,99–101,31,102–104,34,37,51,60,65,67). En cuanto al tratamiento, 23 artículos reportaron los medicamentos prescritos (23,24,75,77,78,80,84,87,88,90,92,99,26,101–103,28,37,63,67,68,71,72), de estos 15 manuscritos documentaron el uso de corticoides (37,63,87,88,90,92,99,101,102,67,68,71,72,75,77,80,83). Únicamente 8 artículos registraron la supervivencia, 2 no reportaron diferencia entre pacientes con SSc-PAI, mientras que 1 documento una tasa de supervivencia menor (18,28,31,65,67,84,85,101).

Hasta donde conocen los investigadores, esta es la primera revisión de alcance realizada y actualizada hasta el 2020 sobre la SSc en PAI. Además, permite identificar la información disponible acerca de SSc-PAI y así mismo identificar vacíos en el conocimiento. Con esta metodología se pudo mapear los datos reportados en la literatura, de igual manera, debido a la amplia naturaleza de las revisiones de tipo alcance, esta fue particularmente útil para explorar la heterogeneidad de la evidencia disponible (38).

Guardando consistencia con nuestros hallazgos, en los que la mayoría artículos reportaron mujeres con presencia de SSc-PAI, Hudson et al. (27) plantearon el sexo femenino como principal predictor de PAI en una cohorte de 118 pacientes. Así mismo, en el estudio de Sánchez-Cano et al. (25) reportaron como factor de riesgo el género femenino.

La edad de los pacientes al momento del diagnóstico o al inicio de los síntomas en los artículos analizados más frecuentemente encontrada fue en mayores de 45 años, lo que concuerda con la edad de inicio descrita de la SSc aislada (7,8). Sin embargo, en el estudio de Avouac et al. (23) en el que compararon dos cohortes de individuos Franceses vs. Italianos; encontraron que la población italiana era significativamente mayor y adicionalmente tenía una duración de la enfermedad significativamente más larga, comparada con la cohorte francesa.

Contrario a lo encontrado por Foocharon et al. (22) en su cohorte tailandesa, en la que los pacientes con SSc-LES tuvieron una edad menor comparados con los que presentaban SSc aislada; este hallazgo es concordante con la distribución demográfica de los pacientes con LES, la cual es más frecuente en los años reproductivos, mientras que la SSc es más frecuente en la quinta y sexta década de la vida. Por esta razón, a los investigadores no les pareció sorprendente que la SSc-LES se presentará en pacientes más jóvenes.

Así mismo, en el estudio de Moinzadeh et al. (24) se encontró que los pacientes con PAI eran significativamente más jóvenes. No obstante, en una gran mayoría de artículos no se encontraron diferencias de presentación con respecto a la edad en pacientes con SSc-PAI vs. SSc aislada (27,35,51,61,62,66,73,100).

En cuanto a lo encontrado por las investigadoras en la literatura respecto a la raza, la cual no fue reportada en gran parte de los estudios, y de los estudios que la reportaban la mayoría incluían población caucásica. Elhai et al. (34) realizaron un metaanálisis, en el que, debido a ausencia de datos respecto a la raza, no se pudo realizar estratificación de los resultados. Sin embargo, pudieron observar que SSc-PAI se presentaba con mayor frecuencia en pacientes europeos, comparados con norteamericanos (34). Lo anterior coincide con nuestras observaciones, sumado al hecho de que un gran número de artículos encontrados en nuestra revisión, pertenecen a estudios realizados en individuos europeos. Por lo cual es importante investigar los factores que influyen en su desarrollo.

La frecuencia de PAI reportada en los estudios analizados fue entre 10% y 43.3% (24,35). Este hallazgo es similar al reportado en el estudio Elhai et al. (34), el cual fue de 10.9% a 43.9%. Adicionalmente, en la búsqueda se hallaron un gran número enfermedades reumatológicas asociadas a SSc, como: DPM, EAIT, SS, AR, LES, CBP, EC, HAI, Pso, AA (24,31,32,35,65,68,71,73,78).

En primer lugar, la frecuencia de SSc-DPM fue reportada entre 1.2% y 70.6% de pacientes con PAI (22,105). Las menores frecuencias halladas por las investigadoras fueron presentadas en países de América y Europa. En Colombia, un estudio de 28 pacientes con PAI encontró esta frecuencia en 1.2%, seguido de Brasil en 11.5% de casos con PAI (35,105). Así mismo, Europa reportó frecuencias, entre 3% y 5.9% en Francia y Holanda respectivamente; a excepción del Reino Unido, en donde un estudio de 332 pacientes con SSc-PAI encontró que la EAI coexistente más frecuente fue la DPM con una frecuencia del 42.8% (23,65,73). De igual forma, en un estudio procedente de Asia, realizado en 68 individuos tailandeses con SSc-PAI, 70.6% de estos cursó con SSc-DPM. Siendo esta última, la frecuencia más alta reportada a nivel mundial de SSc-DPM encontrada por los investigadores.

En el estudio de Bhansing et al. (67) se mencionó que la discrepancia entre las frecuencias se puede explicar por los criterios utilizados para definir la DPM, así como las diferencias en el diseño del estudio. En sus estudios utilizaron criterios estrictos, no obstante, en la práctica clínica estos criterios suelen ser considerados por los médicos muy invasivos (por ejemplo: la biopsia de músculo o la electromiografía), llevando a que no siempre sean utilizados.

Por otro lado, las frecuencias de EAIT en los artículos analizados, fueron reportadas entre 4% y 56.4%. En Europa se encontraron la frecuencia más baja y la más alta del análisis, en Francia e Italia respectivamente (23,66). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la frecuencia más alta reportada, fue en un estudio en el cual se investigaron únicamente los trastornos de la tiroides y no se indagaron otras EAI asociadas a SSc. Adicionalmente, los criterios que se tomaron para indicar EAIT fueron la presencia de Anticuerpos Anti-TPO y Anti-TG o el diagnóstico ultrasonográfico de tiroiditis (66). Mientras que, en el estudio en individuos franceses, en el cual se evidencio la frecuencia más baja, el diagnóstico se basó en criterios clínicos y paraclínicos. Avouac et al. (23) presentaron las frecuencias de EAIT en pacientes franceses e italianos, realizando el diagnóstico con los mismos

criterios basados en manifestaciones clínicas y paraclínicas, dando como resultado una frecuencia de 4% y 8.5% respectivamente.

Las frecuencias de SSc-SS presentadas en la literatura, se situaron entre 6% y 38.5%, reportadas en Canadá y Brasil respectivamente (27,35). Es importante resaltar que, aunque en los dos estudios la población caucásica constituía un gran porcentaje, en el estudio de Brasil hubo un porcentaje importante de raza mestiza (46%). Por otro lado, Salliot et al.(62) hacen referencia a estudios previos, en donde no se pudo determinar la frecuencia exacta entre SSc-SS, ya que no todos utilizaron los mismos criterios del consenso americano europeo (AECG), lo que cambiaba los datos y subsecuentemente los resultados.

La frecuencia de SSc-AR en los estudios se ubicó entre 0.5% y 32%, reportada en individuos de Italia y el Reino Unido respectivamente (23,73). En Europa las frecuencias de coexistencia de SSc-AR fueron similares tanto en la cohorte italiana como la francesa. Sin embargo, en Reino Unido se reporta frecuencias notablemente diferentes al resto de países de Europa. Se debe tener en cuenta lo mencionado en el estudio de Horimoto et al. (35) en el que detectaron que la baja frecuencia de AR encontrada, probablemente fue debida al uso de estrictos criterios diagnósticos para AR. Criterios de la ACR/EULAR, sumados a la presencia de Anti-CCP y/o hallazgos radiológicos típicos de la enfermedad.

Adicionalmente, es importante resaltar las discrepancias en las frecuencias de las EAls según continente y país. Hudson et al. (27), plantearon que estas diferencias pueden deberse a gradientes latitudinales, factores genéticos y ambientales, los cuales son factores críticos para el desarrollo de las diferentes EAls y PAI. Por otro lado, en los estudios de Horimoto et al. (35) y Bhansing et al. (67), consideran que las diferencias se deben a los criterios utilizados para incluir los participantes. Otros factores mencionados en la literatura son el tipo y el año del estudio, así como el tamaño de la cohorte, el sub-diagnóstico de PAI en los diferentes países, y falta de

conocimiento acerca de la presencia de más de una EAI en un mismo paciente (es decir, PAI) (34,35,54,67).

Dentro de los anticuerpos descritos en los artículos incluidos, se pudo evidenciar que los ANAs se describían en la mayoría de los pacientes, encontrando que 20 artículos hacían referencia a su positividad. Sin embargo, llama la atención que no en todas las coexistencias de EAI con SSc estaba presente la positividad de los ANAs. En el estudio de Watad et al. (31) en pacientes con SSc-Pso, evidenciaron que la SSc se asocia de forma independiente con la Pso, casi exclusivamente en aquellos con ANAs negativos.

Otro de los hallazgos que llamó la atención, fue el patrón de estos anticuerpos. En el estudio de Yamakawa et al. (80), los ANAs presentaban un patrón homogéneo, mientras que en el estudio de Avouac et al. (37), se presentaban con un patrón centromérico, el cual se encuentra relacionado con la SSCL.

Respecto a SSc-SS se encontró la aparición de FR positivo, ANAs, CEN, Anti-Ro y Anti-La. Sin embargo, en el estudio de Baldini et al. (68), se evidenciaron otros hallazgos de laboratorio, como leucopenia e hipergammaglobulinemia.

Por otro lado, se describió elevación de la PCR en pacientes con SSc-AR (78). Así mismo, el FR estuvo presente en una proporción mayor de pacientes con SSc-AR, comparado con los pacientes sin PAI (78). En nuestra revisión, este FR estuvo presente en 7 estudios, en pacientes con SSc-AR (22,26,35,51,78,84,95),. Adicionalmente, llama la atención la positividad del FR en pacientes con SSc-SS, encontrada en 3 artículos (37,62,68). El estudio de Pakozdi et al. (73), sugirió que la coexistencia de diferentes fenotipos de EAI, podría deberse a la presencia de los autoanticuerpos.

Por otro lado, los polimorfismos encontrados, entre la SSc-AR fueron *DRB1-DRB4*, de acuerdo al estudio de Szücs et al. (51). Adicionalmente, en una serie de casos

se encontraron los siguientes polimorfismos presentes: *DQA1*0301, *0601, *0101, *0301, 0103, *0301, 0101, *0301, DQB1 *0401, *0602, *0402, *060, *0402, *0604, *0301, *0401* (84).

En el estudio de Horimoto et al. (98), sugieren la coexistencia de SSc-AR como una enfermedad diferente a la SSc y a la AR aislada, debido a las diferencias genéticas encontradas en los estudios. El estudio de estos polimorfismos es importante, ya que, como se mencionó previamente, se han relacionado con PAI.

Con respecto a la clínica, se evidenciaron diferencias entre pacientes con SSc aislada vs. pacientes con SSc concomitante con otra EAls (24,103). Una gran cantidad de artículos reportó la PAI en los pacientes con subfenotipo limitado, lo que se correlaciona con el hallazgo de Elhai et al.(34). Igualmente, una de las características clínicas más comunes en SSc-PAI, fue el fenómeno de Raynaud. Contrario a lo encontrado en el estudio de Zhen et al. (97), en el cual únicamente un 39% de los pacientes con SSc-CBP presentó fenómeno de Raynaud, en los estudios de Smith et al. (69) y Costa et al. (100), el 100% de los pacientes presentó este signo. Curiosamente, en el estudio de Foocharoen et al. (22) encontraron que las EAls que se asociaron significativamente con más frecuencia con el fenómeno de Raynaud fueron las DPM y el LES. Así mismo, la presentación del fenómeno de Raynaud puede variar, por ejemplo, en la coocurrencia entre SSc-AR, Jennin et al. (78) reportó la presencia de Fenómeno de Raynaud posterior al inicio de artritis, contrario a lo descrito en la literatura sobre su presentación, la cual usualmente es previa a la SSc.

Por otro lado, las úlceras en los pulpejos se reportaron con menor frecuencia, esto es concordante con el estudio de cohortes de Avouac et al. (23), el cual reportó que la presencia de una EAI adicional asociada a SSc, se correlaciona con menor prevalencia de úlceras digitales.

Kavish et al. (65,67), encontraron que la fibrosis pulmonar era más común en PAI con DPM, sin embargo, en el estudio de Avouac et al. (37), se evidenció que las lesiones pulmonares eran menores cuando se presentaban con SS. De igual forma, en este estudio se planteó la presencia de subconjunto con una enfermedad más leve, probablemente asociada con una propensión fibrótica o vascular más débil. Consecuentemente, en el estudio de Moinzadeh et al. (24) respaldan firmemente que los individuos con PAI en SSc deben ser considerados como un subconjunto separado de pacientes con SSc aislada.

El estudio realizado por Walker et al. (106), en pacientes con SSc aislada realizado en diferentes centros de Europa, sugirió que las manifestaciones clínicas pueden variar según la localización geográfica. En el oriente de Europa, encontraron una severidad más grave de SSc dada por mayor prevalencia de manifestaciones orgánicas graves como HTP y compromiso cardíaco. Sin embargo, las investigadoras (MDP y MH) no encontraron un estudio en el que describieran las características clínicas de pacientes con SSc-PAI según la localización geográfica. El estudio de Tseng et al. (99), encontró que la IL-6, un biomarcador que prima en la fisiopatología de la SSc, se relaciona con la presencia de manifestaciones extraglandulares en casos de asociación entre SS y SSc. Por otro lado, Begoña et al. (60), evidenciaron que las patologías asociadas a SSc tenían un inicio más tardío.

La supervivencia fue reportada únicamente en 8 artículos, con discrepancia respecto al desenlace en los pacientes con SSc-PAI. Bhansing et al. (65), reportaron una mortalidad de 32% en pacientes con SSc-DPM, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa comparado con los pacientes que no presentaban esta asociación. Las principales causas de mortalidad fueron: enfermedad cardíaca, infarto del miocardio y en menor frecuencia, enfermedad pulmonar intersticial. Del mismo modo, Mitsakakis et al. (18), no encontraron diferencia al evaluar la supervivencia de pacientes con SSc-LES vs. SSc aislada. Estos hallazgos difieren a los del estudio de Bhansing et al. (67), en el cual los pacientes con SSc-DPM

tuvieron una tasa de supervivencia menor, siendo el compromiso cardiopulmonar la primera causa de mortalidad. Los dos estudios que reportaron estos resultados tan divergentes con respecto a supervivencia, fueron realizados en el misma EAI coexistente (SSc-PAI), por lo que cual sería importante evaluar dicha variable. Finalmente, las investigadoras hallaron que más de la mitad de los artículos que reportaron el tratamiento, documentando el uso de corticoides en pacientes con SSc-PAI. Esto coincide con lo reportado por Moinzadeh et al. (24), donde presentaron que los pacientes con SSc-PAI fueron tratados con más frecuencia con corticoides. En el estudio de Avouac et al. (23) se reportó que no se encontró una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento de los pacientes con SSc aislada, comparada con PAI. Sin embargo, Foocharoen et al. (22) , reportaron que había una adecuada respuesta a altas dosis de corticoesteroides e inmunosupresores. Por otro lado, Zimmerman et al. (26) sugirió que los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) pueden estar asociados a la coocurrencia entre SSc-AR. Pese a esto, en el estudio de Jinnin et al. (78), no hubo diferencia estadísticamente significativa con el uso de DMARD en pacientes con SSc-AR.

Dentro de las fortalezas de este estudio está la amplitud de la estrategia de búsqueda en la que se incluyeron todos los posibles términos que hacen alusión a PAI, así como a las EAI de forma específica, se utilizaron criterios claros de inclusión y formatos estandarizados para la extracción de la información.

Si bien el alcance de esta revisión fue mapear la literatura existente, encontramos limitantes relacionadas con la amplia heterogeneidad en la definición de las enfermedades, así como en el reporte de elementos clínicos y paraclínicos que limitan la futura utilización de la información en la generación de medias de resumen de la frecuencia de presentación de todos los elementos descritos.

8. Conclusiones

En conclusión, la frecuencia de SSc-PAI reportada varió en los diferentes países, así como la EAls que están asociadas. Las características asociadas con PAI-SSc registradas en la literatura son el sexo femenino, SSc subfenotipo limitado y fenómeno de Raynaud. Se han descrito diversos polimorfismos en relación ante estas patologías que podrían explicar las diferencias, sin embargo, se requieren estudios adicionales que comprueben dichas asociaciones. El tratamiento más reportado fueron los corticoides. En cuanto a la supervivencia se encontró discrepancias en lo reportado en la literatura. Esta revisión de alcance se planteó con el fin de recolectar toda la información disponible. De esta forma mostrar la importancia de la PAI en SSc y la necesidad de evidenciar los vacíos del conocimiento relacionado con los desenlaces en este subgrupo de pacientes.

9. Implicaciones para investigación

SSc- PAI es un concepto nuevo, que se ha estudiado poco en los últimos años. Sin embargo, tiene una repercusión en la historia natural de la enfermedad y una implicación en la calidad de vida de los pacientes, por lo que es un tema de gran relevancia que merece ser estudiado en el futuro principalmente a partir de estudios poblacionales tanto descriptivos como analíticos, especialmente en la producción de información referente a la frecuencia de presentación de forma unificada, supervivencia y terapia de los diferentes subfenotipos de PAI, entre otros

10. Implicaciones para la práctica.

La SSc-PAI ha sido estudiada en el último tiempo, sin embargo, como se expuso en el documento se requiere ampliar la información para confirmar y estudiar la razón de distintos hallazgos como las diferencias en frecuencias presentadas de las EAls coexistentes con SSc. Otro de los aspectos en los que no se tiene datos homogéneos son las manifestaciones clínica, el tratamiento y la supervivencia cuando se presenta esta asociación de SSc con otra EAl.

11. Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito el cual es estrictamente académico.

12.Reconocimientos

Queremos agradecer a todas las personas que nos colaboraron directa e indirectamente, para hacer posible la realización de esta tesis desde el inicio hasta el final.

Principalmente a nuestras familias, por el enorme esfuerzo que realizaron para que nos pudiéramos formar como médicas y epidemiólogas. Por la comprensión durante las largas jornadas de estudio y laborarles, por el amor y el apoyo.

A la Dra. Ana María Barragán, por su orientación, apoyo y ayuda en todo momento. Gracias por compartir sus conocimientos acerca de los pasos para la realización de una revisión sistémica de alcance.

Al Dr Manuel Rojas y a la Dra Monica Rodríguez, por compartir sus conocimientos sobre esta enfermedad tan compleja como es la esclerosis sistémica.

13. Referencias

1. Anaya JM. Autoimmunity and autoimmune disease: A Colombian construction beyond deconstructions. In: Autoimmunity Reviews. Elsevier; 2006. p. 165–6.
2. Davidson A, Diamond B. Advances in Immunology: Autoimmune diseases. Vol. 345, New England Journal of Medicine. Massachussetts Medical Society; 2001. p. 340–50.
3. Rojas Quintana ME. The role of clinical, biological, and socioeconomic factors on the development of resilience in women with autoimmune rheumatic diseases: a cross-sectional study. Universidad del Rosario Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad CES Facultad de Medicina; 2019.
4. Epidemiología y significado de las enfermedades autoinmunes en medicina | Medicina Integral [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-epidemiologia-significado-enfermedades-autoinmunes-medicina-13016396>
5. Juan-Manuel Anaya, MD, PhD, Yehuda Shoenfeld, MD, FRCP (UK), Adriana Rojas-Villarraga, MD, Roger A. Levy, MD, PhD, and Ricard Cervera, MD, PhD F (UK). AUTOIMMUNITY From Bench to Bedside [Internet]. El Rosario. Autoimmunity: From Bench to Bedside. Bogotá, Colombia; 2013. 767-768-794-800-801-803–804 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/>
6. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatol (United Kingdom). 2012 Jun;51(6):1017–26.
7. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. Vol. 32, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 223–40.
8. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Esclerodermia sistémica. EMC - Apar Locomot [Internet]. 2015;48(3):1–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X\(15\)72882-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X(15)72882-0)
9. Domsic RT. Scleroderma: The role of serum autoantibodies in defining specific clinical phenotypes and organ system involvement. Vol. 26, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 646–52.
10. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Boivin JF, Steele R, Bernatsky S, et al. Prevalence, severity, and clinical correlates of pain in patients with systemic sclerosis. Arthritis Care Res. 2010 Mar;62(3):409–17.
11. Kang GW, Jung KH, Lee YS, Kim HJ, Yoon DY, Lee SH, et al. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in systemic sclerosis in Korea: a nationwide population-based study. Vol. 178, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. e37–9.
12. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: A population survey. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11.
13. Kanecki K, Goryński P, Tarka P, Wierzba W, Tyszek P. Incidence and

- prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland – Differences between rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(2):240–4.
14. Furst DE, Fernandes AW, Iorga ȘR, Greth W, Bancroft T. Epidemiology of systemic sclerosis in a large US managed care population. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):784–6.
 15. Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, Del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol.* 2011 Mar;17(2):59–63.
 16. Horimoto AMC, Matos ENN, da Costa MR, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in campo grande, state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(2):107–14.
 17. Gottschalk P, Vásquez R, López PD, Then J, Tineo C, Loyo E. Esclerodermia en el Caribe: Características en una serie de casos dominicana. *Reumatol Clin.* 2014 Nov 1;10(6):373–9.
 18. Alharbi S, Ahmad Z, Bookman AA, Touma Z, Sanchez-Guerrero J, Mitsakakis N, et al. Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *J Rheumatol.* 2018 Oct 1;45(10):1406–10.
 19. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: An analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1355–60.
 20. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov 1;76(11):1897–905.
 21. Olesińska M, Romanowska-Próchnicka K. Polyautoimmunity: A significant issue in connective tissue diseases. Vol. 126, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. Medycyna Praktyczna*; 2016. p. 837–8.
 22. Foocharoen C, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. 2016.
 23. Avouac J, Airò P, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Diot E, et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: Results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J Rheumatol.* 2010 Mar 1;37(3):608–14.
 24. Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JHW, Fierlbeck G, et al. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr 1;74(4):730–7.
 25. Sanchez-Cano1 D, Trigo-Rodríguez1 M, Castillo2 AG del, Of on behalf, RESCLE RR-F, C. Tolosa-Vilella. POLIAUTOIMMUNITY IN SCLERODERMA: DATA FROM DE SPANISH SCLERODERMA REGISTRY. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl2):1.
 26. Zimmermann C, Steiner G, Skriner K, Hassfeld W, Petera P, Smolen JS. The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: Clinical

- and serologic characteristics of an overlap syndrome. *Arthritis Rheum.* 1998 Nov 1;41(11):1938–45.
27. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Mantilla RD, Chalem P, et al. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2008 Sep;31(2):156–9.
 28. Marí-Alfonso B, Simeón-Aznar CP, Guillén-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Trapiella-Martínez L, Todolí-Parra JA, et al. Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: Characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jun 1;47(6):849–57.
 29. Forbess LJ, Gordon JK, Doobay K, et al. Low prevalence of coeliac disease in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study of a registry cohort. *Rheumatol (Oxford) [Internet].* 2013 [cited 2020 May 6];52(5):939–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716334/>
 30. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013 Sep;12(11):1052–7.
 31. Watad, Bragazzi, McGonagle, Damiani, Comaneshter, Cohen, et al. Systemic Sclerosis is Linked to Psoriasis and May Impact on Patients' Survival: A Large Cohort Study. *J Clin Med.* 2019 Apr 16;8(4):521.
 32. Kridin K, Tzur Bitan D, Comaneshter D, Cohen AD. The prevalence of systemic sclerosis is increased among patients with alopecia areata: a population-based study. *Immunol Res.* 2019 Oct 1;67(4–5):368–72.
 33. Forbess LJ, Gordon JK, Doobay K, Bosworth BP, Lyman S, Davids ML, et al. Low prevalence of coeliac disease in patients with systemic sclerosis: A cross-sectional study of a registry cohort. *Rheumatol (United Kingdom).* 2013 May;52(5):939–43.
 34. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2013. p. 1052–7.
 35. Horimoto AMC, Silveira AF do C, da Costa IP. Familial autoimmunity and polyautoimmunity in 60 Brazilian Midwest patients with systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol.* 2016 Jul 1;56(4):314–22.
 36. Kuo CF, Luo SF, Yu KH, See LC, Zhang W, Doherty M. Familial risk of systemic sclerosis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 12;18(1).
 37. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: Results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2243–9.
 38. Micah D J Peters, Christina M Godfrey, Patricia McInerney, Cassia Baldini Soa, Hanan Khalil Deborah Parker. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015 Methodology for JBI Scoping Reviews [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 3]. Available from: www.joannabriggs.org
 39. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, Pope J, Tatibouet S, Markland J, et al. 2013 American College of Rheumatology/European League Against

- Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis Outperform the 1980 Criteria: Data From the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Apr 3];67(4):582–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22451>
40. Zhu T, Zhao WL, Zeng YP, Liu YH, Jin HZ, Li L. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome complicated with Sweet's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug 1;37(8):2281–4.
 41. Németh AÁ, Szamosi S, Horváth AÁ, Schönherr J, Nicksch E, Szekanecz Z, et al. Systemische Sklerose und Schwangerschaft: Eine aktuelle Literaturübersicht. *Z Rheumatol*. 2014;73(2):175–9.
 42. Josselin-Mahr L, Carbonne B, Cabane J. [Systemic sclerosis and pregnancy]. *La Rev Med interne* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 May 4];32(6):363–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633963>
 43. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. Vol. 65, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 757–81.
 44. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: Clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):62–73.
 45. Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morfea: Revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Gac Med Mex*. 2019 Sep 1;155(5):522–31.
 46. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, Liu C, Astakhova K. Autoantibodies in Morphea: An update. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
 47. Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: Multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. Vol. 3, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2007. p. 623–35.
 48. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, et al. Analysis of Families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: the PTPN22 620W Allele Associates with Multiple Autoimmune Phenotypes. Vol. 76, *Am. J. Hum. Genet*. 2005.
 49. Correa PA, Gómez LM, Anaya JM. Polymorphism of TNF-alpha in autoimmunity and tuberculosis. *Biomedica*. 2004;24 Supp 1:43–51.
 50. Gomez LM, Anaya JM, Gonzalez CI, Pineda-Tamayo R, Otero W, Arango A, et al. PTPN22 C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune diseases. *Genes Immun*. 2005 Oct;6(7):628–31.
 51. Szücs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, Szamosi S, et al. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: A unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology*. 2007 Jun;46(6):989–93.
 52. Koumakis E, Giraud M, Dieudé P, Cohignac V, Cuomo G, Airò P, et al. Brief Report: Candidate gene study in systemic sclerosis identifies a rare and functional variant of the TNFAIP3 locus as a risk factor for polyautoimmunity. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2020 Apr 3];64(8):2746–52.

- Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.34490>
53. Villarraga A, Amaya J, Rodriguez A, Mantilla R AJ. Introducing Polyautoimmunity: Secondary Autoimmune Diseases No Longer Exis. *Autoimmune Dis* 2012;2012:254319.
 54. Matusiewicz A, Stróżyńska-Byrska J, Olesińska M. Polyautoimmunity in rheumatological conditions. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2019 Mar 11 [cited 2020 May 4];22(3):386–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13454>
 55. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2406–9.
 56. Atta AM, Oliveira IS, Sousa GM, Paraná R, Sousa Atta ML. Serum cytokine profile in hepatitis C virus carriers presenting cryoglobulinaemia and non-organ-specific autoantibodies. *Microb Pathog*. 2010 Feb;48(2):53–6.
 57. Epstein-Barr virus and autoimmune diseases | National Institutes of Health (NIH) [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/epstein-barr-virus-autoimmune-diseases>
 58. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1).
 59. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2020 Jun 2];169(7):467. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M18-0850>
 60. Marí Alfonso Director Tutor Carles Tolosa Vilella Vicent Fonollosa Plà B. Esclerosis sistémica y enfermedad hepato-biliar: Estudio bidireccional de la relación entre la esclerosis sistémica y la enfermedad hepato-biliar Tesis presentada para optar al grado de Doctor Doctorando.
 61. Caramaschi P, Biasi D, Volpe A, Carletto A, Cecchetto M, Bambara LM. Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 2007 Feb;27(4):407–10.
 62. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibilia J, Guillevin L, Mariette X. Sjögren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2007 Feb;46(2):321–6.
 63. Gendi N, Gordon T, Tanner SB, Black CM. THE EVOLUTION OF A CASE OF OVERLAP SYNDROME WITH SYSTEMIC SCLEROSIS, RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS [Internet]. Vol. 31, *British Journal of Rheumatology*. 1992. Available from: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/>
 64. Assandri R, Monari M, Montanelli A. Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: an emerging overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol from bed to bench* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 4];9(3):211–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458514>
 65. Bhansing KJ, Lammens M, Knaapen HKA, van Riel PLCM, van Engelen

- BGM, Vonk MC. Scleroderma-polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: A descriptive study on clinical features and myopathology. *Arthritis Res Ther*. 2014 May 13;16(3).
66. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Cazzato M, Ferrari SM, Sebastiani M, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2007 Apr;156(4):431–7.
 67. Bhansing KJ, Van Riel PLCM, Van Engelen BGM, Fransen J, Vonk MC. Patients with systemic sclerosis/polymyositis overlap have a worse survival rate than patients without it. *J Rheumatol*. 2016 Oct 1;43(10):1838–43.
 68. Baldini C, Mosca M, Rossa A Della, Pepe P, Notarstefano C, Ferro F, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma Overlap of ACA-positive SSc with pSS / C. Baldini et al. Vol. 31, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013.
 69. Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors | *Rheumatology* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/10/1824/1792424>
 70. Kambara C, Kinoshita I, Amenomori T, Eguchi K, Yoshimura T. Myasthenia gravis associated with limited scleroderma (CREST syndrome). Vol. 247, *Journal of Neurology*. Springer Verlag; 2000. p. 61–2.
 71. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, et al. Autoimmune Hepatitis and Systemic Sclerosis: A New Overlap Syndrome? - PubMed. *Rheumatol (Oxford)* [Internet]. 2001 [cited 2020 May 6];40(1):102–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157149/>
 72. Cristina Pamfil MTZ, PAM, RMMS, NR, SR. Systemic Sclerosis-Polymyositis Overlap Syndrome Associated With Autoimmune Hepatitis and Cerebral Vasculitis - PubMed [Internet]. *J Gastrointest Hígado Dis*. 2012 [cited 2020 May 4]. p. 317–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012675/>
 73. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2406–9.
 74. Kridin K, Tzur Bitan D, Comaneshter D, Cohen AD. The prevalence of systemic sclerosis is increased among patients with alopecia areata: a population-based study. *Immunol Res*. 2019;67(4–5):368–72.
 75. Assandri R, Monari M, Montanelli A. Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: an emerging overlap syndrome. Vol. 9, *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016.
 76. Norman GL, Bialek A, Encabo S, Butkiewicz B, Wiechowska-Kozłowska A, Brzosko M, et al. Is prevalence of PBC underestimated in patients with systemic sclerosis? *Dig Liver Dis*. 2009 Oct;41(10):762–4.
 77. Balbir-Gurman A, Shataylo V, Braun-Moscovici Y. Autoimmune diseases in systemic sclerosis patients and their relatives: Data from a single center. *Isr Med Assoc J*. 2019 Jan 1;21(1):29–34.
 78. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Clinical Features

- of Patients With Systemic Sclerosis Accompanied by Rheumatoid Arthritis . Clin Exp Rheumatol 2003; 21 91-4 [Internet]. 2003 Jan [cited 2020 May 6];21(1):91–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12673896/>
79. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, Senécal JL, Koenig M, Joyal F. Prevalence of systemic sclerosis in primary biliary cholangitis using the New ACR/EULAR classification criteria. J Rheumatol. 2017;44(1):33–9.
 80. Yamakawa H, Hagiwara E, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, Kitamura H, et al. A 16-year follow-up case of interstitial pneumonia with systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome. Intern Med. 2017;56(12):1557–61.
 81. Kogawa H, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol. 2005 Oct;24(5):544–7.
 82. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. Autoimmunity. 2005 May;38(3):219–23.
 83. VALENCIA-CABALLERO V, CORNEJO M, CASO-PEREZ D, HUAMANI C. Síndrome de superposición en esclerodermia: a propósito de un caso. Acta medica Peru [Internet]. 2009 [cited 2020 May 6];26(2). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172009000200007&script=sci_abstract
 84. Horiki T, Moriuchi J, Takaya M, Uchiyama M, Hoshina Y, Inada K, et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. Arthritis Rheum. 1996;39(1):152–6.
 85. Sasaki T, Nakajima H. Systemic sclerosis (scleroderma) associated with discoid lupus erythematosus. Dermatology. 1993;187(3):178–81.
 86. Chun WH, Bang D, Lee SK. Antiphospholipid syndrome associated with progressive systemic sclerosis. J Dermatol. 1996;23(5):347–51.
 87. Anzai H, Tajima S. Systemic scleroderma associated with Graves' disease. J Dermatol. 1996;23(12):896–8.
 88. Živković SA, Medsger TA. Myasthenia gravis and scleroderma: Two cases and a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. 2007 May;109(4):388–91.
 89. Leite PDÁ, De Carvalho JF. Systemic sclerosis sine scleroderma associated with antiphospholipid syndrome. Rheumatol Int. 2012 Oct 9;32(10):3265–8.
 90. Fonseca MRB, González-Costa M, Padrón GAA. Síndrome de solapamiento: polimiositis-esclerodermia. Presentación de un caso. Rev Cub Reu [Internet]. 2019 [cited 2020 May 6];21(S1):1–6. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89374>
 91. Sawamura N, Ishiguro Y, Yamagata K, et al. A Case of Pneumatosis Cystoides Intestinalis and Intestinal Pseudo-Obstruction in Overlap Syndrome Manifested by Polymyositis and Scleroderma. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi [Internet]. 2005 [cited 2020 May 6];102(6):706–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15981628/>
 92. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shalev T, Levy Y, Ehrenfeld M, Langevitz P. A novel overlap syndrome: Systemic sclerosis associated with antiphospholipid syndrome - A case series. In: Annals of the New York Academy of Sciences. Blackwell Publishing Inc.; 2007. p. 497–504.

93. Han HS, Ahn GR, Kim HJ, Park KY, Li K, Seo SJ. Diffuse systemic sclerosis in a patient with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome: A case report. *Ann Dermatol*. 2020;32(1):69–73.
94. Horimoto AMC, da Costa IP. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: A distinct clinical entity? *Rev Bras Reumatol*. 2016 Jul 1;56(4):287–98.
95. Balbir-Gurman A, Shataylo V, Braun-Moscovici Y. Autoimmune Diseases in Systemic Sclerosis Patients and Their Relatives: Data from a Single Center. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 May 6];21(1). Available from:
<https://www.ima.org.il/Medicine/MAJ/viewarticle.aspx?year=2019&month=01&page=29>
96. Yamakawa H, Hagiwara E, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, Kitamura H, et al. A 16-year follow-up case of interstitial pneumonia with systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome. *Intern Med*. 2017;56(12):1557–61.
97. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, Sénécal JL, Koenig M, Joyal F. Prevalence of systemic sclerosis in primary biliary cholangitis using the New ACR/EULAR classification criteria. *J Rheumatol*. 2017 Jan 1;44(1):33–9.
98. Horimoto AMC, da Costa IP. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: A distinct clinical entity? *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2016;56(4):287–98. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2014.12.011>
99. Tseng CC, Yen JH, Tsai WC, Ou TT, Wu CC, Sung WY, et al. Increased incidence of Sjogren's syndrome in systemic sclerosis: A nationwide population study. *Autoimmunity*. 2015 Oct 3;48(7):438–44.
100. Costa CCB, Medeiros M, Watanabe K, Martin P, Skare TL. Tireoidite de Hashimoto pode estar associada a um subgrupo de pacientes de esclerose sistêmica com hipertensão pulmonar. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Sep;54(5):366–70.
101. Kogawa H, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2005;24(5):544–7.
102. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005 May;38(3):219–23.
103. Foocharoen C, Netwijtpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *Int J Rheum Dis*. 2016 Sep 1;19(9):913–23.
104. 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(6):754–63.
105. Madrid CP, Anaya J-M, Tutor C. Esclerosis sistêmica en pacientes colombianos. Experiencia de un centro y revisión de la literatura. [Internet]. [Medellin]: Universidad CES- Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2015 [cited 2020 May 25]. Available from:
http://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/1077/1/Esclerosis_sistemica.pdf

106. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton CP, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Geographical variation of disease manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):856–62.
107. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2015;21(3):282–93.

14. Anexos

Anexo 1

Título	Autor	Año	Revista	País	Tipo de estudio	Tipo de PAI
Polyautoimmunity in rheumatological conditions.	Matusiewicz et al (54)	2018	International Journal of Rheumatic Diseases	Polonia	Revisión de la literatura	SSc-PAI
A 16-year Follow-up Case of Interstitial Pneumonia with Systemic Sclerosis-rheumatoid Arthritis Overlap Syndrome	Yamakawa et al (80)	2017	Internal medicine	Japón	Reporte de caso	SSc-AR
Prevalence of Systemic Sclerosis in Primary Biliary Cholangitis Using the New ACR/EULAR Classification Criteria	Zheng B et al (97)	2017	The Journal of Rheumatology	Canadá	Cohorte	SSc-CBP
Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity?	Horimoto et al (98)	2016	Rev Bras Reumatol Engl Ed.	Brasil	Cohorte	SSc-AR
A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis	Marrie et al (107)	2015	Multiple sclerosis journal	Canadá	Meta-análisis	EM-PAI
Clinical and Serological Hallmarks of Systemic	Pakozdi et al (55)	2011	The Journal of Rheumatology	Reino unido	Corte transversal	SSc-PAI

Sclerosis Overlap Syndromes						
Is prevalence of PBC underestimated in patients with systemic sclerosis?	Norman et al (76)	2009	Digestive and Liver Disease	Polonia	Cohorte	SSc-CBP
Systemic Sclerosis Associated Sjögren's Syndrome and Relationship to the Limited Cutaneous Subtype	Avouac et al (37)	2007	Rheumatology	Francia	Cohorte	SSc- SS
Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome (81)	Kogawa et al(9)	2005	Clin Rheumatol	Japón	Reporte de caso	SSc-SS
The prevalence of systemic sclerosis is increased among patients with alopecia areata: a population-based study	Kridin et al (32)	2019	Immunologic Research	Israel	Corte transversal	SSc-AA
Systemic Sclerosis Is Linked to Psoriasis and May Impact on Patients' Survival: A Large Cohort Study	Watad et al (31)	2019	Journal of clinical Medicine	Israel	Casos y controles	SSc-Pso
Patients with Systemic Sclerosis/polymyositis Overlap Have a Worse Survival Rate Than Patients Without It	Bhansing et al (65)	2016	The Journal of Rheumatology	Holanda	Cohorte	SSc-DMP

Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis	Antonelli et al (64)	2007	European Journal of Endocrinology	Italia	Casos y controles	SSc-EAIT
Sjögren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis	Salliot et al (60)	2007	Rheumatology (Oxford)	Francia	Cohorte	SSc-SS
A case of pneumatosis cystoides intestinalis and intestinal pseudo-obstruction in overlap syndrome manifested by polymyositis and scleroderma	Sawamura et al (91)	2005	Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi	Japón	Reporte de caso	SSc-AR
Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity	Rodríguez-Reyna et al (102)	2005	Autoimmunity	México	Corte transversal	SSc-PAI
Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis	Jinnin et al (78)	2003	Clinical and Experimental Rheumatology	Tokio	Cohorte	SSc-AR
síndrome de superposición en esclerodermia: a propósito de un caso	Valencia-Caballero et al (83)	2009	Acta Medica Peruana	Perú	Reporte de caso	SSc-DPM-LES
Diffuse Systemic Sclerosis in a Patient with Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome: A Case Report	Han et al (93)	2020	Ann Dermatol	Corea	Reporte de caso	SSc-HAI

Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: Characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry	Marí-Alfonso et al (28)	2020	Seminars in Arthritis and Rheumatism	España	Cohorte	SSc-HAI
Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis	Hudson et al (27)	2008	J Autoimmun	Colombia-Canadá	Corte Transversal	SSc-PAI
Low prevalence of coeliac disease in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study of a registry cohort.	Forbess et al (29)	2013	Rheumatology	Estados unidos	Corte Transversal	SSc-EC
Scleroderma-polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology	Bhansing et al (63)	2014	Arthritis Research & Therapy volume	Holanda	Cohorte	SSc-DPM
Esclerosis sistémica y enfermedad hepatobiliar: Estudio bidireccional de la relación entre la esclerosis sistémica y la enfermedad hepatobiliar	Alfonso B et al (72).	2015	Medicina clínica	España	Corte transversal	SSc-HAI
Esclerosis sistémica en pacientes colombianos. Experiencia de un centro y revisión de la literatura	Perez Madrid et al (105).	2015	Repositorio universidad del Rosario	Colombia	Corte transversal	SSc-PAI

The evolution of a case of overlap syndrome with systemic sclerosis, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus	Gendi et al (61)	1992	Rheumatology	Reino Unido	Reporte de caso	SSc-LES-AR
Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: an emerging overlap syndrome	Assandri et al (75)	2016	Gastroenterol Hepatol Bed Bench	Italia	Serie de casos	SSc-HAI
The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients	Horiki et al (84)	1996	Arthritis Rheum	Tokio	Serie de casos	SSc-AR
Systemic sclerosis–rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity	Szucs et al (51)	2007	Rheumatology	Hungría	Cohorte	SSc-AR
Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome	Marie et al (69)	2001	Rheumatology (Oxford)	Francia	Reporte de caso	SSc-HAI
Systemic Sclerosis-Polymyositis Overlap Syndrome Associated with Autoimmune Hepatitis and Cerebral Vasculitis	Pamfil et al (70)	2012	J.Gastrointestin Hígado Dis	Romania	Reporte de caso	SSc-DPM-HAI

Familial autoimmunity and polyautoimmunity in 60 Brazilian Midwest patients with systemic sclerosis	Horimoto et al . (35)	2016	Revista brasileira de reumatologia	Brasil	Corte transversal	SSc-PAI
Epidemiology and Survival of Systemic Sclerosis Systemic Lupus Erythematosus Overlap Syndrome	Mitsakakis et al (18)	2018	The Journal of Rheumatology	Canadá	Cohorte	SSc-LES
Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity	Elhai et al (30)	2013	Autoimmunity Reviews	Francia Canadá Serbia Japón Inglaterra Israel Italia España Estados unidos Colombia Hungria Dinamarca	Meta-análisis	SSc-PAI
Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors	Derrett-Smith et al (69)	2013	Rheumatology	Reino unido	Corte Transversal	SSc-Vasculitis
Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases	Caramaschi et al (73)	2007	Rheumatol Int	Italia	Cohortes	SSc-PAI

Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma	Foocharoen et al (103)	2016	International Journal of Rheumatic Diseases	Tailandia	Cohortes	SSc-PAI
Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from Limited and Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis	Moinzadeh et al (24)	2014	Clinical and epidemiological research	Alemania	Corte Transversal	SSc-PAI
The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: Clinical and serologic characteristics of an overlap syndrome	Zimmermann et al (26).	1998	Arthritis & Rheumatism	Austria	Cohortes	SSc-AR
Systemic sclerosis (scleroderma) associated with discoid lupus erythematosus	Sasaki et al (85)	1993	Dermatology	Japón	Serie de casos	SSc-LES
Hashimoto thyroiditis may be associated with a subset of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension	Costa et al (100)	2014	Revista Brasileira de Reumatologia	Brasil	Cohortes	SSc-EAIT
Antiphospholipid Syndrome Associated with Progressive Systemic Sclerosis	Chun et al (86)	1996	The Journal of Dermatology	Corea	Reporte de caso	SSc-SAF

Increased incidence of Sjogren's syndrome in systemic sclerosis: A nationwide population study	Tseng et al (99)	2015	Journal Autoimmunity	Taiwán	Cohortes	SSc-SS
Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma	Baldini et al (66).	2012	Clin Exp Rheumatol	Italia	Corte transversal	SSc-SS
Systemic Scleroderma Associated with Graves' Disease	Anzai et al (87)	1996	J Dermatol	Japón	Serie de casos	SSc-EAIT
Associated Autoimmune Diseases in Systemic Sclerosis Define a Subset of Patients with Milder Disease: Results from 2 Large Cohorts of European Caucasian Patients	Avouac et al (23).	2010	The Journal of Rheumatology	Francia e Italia	Cohortes	SSc-PAI
Myasthenia gravis and scleroderma: Two cases and a review of the literature	Zivkovic et al (88)	2007	Elsevier	Estados Unidos	Reporte de caso	SSc-MG
Myasthenia gravis associated with limited scleroderma (CREST syndrome)	Kambara et al (68)	1999	J Neurol	Alemania	Reporte de caso	SSc-MG
Systemic sclerosis sine scleroderma associated	Leite et al (89).	2010	Rheumatol Int	Brasil	Reporte de caso	SSc-SAF

with antiphospholipid syndrome						
Síndrome de solapamiento: polimiositis-esclerodermia. Presentación de un caso	Fonseca Munoz et al (90)	2019	Revista Cubana de Reumatología	Cuba	Reporte de caso	SSc-DPM
A Novel Overlap Syndrome: Systemic Sclerosis Associated With Antiphospholipid Syndrome- -A Case Serie	Zandman-Goddard et al (92)	2007	Annals of the New York Academy of Science	Israel	Series de Casos	SSc-SAF
Autoimmune Diseases in Systemic Sclerosis Patients and Their Relatives: Data from a Single Center	Balbir Gurman et al (95).	2019	Isr Med Assoc J	Israel	Casos y controles	SSc-PAI

SSc: Esclerosis sistémica; EAIT: Enfermedad autoinmune tiroidea ; DPM: Dermatopolimiositis; SS: Síndrome de Sjögren; LES: Lupus eritematoso sistémico; CBP: Colangitis biliar primaria; SAF; Síndrome antifosfolipídico; EC: Enfermedad celiaca; AA: Alopecia areata; Pso: Psoriasis; AR: Artritis reumatoidea; HAI: Hepatitis autoinmune;PAI: Poliautoinmunidad.

Anexo 2.1

Artículo	Continente	País	Total pacientes con SSc-PAI	Total Mujeres/Hombres SSc-PAI	Edades pacientes SSc-PAI (años)
Matusiewicz et al (54)	Europa	Polonia	NR	NR	NR
Yamakawa et al (80)	Asia	Japón	SSc-AR-SS=1	Mujer=1	61 años
Marrie et al (107)	América	Canadá	NR	NR	NR
Kogawa et al (81)	Asia	Japón	SSc-SS=1	Mujer=1	72 años
Sawamura et al (91)	Asia	Japón	SSc-DPM=1	Mujer 1	50 años
Rodriguez-Reyna et al (102)	América	México	SSc-DPM=5 SSc-LES=3 SSc-LES-DPM=1	Pacientes con SSc-DPM Mujer=5 Hombre=0 Pacientes con SSc-LES Mujer=3 Hombre=0	SSc-DM: Edad media DE=44.2 años SSc-LES: Edad media:47años
Valencia-Caballero et al(83))	América	Perú	SSc-LES-DPM=1	Mujer=1	32 años
Han et al(93)	Asia	Corea	SSc-CBP-HAI=1	Mujer =1	41 años
Perez et al (105)	América	Colombia	SSc-PAI=28	NR	NR

Gendi et al (61)	Europa	Inglaterra	SSc-AR=1	Mujer=1	52 años
Horiki et al (84)	Asia	Japón	SSc-AR=5	Mujeres=4 Hombres=1	Paciente 1= 67 años Paciente 2= 59 años Paciente 3=57 años Paciente 4=70 años Paciente 5=64 años
Marie et al (69)	Europa	Francia	SSC-HAI=2	Mujer=2	Paciente 1=49 años Paciente 2=67 años
Pamfil et al (70)	Europa	Romanía	SSc-DPM-HAI-Vasculitis=1	Mujer=1	53 años
Elhai et al (30)	Europa	Francia	SSc - PAI=6102	Mujeres= 87.1% Hombres=12.9%	Edad media: 57.6 años (+- 3.1)
Sasaki et al(85)	Asia	Japón	SSc-LES=6	Mujeres= 4 (80%) Hombres= 2 (20%)	Edad media al inicio de la SSc: 53.5 años
Chun et al (86)	Asia	Corea	SSc-SAF=1	Mujer=1	46 años
Anzai et al (87)	Asia	Japón	SSc-EAIT=7	Mujeres=6 Hombres=1	Edad media= 46.4 años
Zivkovic et al(88)	América	Estados Unidos	SSc-MG=2	Mujeres=2 Hombres=0	Pacientes 1= 24 años Paciente 2= 46 años
Kambara et al(68)	Asia	Japón	SSc-MG=1	Mujeres=1 Hombres=0	56 años

Leite et al (89)	América	Brasil	SSc-SAF=1	Mujeres=1 Hombre=0	48 años
Fonseca Munoz et al (90)	América	Cuba	SSc-DPM=1	Mujeres=0 Hombres=1	48 años
Zandman-Goddard et al (92)	Asia	Israel	SSc-SAF=9	Mujeres=8 Hombres=1	Paciente 1: 57 años Paciente 2: 42 años Paciente 3: 57 años Paciente 4: 68 años Paciente 5: 29 años Paciente 6: 53 años Paciente 7: 46 años Paciente 8: 32 años Paciente 9: 36 años

SSc: Esclerosis sistémica; EAIT: Enfermedad autoinmune tiroidea ; DPM: Dermatopolimiositis; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; SS: Síndrome de Sjögren; LES: Lupus eritematoso sistémico; CBP: Colangitis biliar primaria; SAF: Síndrome antifosfolipídico; EC: Enfermedad celiaca; AA: Alopecia areata; Pso: Psoriasis; AR: Artritis reumatoidea; HAI: Hepatitis autoinmune; PTI: Púrpura trombocitopénica; PAI: Poliautoinmunidad; DE: Desviación estándar; CEN :Anticuerpos anti-centromero; NR: No reporta, MG: Miastenia gravis.

Anexo 2.2

Nombre del Autor	Continente	País	Población total SSc u otra EAI con la que se compararon los pacientes con PAI	Total, Mujeres/Hombres pacientes solo con SSc u otra EAI Sola con la que se compararon los pacientes con PAI	Edad pacientes con SSc sola u otra EAI sola con la que se compararon los pacientes con PAI (años)	Total, pacientes SSc-PAI	Total, Mujeres/Hombres SSc-PAI	Edades pacientes SSc-PAI (años)	Raza/etnia pacientes SSc-PAI
Zheng B et al (97)	América	Canadá	CBP= 77	Mujeres= 68 Hombres= 9	Edad 57.4	SSC-CBP= 23	Mujeres= 23 Hombres= 0	Edad de la primera consulta= 55.1(DE $\pm$ 8.2)	NR
Horimoto et al (98)	América	Brasil	Total, pacientes con SSc=57 En este estudio se dividieron los pacientes con SSc: Pacientes con SSc sin artritis=41 Paciente con SSc y artritis=16	Total, pacientes con SSc Mujeres= 56 Hombres= 1 Según grupos: Mujeres SSc sin artritis= 40 Hombres SSc sin artritis= 1 Mujeres SSc con artritis= 16 Hombres SSc con artritis= 0	Edad entre 50,3 y 50.8	SSc-AR= 4 De estos 4 pacientes 1 tuvo SSc-AR-SS	Mujeres= 4 Hombres= 0	Edad 54	Del total de los pacientes Caucásicos: 30 (49.2%) Mestizos: 28 (45.9%) Raza negra: 3 (4.9%)
Pakozdi et al (55)	Europa	Inglaterra	SSc= 1368	NR	NR	SSc-PAI= 332	NR	NR	NR

Norman et al (76)	Europa	Polonia	SSc= 44	Mujeres= 38 Hombres= 6	Edad media 54 (+- DE 11)	SSc-CBP= 8	Mujeres= 6 Hombres= 2	Edad media 59 (DE +- 13)	NR
Avouac et al (37)	Europa	Francia	SSc= 114 Del total de los 114 se dividieron en 2 grupos control SSc sola con síntomas sicca=72 SSc sola sin síntomas sicca=42	Del total de los 114 con SSc sola: Mujeres= 97 Hombres= 17	Edades medias SSc con síntomas sicca= 56 (DE ± 13) Edad media SSc sin síntomas sicca= 57 (DE± 13)	SSc-SS= 19	Mujeres = 17 Hombres= 2	Edad media 54 (DE ± 11)	NR
Kridin et al (32)	Asia	Israel	SSc= 13	Mujeres= 13 Hombres= 0	Menores de 34 años= 2 Mayores de 34 años= 11	SSc-AA= 30	Mujeres= 26 Hombres= 4	Menores de 34 años= 6 Mayores de 34 años= 24	Judios:25 Arabes:5
Watad et al (31)	Asia	Israel	SSc= 2384 Controles sanos= 12.560	Pacientes SSc: Mujeres= 1949 (81.8%) Hombres= 435 (18.2%) Pacientes sanos: Mujeres= 10.268 (81.8%) Hombres= 2.292 (18.2%)	Edad media pacientes con SSc sola= 62.65 (DE ± 17.96) Edad media pacientes sano control= 63.39(DE ± 18.12)	SSc-Pso= 47 (1.9%)	Mujeres= 38 (80.9%) Hombres= 9 (19.1%)	Edad media de inicio de la psoriasis en los pacientes con SSc= 56.09 (DE ± 16.25)	NR
Bhansing et al (65)	Europa	Holanda	SSc= 396	Pacientes SSc: Mujeres= 260 (66%) Hombres= 136 (34%)	Edad SSc sola= 50 (DE 13.2)	SSc-DPM= 24	Mujeres= 13 Hombres = 11	Edad 52 (DE +- 12.1)	NR
Antonelli et al (64)	Europa	Italia	SSc= 190 Pacientes control= 404	SSc-PAI=202 Mujeres= 184 Hombres= 18 De los controles: Mujeres= 368 Hombres= 36	Edad media del total de pacientes lo dividieron en grupos Mujeres SSc total contando los de PAI edad media= 55+/12	SSC-PAI= 12	NR	NR	NR

					Control= 54 +/-9 años				
Salliot et al (60)	Europa	Francia	SS= 202 SSc= 94	Mujeres SS solo= 187 (95.6%) Hombres SS solo= 15 (4.4%) Mujeres SSc solo= 79(84%) Hombres SSc solo= 15 (16%)	Edad media de diagnóstico pacientes con SS= 51.7 +/- 14.6 (DE 24-82) Edad media de diagnósticos pacientes con SSc= 50.2 17.0 (DE 20-91)	SSc- SS= 27	Mujeres= 25(92.6%) Hombre= 2 (7.4%)	Edad media de diagnóstico pacientes con SS= 54.6 (DE 15.3) Edad media de diagnósticos pacientes con SSc= 55.0 (DE 13.6)	NR
Jinnin et al (78)	Asia	Tokio	SSc= 164	Mujeres= 149 Hombres= 15	Edad media al inicio de la enfermedad= 43.5	SSc-AR= 9	Mujeres= 9 Hombres= 0	Edad media al inicio de la enfermedad= 36.9	NR
Marí-Alfonso et al (28)	Europa	España	SSc sin compromiso hepático=1454	Mujeres= 1.288 (89%) Hombres= 166	NR	SSc-SS= 90 SSc-CBP= 67 SSc- enfermedad autoinmune hepática=25	Dicen el total de pacientes mujeres en el grupo de SSc y enfermedad biliar (incluyendo los pacientes con enfermedad biliar autoinmune y no) Del total de los 118 pacientes con SSc- enfermedad hepatobiliar: Mujeres=111 (94%) Hombres=7 (6%)	Edad media de diagnóstico del total de pacientes con SSc- enfermedad hepática fue 60.1 (DE+/- 11.8)	NR
Hudson et al (27)	América	Colombia Canadá	Colombia SSc= 172 Canadá SSc= 274	Colombia: Mujeres=263 Hombres=27 Canadá: Mujeres=368 Hombres= 61	Colombia edad= 54 (DE 13) Canadá edad= 54 (DE13)	Colombia: SSc-PAI= 118 Canadá SSc-PAI= 155	Colombia: Mujeres=113 Hombres=5 Canadá: Mujeres=137 Hombres=18	Colombia PAI edad= 55(DE 13) Canadá PAI edad= 57 (DE 12)	NR
Forbess et al (29)	América	Estados unidos	SSc= 69	Mujeres=60 (88%) Hombres=9 (12%)	NR	SSc-CBP= 3	Mujeres=3 Hombre=0	Edad paciente 1= 67 años Edad paciente 2= 62 años	De los 72 pacientes con SSc el 79%

								Edad paciente 3= 38 años	eran caucásicos
Bhansing et al (63)	Europa	Holanda	SSc= 397 DPM= 40	SSc: Mujeres= 266 Hombres:131 DPM Hombres=25 Mujeres=15	SSc= 50 (DE 13.2) DPM =51 (DE 16.5)	SSc-DPM= 25	Mujeres= 13 Hombres =12	Edad 53 (DE 12.3)	NR
Alfonso B et al (72)	Europa	España	CPB sola=40	NR	NR	SSc-CBP= 13	NR	NR	NR
Assandri et al (75)	Europa	Italia	Pacientes con HAI sola= 17 Pacientes total con HAI y otra EAI= 35	Del total de pacientes: Razón hombre mujer 1:2	47.6	SSc-PAI= 2	Mujeres= 2 Hombres= 0	NR	NR
Szucs et al (51)	Europa	Hungría	SSc=455 Pacientes control sanos= 50	Pacientes control: Mujeres= 44 Hombres= 6	51.6 (DE+- 11.4)	SSc-AR= 22	Mujeres=16 Hombres= 6	Edad media 53 (DE+-14.6)	NR
Horimoto et al (35)	América	Brasil	SSc= 34	Mujeres= 33 Hombres= 1	50.18 (DE+- 2.24)	SSc-PAI= 26	Mujeres= 26 Hombres= 0	52.50 (DE+- 2.12).	Caucásicos 14(53.8) Mestizo 12 (46.2)
Mitsakakis et al (18)	América	Canadá	SSc=1166	Mujeres= 94.4 (81%) Hombres= 5.6 (9%)	Edad al diagnóstico 47.9	SSc-LES= 86	Mujeres= 79 (92%) Hombres= 7 (8%)	Edad al diagnóstico 37.9	Pacientes con SSc solas vs SSc-SLE: eran más comúnmente de Asia oriental (5,5% frente a 20%) y del sur de Asia (5,1% frente a 12%).

Derrett-Smith et al (69)	Europa	Inglaterra	SSc= 2165	NR	NR		Relación Mujer: Hombre 5:1	Edad media de los 35 pacientes 58.3(DE +- 13 años) Edad media de los 8 pacientes ANCA+ y SSc= 64.3(DE +- 11.3)	NR
Caramaschi et al (73)	Europa	Italia	SSc= 84	Mujeres= 75 Hombres= 9	NR	SSc-PAI =34	Mujeres= 31 Hombres= 3	Edad media al diagnóstico de PAI 51.4 (DE+/- 12.4)	NR
Foocharoen et al (103)	Asia	Tailandia	SSc=335	Mujeres= 232 Hombres= 103	Edad de inicio de la SSc= 48.8 +- 11.9 (DE 16.3– 77.9)	SSc-PAI= 68 SSc-DPM= 48 SSc-LES= 11 SSc-AR= 9	Total, pacientes PAI Mujeres= 44 Hombres= 24 SSc-DPM Mujeres= 27 Hombres= 21 SSc-LES Mujeres=10 Hombres=1 SSc-AR Mujeres=7 Hombres=2	Edad de inicio de la SSc en los pacientes con PAI= 45.6 DE +- 13.2 (11.3–74.1) Edad de inicio de la SSc en los pacientes con SSC- LES= 35.1 DE+-12.9 (11.3– 50.6) -Fueron significativamente más jóvenes al inicio de la esclerodermia que aquellos con esclerodermia pura o esclerodermia-superposición de DPM. Edad de inicio de la SSc en los pacientes con SSC- DPM= 48.9 DE +-12.7 (17.2– 74.1) Edad de inicio de la SSc en los	NR

								pacientes con SSC- AR= 41.7 DE 8.9 (31.3–58.2)	
Moinzadeh et al (24)	Europa	Alemania	Pacientes con SSc sola 2915 los pacientes con PAI los compararon con: Pacientes con SScL sola=1598 Pacientes con SScD sola=997	SScL sola: Mujeres= 1373 (85.9%) Hombres= 225 (14.1%) SScD sola: Mujeres= 729 (73.1%) Hombres= 268 (26.8%)	Edad media de los pacientes con SSc limitada sola= 52.8 (DE ±0.5) Edad media de los pacientes con SSc difusa sola= 48.2 (DE±0.6)	SSc-PAI= 325	Mujeres= 268.1 (82.5%) Hombres= 56.9 (17.5%)	Edad 48 (+- DE 1.2)	NR
Zimmermann et al (26)	Europa	Viena	SSc= 20 AR= 120	SSc: Mujeres= 20 Hombres= 0 AR: Mujeres= 87.6 Hombres= 12.4	Edad media de los pacientes con SSc sola=58 (39-84) Edad media de los pacientes con AR sola=56 (23-82)	SSc-AR= 3	Mujeres= 3 Hombres= 0	Edad paciente 1 al diagnóstico= 36 años Edad pacientes 2 al diagnóstico= 57 años Edad paciente 3 al diagnóstico= 60 años	NR
Costa et al (100)	América	Brasil	SSc= 45	Mujeres= 42 Hombres= 3	Edad media= 54	SSc-EAIT= 11	Mujeres= 10 Hombres= 1	Edad media= 56 años	Caucasicos:63 .6% (7/11) Afrodescend ntes: 36.3% (4/11)
Tseng et al (99)	Asia	Taiwán	Pacientes con SSc sola 1845 Pacientes control 6485	NR	NR	SSc-SS=372 Control- SS=190	-La incidencia SS entre hombres con SSc 15,03 casos por 1000 personas-año, -Incidencia SS en controles hombres:1.81 casos	NR	NR

							por 1000 personas- año		
Baldini et al (66)	Europa	Italia	Pacientes con SSc sola 102 Pacientes con SSc -síntomas sicca 81 Pacientes con SS sola +Ac anti-centromero (CEN) + =26 Pacientes SS+ CEN (-)=387	Pacientes SSc: Mujeres= 95 Hombres= 7 Pacientes SSc + síntomas sicca: Mujeres=80 Hombres=1 Pacientes con SS sola + CEN (-) Mujeres: 376 Hombres:11	Pacientes con SSc sola: Edad media al inicio de los síntomas= 46 (± DE15) Edad media al diagnóstico= 54(± DE14) Pacientes con SSc + síntomas sicca: Edad media al inicio de los síntomas= 48 (± DE 16) Edad mediad al diagnóstico= 58 (± DE12) Pacientes con SS sola: Edad media al inicio de los síntomas= 49 (± DE 14) Edad media al diagnóstico= NA	SSc-SS=41	Mujeres= 41 (100%) Hombres= 0 (0%)	Pacientes con SSc -SS: Edad mediad al diagnóstico=52 (± DE 12)	NR
Avouac et al (23)	Europa	Italia Francia	Total de pacientes con SSc= 893 Italia: Pacientes con SSc= 395 Francia: Pacientes con SSc= 498	Total de pacientes con SSc: Mujeres=769 Hombres=124	Edad media:59 (± DE 13)	SSc-PAI total=239 Italia: SSc-PAI=152 Francia: SSc-PAI= 87	Total pacientes con PAI Francia e Italia Mujeres= 220 (92%) Hombres=19 (8%)	Edad media total de pacientes con PAI=63 (± DE 15)	NR

Balbir-Gurman et al (95)	Asia	Israel	Grupo control SSc aislada= 20	NR	Edad al diagnóstico=45.4 ($\pm$ DE 15.2)	SSc -PAI= 17	Mujeres= 15 (88.2%) Hombres= 3	Edad al diagnóstico=43.4 ($\pm$ DE 14.0)	NR
-----------------------------	------	--------	----------------------------------	----	---	-----------------	-----------------------------------	---	----

SSc: Esclerosis sistémica; EAIT: Enfermedad autoinmune tiroidea ; DPM: Dermatopolimiositis; SS: Síndrome de Sjögren; LES: Lupus eritematoso sistémico; CBP: Colangitis biliar primaria; SAF; Síndrome antifosfolipídico; EC: Enfermedad celiaca; AA: Alopecia areata; Pso: Psoriasis; AR: Artritis reumatoidea; HAI: Hepatitis autoinmune; PTI: Púrpura trombocitopénica; PAI: Poliautoinmunidad; DE: Desviación estándar; CEN :Anticuerpo anti-centromera; NR: No reporta.

Anexo 3

Artículo	País	EAI coexisten tes con SSc	Frecuencia de PAI	Anticuerpos	Otros paraclínicos
Matusiewicz et al (54)	Polonia	NR	NR	NR	NR
Yamakawa et al (80)	Japón	AR	NR	ANAs con patrón homogéneo 640 Anti-Scl 70	NR
Zheng B et al (97)	Canadá	CPB	De 100 pacientes con CBP: SSc-CBP criterios ACR 1980:1% SSc-CBP criterios Le Roy y Medsger 2001:22% SSc-CBP criterios ACR /EULAR 2013:17%	CEN: 26 pacientes con CBP.	NR

Horimoto et al(98)	Brasil	AR	SSc-AR:6.6% de 61 pacientes con SSc	Anti-CCP: 16.7% FR: 100% en SSc-AR El compromiso articular y el Anti-CCP fue mayor en PAI	PCR no hubo cambios en los dos grupos
Marrie et al (107)	Canadá	EM	SSc- EM: 0,34% 1era referencia SSc-EM: 0.06–0.85% 2da referencia	NR	NR
Pakozdi et al (55)	Reino Unido	DPM	SSc-PAI 20% de 1700 pacientes con SSc SSc-DPM: 42.8% de los pacientes con PAI SSc-AR: 32% de los pacientes con PAI SSc- SS: 16.8% de los pacientes con PAI SSc- LES: 8.4% de los pacientes con PAI	ANAs positivo:96% de pacientes con PAI CEN: 13.8% en PAI. Anti - Scl 70: 17% del total de pacientes U1RNP: 44% SSc-LES Anti-RO :29.8% SS-SS Anti-PM-Scl: SSc-DPM 33.1% Anti -Jo -1: 6.3% SSc-DPM Anti- Ku 2.3% SSc-DPM Anti CCP :58% SSc-AR FR: 65% SSc-AR FR: 58.7% SSc-SS FR: 50% SSc-LES FR: 33.3% SSc-DPM	NR
Norman et al (76)	Polonia	CBP	SSc-CBP:1.9% de 52 pacientes con SSc	CEN:7% Anti-SCL7: 24% RNA polimerasa III: 6% Cromatina: 3% Anti-Jo: 1% Anti-RO52: 11% Anti- RO60: 4%	NR
Avouac et al(37)	Francia	SS	SSc-SS:14% de 133 pacientes con SSc	3 pacientes fueron positivos para Anti-RO 1 para Anti -RO y Anti-LA ANAs patrón centromerico 19 pacientes (P: 0.006) FR 14 pacientes(P:0.009)	NR
Kogawa et al(81)	Japón	SS	NR	NR	NR

Kridin et al (32)	Israel	AA	SSc-AA:0.1% de 51.560 pacientes con AA	NR	IL21, IL2, HLA se asoció a las 2 condiciones
Watad et al (31)	Israel	Pso	SSc-Pso:1.9% de 2.431 pacientes con SSc	-El riesgo de PsO en pacientes con SSc se asoció inversamente con la positividad para el autoanticuerpo ANAs -Es decir el 98.4% de los pacientes con PAI eran ANAs negativos	NR
Bhansing et al (65)	Holanda	DPM	SSc-DPM: 5.7% de 420 pacientes con SSc	NR	NR
Antonelli et al (64)	Italia	EAIT	SSc-EAIT Total:56.4% de 202 pacientes con SSc SSc-EAIT en mujeres: 58% SSc-EAIT en hombres: 39%	Anti-TG: 19% Anti-TPO: 39%	TSH, T4L, Ecografía de tiroides
Salliot et al (91)	Francia	SS	SSc-SS:28% de 322 pacientes con SSc	Anti-RO: 29.6% Anti-RO y Anti-LA: 18.5% FR: 44.4%	NR
Sawamura et al (91)	Japón	DPM	NR	Anti-LA: 1 Anti KL6: 1	AST, ALT, BUN, función renal, HBA1C, CH, C3, C4
Rodríguez-Reyna et al (102)	México	LES DPM	SSc -LES:13% de 23 pacientes con PAI SSc -DPM:21.3% de 23 pacientes con PAI	CEN: 0 Anti-TPO: 0 ANAs:5	CPK, CH
Jinnin et al (78)	Tokio	AR	SSc-AR:5.2% de 173 pacientes con SSc	Anti-CCP: 5/9 FR:8/9	PCR aumentada en todos los pacientes El aumento de la PCR en la primera visita fue significativamente más frecuentes en pacientes con SSc-AR vs SSc sola (55.6% versus 13.6%, $p < 0.001$)
Valencia-Caballero et al (83)	Perú	AR DPM	NR	ANAs 1/160 periférico Anti-LA positivo	CH, CPK, Proteinuria, LDH, perfil lipídico
Han et al(93)	Corea	HAI CPB	NR	P-ANCA positivo Anti-LA positivo	CH, perfil lipídico, biopsia hepática, biopsia cutánea, HLA-DRB1, DQA1, DQB1
Marí-Alfonso et al (28)	España	HAI CPB	SSc-PBC: 4.3% de 1572 pacientes con SSc	NR	NR

			SSc-HAI: 1.2% 1572 pacientes con SSc		
Hudson et al (27)	Colombia- Canadá	EAIT AR CBP	Colombia: SSc-PAI 41% de 118 pacientes con SSc-EAIT:23% SSc-SS:15% SSc-CBP: 5% Canadá: SSc-PAI 36% de 155 pacientes con SSc SSc-AR: 17.5% SSc-EAIT:17% SSc-SS: 6%	NR	NR
Forbess et al (29)	Estados unidos	EC	SSc-EC:4% de 72 pacientes con SSc	Anti-TTG IgG: 1 Anti- DGP IgA: 2 Anticuerpos para EC: 3/72 pacientes	NR

Bhansing et al(63)	Holanda	DPM	SSc-DPM:5.9% 462 pacientes con SSc.	ANAs 100%, CEN 10%, Anti-LA 8%, Anti-RNP 8%, Anti-Jo 8%	NR
Alfonso B et al (72)	España	CBP	SSc-CBP: 21% de 62 pacientes con CBP	Anti-TPO: 9-39%, Anti-RNA: 4-25% Anti-TH:1-7% Anti -U3RNP: 1-6%	NR
Perez Madrid et al (105)	Colombia	SS AR LES EAIT SAF HAI	SSc-PAI: 33.7% de 83 pacientes con SSc SSc-SS :15,7% de 28 pacientes con PAI SSc-AR:9,6% de 28 pacientes con PAI SSc-LES:8,4% de 28 pacientes con PAI SSc-EAIT 8,4% de 28 pacientes con PAI SSc-SAF:1,2% de 28 pacientes con PAI SSc-HAI :1.2% de 28 pacientes con PAI SSc-DPM: 1,2% de 28 pacientes con PAI SSc-anemia perniciosa: 1.2% de 28 pacientes con PAI	ANAs:100% CEN:39/68 Anti-SCL70: 9/39	NR
Gendi et al (61)	Londres	LES	SSc-LES: 0. 02%	ANAs 1/40 nuclear FR positivo	CH, radiografía de tórax, radiografía de manos, electrocardiograma, biopsia de piel
Assandri et al (75)	Italia	HAI	SSc-HAI: 0.05%	AMA Ant- SCL 70 anti-centrómero ANAs biopsia hepática	NR
Horiki et al (84)	Tokio	AR	NR	Caso 1:FR, ANAs ATA, FR 1/640 Caso 2: FR 602 ANAs 1:2560	DQA1*0301, *0601, *0101, *0301, 0103, *0301, 0101, *0301 DQB1 *0401, *0602, *0402, *060, *0402, *0604, *0301, *0401

				Anti SCL70: 1:32 Caso 3: FR: 1:2560 ANAs Anti-SCL 70 58.2 Caso 4: FR: 1:320 ANAs: + Anti-SCL70: 58 Caso 5: FR: 110 ANAs: 1:160 Anti SCL 70 47.8	En todos los pacientes se presentó;HLA-DR4,53; DQA1 *0301; DBQ1 *04
Szucs et al (51)	Hungria	AR	SSc-AR:4.6% de 477 pacientes con SSc	ANAs: 100% Anti- SCL70: 22.7% FR IgM: 72.7% ANTI CCP: 81.8% CEN: 9.1%	DRB1-DBR4
Marie et al (69)	Francia	HAI	SSc-CBP:17% SSc-HAI: 8%	Anti LKM1 Anticuerpos antifosfolípidicos (Anticoagulante lúpico) ANAs CEN Anti- SCL70	Transaminasas, Crioglobulinas, herpes, Hepatitis B, Hepatitis C, Virus Epstein Barr, Citomegalovirus
Pamfil et al (70)	Romania	DPM HAI	NR	ANAs ACA AMA LKM1 Anti-DNA Anti-SCL 70 CEN	NR
Horimoto et al (35)	Brasil	EAIT SS SAF DPM	SSc-PAI:43.3% de 60 pacientes con SSc SSc-EAIT: 53.8% de 26 pacientes con PAI SSc-SS:38.5% 26 pacientes con PAI SSc-DPM: 11.5% 26 pacientes con PAI SSc-DMI: 11.5% 26 pacientes con PAI	Anti- RO 23.1% fue el único estadísticamente significativo	NR

			SSc-SAF:7.7% 26 pacientes con PAI SSc-AR:3.8% 26 pacientes con SSC SSc-Enfermedad de Crohn: 3.8 26 pacientes con PAI SSc-Pso: 3.8% 26 pacientes con PAI		
Mitsakakis et al (18)	Canadá	LES	SSc- LES: 6.8% de 1252 pacientes con SSc	PAI: Anti-SCL70:12% CEN: 14% Anticoagulante lúpico: 6%, ACAs: 6% SSc: Anti-SCL 70 17%, CEN20% Anticoagulante lúpico 0.3%, ACAs 0.9%	NR
Elhai et al (30)	Francia Canadá Serbia Japón Inglaterra Israel Italia España Estados unidos Colombia Hungría Dinamarca	SS EAIT CBP AR	De 6102 pacientes con SSc SSc-PAI 10.9-43.9% SSc-SS: 0-33.9% SSc-EAIT: 1.4-23.1% SSc-CBP: 3% SSc-AR: 0-17,5% SSc-DPM: 1.7 a 15.7% SSc-LES: 2.6%	NA	NR
Derrett-c et al (69)	Reino Unido	Vasculitis C ANCA	SSc- vasculitis C anca 2.2% de 2200 pacientes con SSc	SSC-Vasculitis= 35 De estos 35: -La información de Anticuerpos estaba disponible para 31 -ANCA positivo= 23 -Vasculitis manifiesta ANCA positiva y SSc=8 -Vasculitis ANCA negativa y SSc=15 CEN Anti-SCL 70 Anti-RNP	NR

				ANCAS	
Caramaschi et al (73)	Italia	EAIT SS	SSc-PAI:28.8% de 118 pacientes con SSc SSc-EAIT: 14.4% de 34 pacientes con SSc SSc- SS: 8.4% de 34 pacientes con SSc SSc-EC:2.5% de 34 pacientes con SSc SSc-AR :2.5% de 34 pacientes con SSc Sc- DPM:1.7% de 34 pacientes con SSc Sc- vitiligo:1.7% de 34 pacientes con SSc Sc-HAI:1.7% de 34 pacientes con SSc SSc-CBP:0.8% de 34 pacientes con SSc Sc-lupus discoide 0.8% de 34 pacientes con SSc Sc-PTI: 0.8% de 34 pacientes con SSc	Anti-SCL70 CEN	NR
Foocharoen et al (103)	Tailandia	DPM LES AR	SSc-PAI:16.9% de 403 pacientes con SSc SSc-DPM: 70.6% de 68 pacientes con SSc SSc-LES:14.7% 68 pacientes con SSc Sc-AR:13.2% 68 pacientes con SSc	Anti-DNA ANTI-SM se presentaron más en PAI P: 0-01 y 0.04, Anti - RNP P 0.01 Anti- KU P: 0.01 Anti CCP Y FR (1)	SSc-DPM: CK mediana1238 U / L (IQR 833-1788)
Moinzadeh et al (24)	Alemania	PAI	SSc-PAI: 10% de 3240 pacientes con SSc	ANAs: 92% Anti-CEN: 15.4% Anti- ATA:13.2% Anti-PMscl: 16.7% Anti- RNP: 33% Anti -Jo: 4.1% Anti KU: 3.6% Anti-RO: 24.4%	NR

				Anti La: 10.9%	
Zimmermann et al (26)	Hungría	AR	NR	FR: 2/3 RNP: 2/3 ANAs:3/3 (1:1280) ACA: 3/3	NR
Sasaki et al (85)	Japón	LES	NR	Anti-SCL70: 4/6 Anti-RNP: 3/6 Anti-LA: 1/6 Anti RO: 1/6	HLA DRw52 positivo en todos los casos (6/6)
Costa et al (100)	Brasil	EAIT	SSc-EAIT (Tiroiditis de Hashimoto):19.64% de 56 pacientes con SSc	Anti-TPO: 32.1%, Anti-TG: 18.8%, CEN: 24% Anti-RO: 17.8% Anti-La: 7.5%	NR
Chun et al (86)	Corea	SAF	NR	ACAs anticoagulante lúpico Anti RNP FR	CH con trombocitopenia, función renal normal, uroanálisis con proteinuria, tiempo de coagulación, enzimas hepáticas
Tseng et al (99)	Taiwán	SS	SSc-SS: Reportan incidencia: 27.06 casos por cada 1000 personas/año en pacientes con SSc durante 1998-2011	NR	IL12-IL6
Baldini et al (66)	Italia	SS	SSc- SS:6.7% d 611 pacientes con SSc	Anti-RO: 22% Anti-LA: 7.3% FR: 41.5%	Leucopenia, hipergammaglobulinemia
Anzai et al (87)	Japón	EAIT(GRAVES)	NR	Anti TPO ANAs positivos	CH, Uroanálisis, función renal, función hepática, TSH, biopsia cutánea, radiografía de tórax,
Avouac et al (23)	Francia-Italia	SS EAIT	Italia: SSc-PAI: 28% de 547 con SSc SSc-SS:17% de 152 pacientes con SSc SSc-EAIT:8.5% de 152 pacientes con SSc Sc-DPM: 3% de 152 pacientes con SSc Sc-CBP:3% de 152 pacientes con SSc	Cohorte Francia: ANAs: 86% Anti-SCL 70: 25% CEN: 33% Anti-RNP: 5% Cohorte italiana: ANAs: 99% Anti-TPO: 24 CEN: 50% Anti-RNP: 2%	NA

			Sc-AR:0.5%de 152 pacientes con SSc Sc-LES:0.5% de 152 pacientes con SSc Francia: SSc-PAI: 15% de 585 con SSc SSc- SS: 7.5% de 87 pacientes con SSc SSc- EAIT: 4% 87 pacientes con SSc SSc- DPM: 3% 87 pacientes con SSc Sc- CBP: 2% 87 pacientes con SSc Sc- AR: 1% 87 pacientes con SSc Sc-LES 1%87 pacientes con SSc		
Zivkovic et al(88)	Estados unidos	MG	hay casos reportados en la literatura, pero como tal no habla de prevalencia	Anti-acetil colina Anti-SCL70 Anti-DNA ANAs Anti-MuSK	NR
Kambara et al (68)	Alemania	MG	NR	Anti-DNA Anti-RNP Anti-SCL70 Anti-acetil colina	B5Q, DR8, DR9
Leite et al (89)	Brasil	SAF	NR	ANAs CEN Anticuerpos antifosfolípidos (ACAs, anticoagulante lúpico),	CH, Factor v de Leyden, PTT, PT, VIH, Hepatitis C y B, VDRL, Tac de tórax, esofagograma, capilaroscopia, ecocardiograma
Fonseca Munoz et al (90)	Cuba	DPM	NR	Anti- SCL 70 CEN	Transaminasas, CPK, LDH
Zandman-Goddard et al (92)	Israel	SAF	SSc-SAF: 5 pacientes	Paciente 1: ANAs Anti-SCL 70, Anticoagulante lúpico. Paciente 3:	CH, LDH elevada, hiperbilirrubinemia, hiponatremia Paciente 2: CH con anemia trombocitopenia LDH elevada, hiperbilirrubinemia

				ACL Paciente 4: Anticoagulante lúpico CH con leucocitosis, neutrofilia Hiponatremia moderada hipoalbuminemia Paciente 5: P-ANCA ANAs CEN	
Balbir Gurman et al (95)	Israel	AR LES DPM	SSc-PAI del total de 50 paciente con SSc incluidos el grupo control Fue: 34% (17) SSc-AR: 7 pacientes SSc-LES:10 pacientes SSc-DPM: 4 pacientes	Anti-CEN: 7 (41 %) Anti-ATA:5 (29%) Anti- RNA polimerasa:1 (5.9%)	NR

SSc: Esclerosis sistémica, SSCL: Esclerosis sistémica limitada, SSCLD: Esclerosis sistémica difusa, Síndrome de Sjögren; LES: Lupus eritematoso sistémico; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; DPM: Dermatomiositis; CBP: Colangitis biliar primaria; SAF: Síndrome antifosfolipídico; EC: Enfermedad celiaca; AA: Alopecia areata; Pso: Psoriasis; AR: Artritis reumatoidea; HAI: Hepatitis autoinmune; PTI: Púrpura trombocitopénica; PAI: Poliautoinmunidad, FR: Factor reumatoideo; CEN: Anti-centromero; ANAs: Anticuerpos antinucleares, Anti-CCP: Antipéptido citrulinado cíclico, Anti-TPO: Anti peroxidasa; Anti-TGG: Anti tiroglobulina, FR: Factor reumatoideo; ACAs: Anticardiolipina; AMA: Anticuerpos antimitocondrial; Anti-LKM1: anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón; Anti-muSK anticuerpos frente a la molécula tirosinasa muscular específica; LDH: Lactato deshidrogenasa; CPK: Creatina fosfoquinasa; PCR: proteína c-reactiva; ATA: Anti-topoisomerasa; EULAR: European league against rheumatism, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; PTT: Tiempo de tromboplastina parcial; PT: Tiempo de protrombina; VDRL: Venereal disease research laboratory; Anti-SM: Anti smith, Anti

TTG: Anti transglutaminasa ANTI DPG: Anti gliadina, ANCA: Anticuerpo anticitoplasma de neutrofilos; NR: No reporta

Anexo 4

Autor	Clínica de los pacientes con SSc sola	Subfenotipo de SSc en SSc sola	Clínica de la SSc en pacientes con PAI	Subfenotipo de SSc en PAI	Clínica de la EAI coexistente con SSc	Tratamientos pacientes con PAI	Supervivencia
Matusiewicz et al (54)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Yamakawa et al (80)	NR	NR	Fenómeno de Raynaud Engrosamiento de la piel de los dedos Sangrado del pliegue úngela Fibrosis pulmonar-neumonía intersticial	SScD=1 SScL=0	-Dolor de carpos bilateral y edema de los dedos. -Xeroftalmia y xerostomía -Se presenta un caso de un paciente con SSc con una neumonía intersticial, en la cual observaron que los hallazgos patológicos y radiológicos pueden cambiar después del desarrollo de SSc-AR. -Inicialmente el paciente presento consolidaciones y engrosaron reticulados (en 2004), posteriormente cambiando a patrón en panal de abeja con paredes más delgadas (en 2010) cuando inicio la AR.	Corticoide a dosis baja al parecer estabilizo la progresión de la enfermedad.	NR
Zheng B et al (97)	NR	NR	La clínica más frecuentes en los pacientes con SSc-CBP: Fenómeno de Raynaud: 39% Microscopia capilar de pliegue ungual	NR	-No hubo diferencia estadísticamente significativa en clínica como varices esofágicas en pacientes con PAI comparado con los	NR	NR

			anormal:20% Telangiectasias capilares:17% -Pacientes con PAI parecen tener una evolución de la CBP un poco más larga y pueden presentar fenómeno de Raynaud antes de los síntomas iniciales de CBP, con una duración promedio de fenómeno de Raynaud de 18 años.		pacientes con CBP sola.		
Horimoto et al (98)	Pacientes con SSc sola, el 42% tenían cambios radiológicos	NR	-Mayor ocurrencia de gastritis y valvulopatía -Reducción significativa en la calidad de vida mediada por el índice de HAQ	SScL=2 SScD=1 SSc otra clasificación=1	NR	NR	NR
Marrie et al (107)	NR	Reportan los estudios encontrados en la literatura -Nielsen et al: SSc localizada=0.3/1 0,596 = 0.00% SSc sistémica=2.5/1 0,596 = 0.02%	NR	Reportan la prevalencia del estudio Nielsen: SScL y EM=0/10,596 = 0% Esclerosis sistémica y EM=4/10,596 = 0.34%	NR	NR	NR
Pakozdi et al (55)	NR	SScL=970 (57%) SScD=398 (23%)	NR	Información de 294 con PAI SScL=213 SScD=81 La prevalencia de SScD fue relativamente alta en PAI SSc-DPM comparación con	NR	NR	NR

				otros grupos de superposición de SSc (40% frente a 17% –26%, respectivamente). Frecuencia de SScL vs SScD por subgrupos SSc-DPM SScL=73 SScD=51 SSc-AR SScL=80 (84.2%) SScD=15 (15.8%) SSc-SS SSc L=41 (82%) SScD=9 (18%) SSc-LES ScL=19 (76%) SScD=6 (24%)			
Norman et al (76)	Prurito 2% Fatiga crónica 37%	SScL= 28 SScD=16	NR	SScL=5 SSc D=3 No diferencia estadísticamente significativa	Prurito: 13% Fatiga crónica 63% Una tendencia hacia una mayor prevalencia de fatiga se observó en pacientes con CBP-SSc, sin embargo, no fue estadísticamente significativa	NR	NR
Avouac et al(37)	Total de pacientes con SSc sola con y sin síndrome sicca: Úlceras digitales :38 HTP:16	Pacientes con SSc sola total= SScL=63 SScD=51 Pacientes con SSc+ síndrome sicca= SSc L=39	Úlceras digitales :4 HTP: 2 Fibrosis pulmonar:2 Los pacientes con SSc -SS presentaron una frecuencia significativamente menor de fibrosis	SScL=18 SScD=1 La comparación SSc-SS comparado con SSc + síndrome sicca, Se evidenció que la SSc-SS (PAI)se	Xeroftalmia y xerostomía=19/19 pacientes Fibrosis leve de la glándula salivar=1 Fibrosis Moderada de la glándula salival=1	Dosis bajas de prednisona se utilizaron en 8 (42%) de los pacientes, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa	NR

	Fibrosis pulmonar:38	SScD=33 Pacientes con SS sin síndrome sicca= SScL=24 SScD:18	pulmonar (2 versus 29 pacientes P = 0.03),	asoció con la forma cutánea limitada de SSc (18 versus 39 pacientes [P = 0.003),	Los pacientes con SSc-SS evidenciaron una frecuencia significativamente menos fibrosis labial de la glándula salival (2 versus 43 pacientes [P<0,0001]).	comparada con los pacientes con SSc sola Uso de antidepresivos en 6(32%) con SSc-SS,pero no hubo diferencia estadísticamente significativa Los pacientes con SS y SSc requirieron más prostaciclina que los de SS confirmada	
Kogawa et al (81)	NR	NR	Fenómeno de Raynaud Esclerodactilia Disnea Hipertensión portal Esplenomegalia Varices esofágicas Fibrosis pulmonar	SScL=0 SScD=1	Xeroftalmia y xerostomía	Tratamiento con prednisolona 40 mg/día	El paciente murió a los 72 años, 6 meses después de la primera hospitalización
Kridin et al (32)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Watad et al (31)	Reflujo gastroesofágico: 39.3% HTP: 19.4%	NR	Obesidad IMC +30 41.3% Fumar OR: 1.50 Fenómeno de Raynaud esclerodactilia	NR	Artritis psoriásica	NR	Los factores asociados con mortalidad fueron: Edad P 0.00001 IMC mayor de 30 P 0.0001 Mujeres P 0.0001 Fumar: P 0.02
Bhansing et al (65)	Fenómeno de Raynaud 95% úlceras digitales 40% Rodnan 4-12 Enfermedad intersticial 37% Fibrosis 15% disfunción diastólica 41% Crisis renal 4%	SScL= 73% SScD= 27%	Poliautoinmunidad con polimiositis Fenómeno de Raynaud 88% Úlceras digitales 21% Rodnan 5-11 Enfermedad intersticial 58% Fibrosis 30% Disyunción diastólica 37%	SScL= 79% SScD= 21%	Fibras musculares necróticas	Corticoides	Tasa de supervivencia en PAI: 82%-68% comparada con SSc solo que fue de 93-87%

			Crisis renal 4% fibras musculares necrótica 96%				
Antonelli et al (64)	NR	NR	NR	NR	Bocio Patrón hipoecoico	NR	NR
Salliot et al (60)	NR	NR	NR	SScL= 81.5%	Xerostomía xeroftalmia, 7.4% Biopsia grado 3-4 84.2%, Artritis 33.3%, Linfoma 0%, Neuropatía periférico 18.5% SS: SICCA 2.5% Biopsia grado 3-4 90.9% , linfoma 10%, neuropatía periférica 8%	NA	NR
Sawamura et al (91)	NR	NR	Distensión abdominal, palpitaciones, vomito, dolor al respirar, neumonía intersticial, emesis, palpitaciones, Pitting scars, calcificación, artritis	SScD	NR	NR	NR
Rodríguez-Reyna et al (102)	NR	NR	DPM-SSc esclerodactilia 5 (100%) microinfartos en dedos 3 (60%) fibrosis pulmonar 2(40%) Fenómeno de Raynaud 4 (80%) LES-SSc Esclerodactilia 3 (100%) microinfartos en dedos 2 (66%) fibrosis pulmonar	SSc-DPM=SScL SSc-LES=SScD	DPM: miositis debilidad proximal 5 (100%) mialgias 5 (100%) LES: Eritema malar 2 (66%) artritis. 3 (100%) serositis 2(66%) Fotosensibilidad 3 (100%) Úlceras orales (66%) Hematológico 3 (100%)	Prednisolona Metotrexato	NR

			0(0%) Fenómeno de Raynaud 4 (80%)				
Jinnin et al (78)	Manifestaciones clínicas SSc sola Úlceras en los pulpejos: 49.7% Telangiectasias: 62% Calcinosis:55.6 % Síntomas sica:19.5% Artralgias antes del fenómeno de Raynaud: 51.6%	SScL: 104 SScD:60	Los pacientes con SSc- AR desarrollaron artralgias antes del fenómeno de Raynaud con una incidencia significativamente más alta que los pacientes con SSc sola. (44.4% versus 4.8%, $p < 0.01$). Manifestaciones clínica SSc-AR Úlceras en los pulpejos: 66.7% Telangiectasias:71.4% Calcinosis:25% Síntomas sica:50% Artralgias antes del fenómeno de Raynaud: 44.4%	SScL=5 SScD= 4 No hubo diferencia estadísticamente significativa en el tipo de esclerosis	Artralgias antes que el fenómeno de Raynaud :5/9 pacientes (55.6%)	Todos los pacientes fueron tratados con DMARDS como D penicilina y Predonine o aurotiomolato No hubo diferencia estadísticamente significativa en la administración de DMARD en pacientes con SSc-AR comparada con SSc sola.	NR
Valencia- Caballero et al (83)	Infecciones vas urinarias a repetición	NA	vomito, disfagia, diplopía, esclerodactilia otras: dificultad a la marcha y a la presión, artritis, candidiasis orofaríngea	NR	LES: Artritis, alopecia DPM: Debilidad proximal Vitíligo: Lesiones en piel, maculas hipocráticas en cara, cuello, tronco y extremidades Otras: microstomia.	Pulsos con metilprednisolona y continua con prednisolona	NR
Han et al (93)	engrosamiento de la piel, puffy fingers	NR	HAI-PBC- SSc Parches eritematosos dolorosos en manos, brazos, axilas, cuello y abdomen Esclerodactilia Fenómeno de Raynaud Parches de sal y pimienta en axilas puffy fingers Nódulos subcutaneos en el pulgar izquierdo,	SScL=2 SScD= 0	NR	NR	NR

			engrosamiento de la piel SSc: esclerodactilia, puffy fingers, fenómeno de Raynaud, hiperpigmentación de sal y pimienta				
Marí-Alfonso et al (28)	calcinosis y telangiectasias en menor proporción	SScL=924 (59%) SSc D =359 (22.9%) Otros tipos de SSc=283 (18.1%)	SSc-HBI (Compromiso hepatobiliar como CBP, hepatitis autoinmune) Fenómeno de Raynaud: 114 (97%) Úlceras digital: 41(35%) Telangiectasias (84%) Calcinosis 30 (26%) Enfermedad pulmonar intersticial 44 (38%) Hipertensión pulmonar 27 (28%) Compromiso esofágico 67 (59%) Compromiso estomago 20 (24%) Pericarditis 4 (6.6%) Crisis renal esclerodermia 10 (10%) Mayor prevalencia de telangiectasias, calcinosis y disfunción diastólica en mayor proporción que en los pacientes con SSc sola. Calcinosis se asoció significativamente con SSc-HBI	SScL=88 (75.2%) SScD=6 (5.1%) Otro tipo de SSc=23 (19.7%)	NR	Antagonistas de los receptores de angiotensina Azatioprina	Causas de muerte pulmonar, cardíaca y renal asociado a SSc, cardiovascular, malignidad, infección en poliautoinmunidad. No hubo diferencia entre las causas de muerte entre los pacientes con PAI y sin PAI

Hudson et al (27)	Canadá: Duración de la SSc 10.4 años (DS 9). Colombia: Duración de la SSc 7 años (DS 6)	NR	Canadá: Duración de la SSc 11 años (DS 9). Colombia: Duración de la SSc 6 años (DS 6)	NR	NR	NR	NR
Forbess et al (29)	NR	SScD=46% SScL=54%	Compromiso gastrointestinal: 2/3 (67%) Dolor abdominal: 1/3 (33%) Diarrea: 1/3 (33%) Constipación: 1/3 (33%) Reflujo gastrointestinal: 2/3 (67%) Disfagia; 1/3 (33%) otros: obstrucción intestinal, xeroftalmia, xerostomía, artritis	SScD: 2/3 SScL: 1/3	No se observaron diferencias significativas con respecto a los síntomas gastrointestinales en los pacientes con SSc con anticuerpos celíacos positivos en comparación con los negativos.	NR	NR
Bhansing et al (63)	Fenómeno de Raynaud estuvo presente en 379 (96%) de los pacientes con SSc. Hipertensión pulmonar fue estadísticamente significativo más frecuente en los pacientes con SSc	SScL=276 (73%) SScD=109 (27%)	-Enfermedad intersticial fue más frecuente estadísticamente significativa en el grupo de SSc-DPM. -Mayor prevalencia de disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en el grupo de SSc-DPM -Fenómeno de Raynaud estuvo presente en 21 (84%) de los pacientes con SSc.	SScL=19 (76%) SScD= 6 (26%) No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de SSc limitada en los grupos	Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de necrosis de fibra muscular presente en el 96% de los pacientes con SSc-DPM comparada con el 67% de los pacientes con PM sola. Signos y síntomas de miositis como elevación de la CK y debilidad proximal fueron estadísticamente significativas más frecuentes en el grupo de SSc-DPM	NR	8 pacientes (32%) en el grupo de SSc-DPM murieron, sin embargo no fue estadísticamente significativo. Las causas de muerte en el grupo de SSc-DPM fueron: Enfermedad cardíaca progresiva: 2 Infarto del miocardio: 2 Falla respiratoria secundaria a enfermedad intersticial: 1 Sepsis: 2 Causa desconocida=1

					compara con los pacientes con SSc sola (96% vs 12% respectivamente P<0.001		
Alfonso B et al (72)	NR	NR	En este artículo mostraron la clínica de CBP y otra Enfermedades autoinmune concomitante en total 22 pacientes, de estos 11 tuvieron CBP-SSc. La clínica que expusieron fue del total de los 22 pacientes. Síntomas extrahepáticos 22 (100%) Fenómeno de Raynaud: 15 (68%) Ulceras digitales :3(13,6%) Telangiectasias 7 (31.8%) Afectación gastrointestinal 12 (54.5%) Reflujo gastroesofágico: 9 (41%) Enfermedad pulmonar intersticial: 3 (13.6%) HTP:0 (0%) Afectación cardiaca: 2(9%) Afectación renal 1 (4.5%) En otra tabla que exponen en el artículo compara los diferentes artículos de CBP-SSc donde la prevalencia de fenómeno de	SScL=7 Otro tipo de SSc=6	NR	NR	NR

			Raynaud en 8 artículos en promedio es de 22.9%				
Perez Madrid et al (105)	Fenómeno de Raynaud: presente en casi todos los pacientes 97.6% Compromiso pulmonar: 41/83 pacientes Compromiso pulmonar intersticial: 31/41 75.6% (más frecuente) Hipertensión pulmonar: 20/83, la HTP se asoció con manifestaciones clínicas como disnea (p <0,001), engrosamiento de la piel de los dedos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángeas (p <0,001), cicatrices en punta de dedos (p = 0,001), distrofia ungueal (p = 0,003) y tos (p = 0,034)	De los 87 pacientes con SSc sola SSCL = 67.5% SSCLD=35.5	NR	NR	NR	NR	NR
GENDI et al (61)	SSc Raynaud, puffy fingers,	SSc limitada= 1	Esclerodactilia, Atrofia, úlceras orales,	SSCL=1 SSCLD=0	AR: Artritis	Corticoides, metronidazol, eritromicina,	NR

	telangiectasias faciales, esclerodactilia		Candidiasis orofaríngea, Derrame pericárdico, Parestesias, Hepatoesplenomegalia Neuropatía periférica Hepatitis		Erosiones interfalángicas proximales LES: Ulceras orales, Derrame pericárdico, Parestesias, Hepatoesplenomegalia Neuropatía periférica	ciclofosfamida, metilprednisolona	
Assandri et al (75)	NR	NR	Paciente 1: Fenomeno de Raynaud, esclerodactilia, engrosamiento de la piel, cicatrices digitales de picadura, o edema digital y telangiectasia. Anormalidad en la capilaroscopia Fibrosis pulmonar Hernia hiatal y ectasia vascular antral gastrica Paciente 2: Fenómeno de Raynaud, dolor articular, esclerodactilia y edema digital. Dismotilidad esofágica	SScL=1 SScD=1	Paciente 1: Cirrosis hepática, esplenomegalia Ascitis Paciente 2: la función hepática se evaluó como grado A según la clasificación de Child-Pugh, y el puntaje del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune fue de 16.	Tratamiento paciente 1: administración de prednisona, a 40 mg por día durante dos semanas que controlo la hepatitis autoinmune. Después de haber recibido 5-10 mg / día de prednisolona como paciente ambulatorio y 400 mg de hidroxycloquina diariamente, la condición del paciente permaneció estable. Tratamiento paciente 2: NR	NR
Horiki et al (84)	Fenómeno de Raynaud 9 pacientes lo presentaron antes	SScL	Caso 1: Fenómeno de Raynaud, poliartritis, esclerodactilia, telangiectasias, anquilosis en manos, fibrosis pulmonar, peristalsis esofágica.	SScL=12/15 SScD=3/15	Caso 1: nódulos reumatoideos, hemorragia subaracnoidea, amiloidosis	Corticoterapia	Causas de mortalidad: Hemorragia subaracnoidea, neumonía

			caso 2: fenómeno de Raynaud, poliartritis, disfagia. Caso 3: fenómeno de Raynaud, esclerosis en dedos, esclerodermia proximal, pigmentación cutánea, telangiectasias, fibrosis pulmonar. Caso 4: Fenómeno de Raynaud, telangiectasias, despigmentación, poliartritis, calcificaciones subcutáneas, fibrosis pulmonar Caso 5: Fenómeno Raynaud, contracturas bilaterales, esclerodactilia, telangiectasias, despigmentación, fibrosis pulmonar, neumonía		Caso 2: Poliartritis, nodulos reumatoideos, osteoporosis Caso 3: Erosiones periarticulares		
Szucs et al (51)	NR	NR	De los pacientes con SSc-AR 19 /22 tenían SSc a largo plazo con diversas manifestaciones de órganos internos que luego se complicaron por el desarrollo de AR, generalmente de 1 a 16 años después del inicio de SSc. Solo tres pacientes desarrollaron AR antes del diagnóstico de SSc. Compromiso de	SScL=17(77%) SScD:5 (23%)	Poliartritis erosiva en 18 pacientes (82%) con SSc-AR. -Erosiones articulares marcadas en el interfalángico proximal (IP), metacarpofalángico (MCP), Articulaciones del carpo o cabezas cubitales	NR	NR

			órganos: Mas frecuentes: fibrosis pulmonar 17 (77%), dismotilidad esofágica 12 (55%) y manifestaciones cardíacas 11(50%) Otras: afectación renal: 5 (22.7)% pacientes, de estos todos tenían insuficiencia renal crónica. Hipertensión pulmonar 2 (9.1%) pacientes				
Marie et al (69)	NA	NA	Paciente 1 SSc: Telangiectasias, calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración en la peristalsis esofágica, enfermedad intersticial, biopsia hepática con hepatitis autoinmune Paciente 2 Disfagia, esclerosis cutánea, telangiectasias, capilaroscopia alterada	SScL=2 SScD=0	Debilidad proximal y fatiga En la resonancia magnética (RM) cerebral se evidencio lesiones hiperdensas focales en T2, localizadas bilateralmente en la sustancia blanca frontoparietal sugestivas de vasculitis cerebral Hepatomegalia y ecografía con hiperecogenicidad, no presenta ningún síntoma de hepatitis autoinmune. Otra sintomatología: Disfunción cognitiva, confusión y desorden de ansiedad	Corticoide Diltiazem Cisaprida	NR
Pamfil et al (70)	NR	NR	Paciente tenía disfagia, Telangiectasias,	SScL=1		Pulsos de metilprednisolona	NR

			Derrame pericárdico Fibrosis pulmonar			y ciclofosfamida. Después de 3 meses con este tratamiento la evolución fue buena con mejoría de la debilidad, el estado cognitivo, normalización de los parclínicos.	
Horimoto et al (35)	Escala de gravedad= 4,53 ± 0,4 Escala de actividad= 2.37 ± 0.22 Puntuación de la piel= 12,44 ± 1,54 sHAQ= 0.60 ± 0.07	SScL =17 SSc D=14 SSc temprana=4 SSc mixta =3	Escala de gravedad= 5.31 ± 0.60 Escala de actividad= 2,31 ± 0,30 Puntuación de la piel= 13,92 ± 1,39 sHAQ= 0.68 ± 0.08	SScL =9 SScD=10 SSc temprana=3 SSc mixta =4	NR	NR	NR
Mitsakakis et al (18)	Calcinosis=310 (27%) Fenómeno de Raynaud=1110 (95%) Dismotilidad esofágica=1005 (86%) Esclerodactilia=1095 (94%) Telangiectasias =877 (75%) Enfermedad intersticial pulmonar=396 (34%) HTP=362 (31%) Crisis renal esclerodermica=76 (7%) Anormalidad en la	SScL = 757.9 (65%) SScD= 408.1(35%)	Calcinosis=11 (13%) Fenómeno de Raynaud=80(93%) Dismotilidad esofágica=67(78%) Esclerodactilia=57 (66%) Telangiectasias=42 (49%) Enfermedad intersticial pulmonar=35 (41%) HTP=45(52%) Crisis renal esclerodermica=6 (7%) Anormalidad en la capilaroscopia =27 (31%) Úlceras digitales=33 (38%)	SScL = 75.68 (74%) SScD= 10.32 (12%)	NR	NR	432 muertes (SSc: n = 411, SSc-LES: n = 21). Las curvas de Kaplan-Meier sugieren que los sujetos superpuestos SSc-LES tienen una supervivencia similar (log-rank p = 0.06). La mediana del tiempo de supervivencia para los sujetos SSc-LES fue de 26.1 años y SSc fue de 22.4 años

	capilaroscopia =370 (32%) Ulceras digitales=378 (32%)						
Elhai et al (30)	NR	SScL 925/1439 (64.3%)	NR	SScL en el total de pacientes con PAI 314/385 (81%) SScL en los pacientes SSc-SS= 195/245 (79.6%) SScLen los pacientes SSc- CBP= 104/119 (87.4%) SScL en los pacientes SSc- AR=34/49 (69.4%) SScL en los pacientes SSc- DPM= 49/75 (65.3%)	NR	NR	
Derrett-Smith et al (69)	NR	NR	Compromiso Gastrointestinal= 6/8 Fenómeno de Raynaud= 8/8 HTP=2 Compromiso cardiaco:1/8 Fibrosis pulmonar 6/8 en los pacientes SSc- Vasculitis ANCA positivo Miositis 1/8 pacientes SSc-Vasculitis ANCA positivo Diálisis= 1/8 HAP =1/8	SScL:7/8 de los pacientes con SSc- Vasculitis ANCA positivo	Nefritis intersticial 1/8 Glomerulonefritis 6/8 Compromiso de la piel 4/8 Vasculitis cerebral 1/8 Neuropatía periférica 2/8	Ningún paciente había sido tratado con penicilamina o medicamentos antitiroideos.	NR
Caramaschi et al (73)	NR	SSc L:78 (61%) SScD: 40 (33.9%)	NR	NR	NR	NR	NR
Foocharoen et al (103)	Clínica al inicio del diagnóstico: Fenómeno de	SScL:109 (32.5%)	-Pacientes con SSc- DPM y SSc-LES en comparación con	Del total de pacientes con PAI SScL=28	SSc-DPM: tenía debilidad muscular al inicio de la SSc y	PAI general: Dosis moderadas a altas de	

Raynaud 215 (64,4) Úlcera digital 30 (9.0) Gangrena digital 6 (1.8) Telangiectasia 29 (8.7) Deformidad de la mano 28 (8.4) Síntomas constitucionales 81 (24.3) Frotación del tendón 23 (6.9) Disfagia 90 (27.0) Enfermedad por reflujo gastroesofágico 50 (15.0) Síntomas estomacales 43 (12.9) Síntomas intestinales 20 (6.0) Fibrosis pulmonar 134 (40.1) Hipertensión arterial pulmonar 4 (1.2) Crisis renal 2 (0.6) Derrame pericárdico 13 (3.9)	SSc difuso: 226 (67.5%)	los otros PAI (SSc-AR) presentaron fenómeno de Raynaud con más frecuencia. Clínica de diagnóstico al inicio en el total de los pacientes con PAI: Fenómeno de Raynaud =43 (63,2) Úlcera digital =6 (8.8) Gangrena digital =2 (2.9) Telangiectasia=7 (10.3) Deformidad de la mano = 5 (7.4) Síntomas constitucionales =17 (25) Frotación del tendón= 3 (4.1) Disfagia=20 (29.4) Enfermedad por reflujo gastroesofágico=9 (13.2) Síntomas estomacales= 8 (11.8) Síntomas intestinales =1 (1.5) Fibrosis pulmonar= 23 (33.8) Hipertensión arterial pulmonar =1 (1.5) Crisis renal= 0 Derrame pericárdico= 3 (4.4)	SSc difusa=40 SSc-DPM SSc limitada=14 SSc difusa=34 Fue significativamente más frecuente aparición del subconjunto dcSSc SSc-LES SScL=6 SScD=5 SSc-AR SScL=8 SScD=1	tuvieron disfagia durante el seguimiento. SSc-LES: nefritis lúpica (4 casos),erupción discoide (3 casos), anemia hemolítica (1 caso), Nefritis lúpica+ anemia hemolítica (1 caso) -Nefritis lúpica +miositis:1 casos -Nefritis lúpica clase IV fue la presentación más común (3 casos), seguida de nefritis lúpica clase II (2 casos) y nefritis lúpica clase V (1 caso). SSc-AR: Todos tenían artritis erosiva compatible con AR.	esteroides y el uso de inmunosupresores durante el seguimiento se asociaron significativamente con PAI (P = 0.04, <0.001 y 0.001, respectivamente). SSc-DPM: necesitaban terapia con esteroides en dosis moderadas a altas en el inicio de SSc que aquellos con los otros PAI (P = 0.002, 0.01, 0.01 y <0.001, respectivamente). -Necesitaron ciclofosfamida 5 pacientes con alveolitis coexistente -Pacientes con SSc-DPM y SSc-LES en comparación con los otros PAI (SSc-AR) necesitaron con más frecuencia dosis moderado-altas de esteroide durante el seguimiento (P = 0.02 y <0.001, respectivamente).	
---	--------------------------------	--	--	---	---	--

						-Pacientes con SSc-AR: El metotrexato fue el DMARD más común utilizado para la superposición de esclerodermia-AR (siete casos; 78%). Otros dos casos no recibir DMARD porque el uso de la terapia con ciclofosfamida para el grosor de la piel ya controlaba la artritis. Dos casos necesitaron ciclofosfamida para tratar una alveolitis coexistente Tratamiento en pacientes con PAI al inicio de la enfermedad Tratamiento moderado o alto=23 (33.8%) Inmunosupresores=8 (11.2%) Ciclofosfamida =6 Metotrexato=1 Azatioprina= 0	
Moinzadeh et al (26)	Los síntomas se clasificaron en los pacientes con SScL y SScD. HTP=	SScL=1598 SScD= 997	-SSc-DPM: El 59.1% tenía compromiso esofágico, el 38.6% de los pacientes tenía fibrosis pulmonar y el 34.1% sufría	NR	-Se desarrollaron significativamente más temprano y con mayor frecuencia afectación musculoesquelética.	-Los pacientes con síndromes de superposición de SSc fueron tratados con mucha más frecuencia con	NR

	SScL12.3% SScD 18.2% Fibrosis pulmonar= SScL 24.9% SScD 61.2% Esófago= SScL =56.2% SScD 60.8% Compromiso renal= SScL 8.3% SScD 14.3% Compromiso cardíaco= SScL9.6% SScD 18.3% Compromiso musculoesquelético= SScL 32.3% SScD 43.3% Síntomas secos= SScL= 39.5% SScD 33.8%		compromiso cardíaco, mientras que menos del 15.0% tenía insuficiencia renal o signos de Hipertensión pulmonar. -Afectación cardíaca: los pacientes con PAI-SSc dieron como resultado una posición intermedia clara entre los pacientes que padecían SScL y SScD. -Fibrosis pulmonar: Pacientes con PAI tenían un mayor riesgo en comparación con los pacientes con SScL (OR 1.6; p <0.001; 95% -CI 1.2 a 2.1) y un riesgo reducido en comparación con los pacientes con SScD (OR 0.4; p <0.001; 95% -CI 0.3 a 0.5). -Significativamente los pacientes con PAI tenían más afectación articular en comparación con pacientes con SScL y SScD (p <0.0001). -Otras manifestaciones orgánicas: No hubo diferencia		-La manifestación musculoesquelética incluyó debilidad muscular (36.9%), sinovitis (22.8%), contracturas (2.6%), Atrofia muscular (19.7%) y niveles elevados de CK (17.8%). -Pacientes PAI tenían tres veces el riesgo de desarrollar afectación musculoesquelética, en comparación con los pacientes con SScL (OR 3.2; p <0.001; 95% -CI 2.5 a 4.2), y el doble de riesgo en comparación con los pacientes con SScD (OR 2.2 ; p <0.001; 95% -CI 1. 6 a 2.9).	corticosteroides (60,6% frente a 27,3% (SScL) y 44,3% (SScD); p <0.0001) y agentes inmunosupresores (58.8% vs 21.0% (SScL) y 41.6% (SScD); p <0.0001) que otros subconjuntos de SSc.	
Zimmermann et al (26)	Pacientes con SScL sola (20) -Artritis simétrica en las	SScL= 20 SScD =0	-Inicio de fenómeno de Raynaud después de 11-50 años de la aparición de AR,	SScL=3 SScD=0	Los 3 pacientes con SSc-AR tenían AR erosiva	Los 3 pacientes con superposición de SScL-AR recibieron DMARD, pero	NR

	articulaciones carpianas, metacarpofalángeas o interfalángica= 4 (20%) -Artritis en más de 3 articulaciones= 3 (15%) -No se observaron erosiones en la radiografía -Síndrome sicca=2 Pacientes con AR (120) Nódulos reumatoideos: 7% Fenómeno de Raynaud: 3% Fibrosis pulmonar: 3%		seguido de esclerodactilia y telangiectasias. -Un paciente con disfunción esófago -2/3 Neuralgia del trigémino -3/3 Fenómeno de Raynaud -3/3 esclerodactilia -3/3 Telangiectasias			ninguno de ellos fue tratado con D-penicilamina. Cada uno de ellos tenía una secuencia diferente y combinación de DMARD y solo metotrexato fue prescrito a todos ellos	
Sasaki et al (85)	NR	NR	1 pacienteacroesclerosis 2 Pacientes esclerodactilia Fenómeno de Raynaud 2 pacientes Fibrosis pulmonar 3 Disfunción esofagica 5 pacientes La coexistencia de SSc-LES no se asoció con la extensión de la esclerosis en la piel. En contraste con la baja prevalencia de la fibrosis pulmonar, la disfunción esofágica	SScL=3 SScD=3	Alopecia cicatricial en 2 pacientes	NR	NR

			fue similar a los pacientes con SSc sola				
Costa et al (100)	Fenómeno de raynaud:44 (97.5%) necrosis digital 6 (13.3%) Úlceras digital 28 (62,2%) artritis: 19 (12,2%) miositis 14 (14%) dismotilidad esofágica: 22 (51,2%) Enfermedad intersticial: 13 30,2% HTP: 9 (22,5%) crisis renal: 2 (4,5%)	SSc L=29 SScD=16	Fenómeno de raynaud:11 (100%) necrosis digital 1 (10%%) Úlceras digital 6 (54.4%) artritis: 3 (27.3%) miositis 2(18.2%) dismotilidad esofágica: 7 (70%) Enfermedad intersticial: 7 (63.6%) HTP : 6(66.27%) crisis renal : 1(9.1%)	SScL=8 (72.7%) SScD= 3 (27.3%)	EAIT: Bocio DPM: Fatiga, debilidad muscular, anorexia, artralgias.	NR	NR
Chun et al (86)	NR	NR	Maculas eritematosas cianosis acral, Dermatitis exfoliativa Trombosis vascular, Neumonía intersticial HTP Fenómeno de Raynaud úlceras ungueales, piel delgada	SScL =1	SAF: Maculas eritematosas, Dermatitis exfoliativa HTP	ASA, Warfarina, prednisolona	NR
Tseng et al (99)	NR	NR	NR	NR	SS: Parotidomegalia, xeroftalmia, xerostomía	NA	NR
Baldini et al (66)	Esclerodactilia 89 (87.3%) Compromiso esofágico 72 (70.6%) Telangiectasia 32(31,4%) Calcinosis:7	NR	Esclerodactilia: 21 (51,2%) telangiectasia: 22 (43,7%) Fibrosis pulmonar: 2(14.6%), HTP:2(4.9%) compromiso esofágico 53.7% disfagia :28(68.3%)	SScL= 209	Xeroftalmia:41 (100%) xerostomía :40 (97,5%) Compromiso articular: 19 (46,3%) Púrpura :6(14,6%) linfoma:6(14,6%)	Corticoides, antimaláricos, prostaciclina	NR

	(6.9%) úlceras digitales:50 (49%) http: 16 (15.7%) Fibrosis pulmonar 26 (25.5%) fenómeno de raynaud: NR		Compromiso renal: 0 Compromiso cardiaco: NR fenómeno de raynaud: NR		Fatiga: 16 (39%) tiroiditis: 15 (36.6%),		
Anzai et al (87)	Síndrome de Raynaud, esclerodactilia, fatiga	NR	Fatiga Asma Pigmentación en extremidades, Esclerodactilia, Pitting scars, raynaud exoftalmo.	SScL=1	Exoftalmos	Mercazol, prednisolona	NR
Avouac et al (23)	SSc Francia: úlceras digitales 38% HTP:8%. fibrosis pulmonar:38% crisis renal: 1% SSc Italia: úlceras digitales: 35% HTP: 13.5%, fibrosis pulmonar: 32% crisis renal:2%	Del total de pacientes SScL: 611/893 (68%) SScD: 282/893 (32%)	EAI (239/1132, 21%) se asoció con una menor prevalencia de úlceras digitales	SScL=194/239 (81%) SScD= 45 (19%) la coexistencia de al menos 1 AID (239/1132, 21%) en toda la cohorte de SSc se asoció independientemente con el subf cutáneo limitado (OR 3.3, IC 95% 2.1–5.3)	Resultados: La presencia de EAIT (70/1132, 6%) se asoció con una frecuencia más baja de fibrosis pulmonar (OR 0.3, IC 95% 0.1- 0.7) la coexistencia de al menos 1	La DPM se asoció en el análisis multivariante con el uso de fármacos inmunosupresore s (OR 11.5, IC 95% 5.1-25.7).	
Zivkovic et al (88)	NR	NR	Fenómeno de Raynaud, diaforesis, artralgias, piel delgada, fatiga, esclerodactilia. Diplopía, hipotensión ortostática, fatiga, fenómeno de Raynaud, disnea, disfagia. Fatiga proximal	SScL= 1 SScD= 0	Miastenia: Fatiga, disnea, debilidad proximal	Prednisona, piridostigmina, levotiroxina, valciclovir, Lansoprazole, ranitidina, alendronato, calcio. Hidroxicloroquina, gabapentina, metformina, clonazepam,	NR

						mirtazapina, celecoxib, sumatriptan.	
Kambara et al (68)	NR	NR	Calcinosis Fenómeno de Raynaud, Dismotilidad esofágica, Telangiectasia, Esclerodactilia, Ptosis bilateral, Diplopía Disartria Rinolalia, Hepatoesplenomegalia	SScL= 1 SScD= 0	NR	NR	NR
Leite et al (89)	NR	NR	Poliartralgias, fenómeno de Raynaud, telangiectasia, reflujo gastroesofagico, microangiopatía,	SScL= 1 SScD= 0	Trombosis de la vena central de la retina Placenta previa,	Enalapril, omeprazol	NR
Fonseca Munoz et al (90)	NR	NR	Reflujo gastroesofágico dificultad respiratoria Disfagia microstomia telangiectasias simetría de los músculos de la cintura escapular y pélvica	SScL= 1 SScD= 0	Debilidad muscular Pérdida de peso, Dificultad respiratoria	Metotrexato, ácido fólico, prednisolona, microstomia, pliegues labiales radiados, ciclofosfamida, meropenem, ceftriaxona, azatioprina,	NR
Zandman- Goddard et al (92)	NR	NR	Fenómeno de Raynaud, úlceras isquémicas, esclerodactilia, poliartritis, fibrosis intersticial, pericarditis, cefalea, diarrea.	SScL= 5	Accidente cerebrovascular transitorio Anemia hemolítica, infarto agudo de miocardio, Constipación,	Warfarina, ASA, Metotrexato, prednisona, captopril, iloprost, omeprazol, enoxaparina, oxidodona, clindamicina	NR
Balbir Gurman et al (95)	NR	SSc Limitada= 14 (42.4%) SSc difusa= 19 (57.6%)	Enfermedad pulmonar intersticial: 4/13 Esclerodactilia: 5/13 Telangectasias: 4/13 Artritis: 6/13 Calcinosis: 4/13 Úlceras digitales: 8/13HTP	SScL= 12 (70.6%) SScD= 5 (29.4%)	AR: Artritis 3/13 Fenómeno de raynaud 3/13 cardiomiopatía 1/13	Inmunosupresor Ciclofosfamida, Metotrexato, Azatioprina, Micofenolato	NR

			Compromiso esofágico No hubo diferencias significativa entre los pacientes con SSc sola y los pacientes con PAI.		LES: Artritis: 4/13 Telangectasias: 2/ 13 Neumonía intersticial: 3/13 Fenómeno de raynaud:5/13 Colitis: Carcinoma de pulmón 1/13 HTP 1/13 SS: Artritis 1/13		
--	--	--	---	--	--	--	--

SSc: Esclerosis sistémica; EAIT: Enfermedad autoinmune tiroidea ; DPM: Dermatopolimiositis; SS: Síndrome de Sjögren; LES: Lupus eritematoso sistémico; CBP: Colangitis biliar primaria; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; SAF; Síndrome antifosfolipídico; EC: Enfermedad celiaca; AA: Alopecia areata; Pso: Psoriasis; AR: Artritis reumatoidea; HAI: Hepatitis autoinmune; HBI: Afectacion hepatobiliar; PAI: Poliautoinmunidad, HTP: Hipertensión pulmonar; ASA: Acido acetil salicilico; DMARD: Medicamentos antirreumaticos modificadores de la enfermedad; NR: No reporta.